



Programma nazionale
per le linee guida
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

REGIONE
TOSCANA



LINEE GUIDA

CONSIGLIO SANITARIO REGIONALE

DOCUMENTO 4
ottobre 2006

Diagnosi e trattamento delle epilessie



Servizio
Sanitario
della
Toscana

Nota per gli utilizzatori

La presente linea guida non è stata ideata per essere, né intende costituire, uno standard per l'assistenza ai pazienti con epilessia. Le raccomandazioni pratiche proposte si basano sulle principali prove della letteratura, ma non includono tutti i metodi appropriati per l'assistenza ed è possibile che vi siano altre procedure in grado di fornire risultati soddisfacenti. L'aderenza ai parametri riportati non garantisce un esito favorevole in tutti i casi e la procedura o il piano di trattamento raccomandati potrebbero non essere i più indicati per un determinato paziente.

Lo scopo del documento è di fornire agli operatori un accesso rapido alle principali informazioni, fermo restando che il giudizio conclusivo nel singolo caso deve essere sempre effettuato dal singolo professionista alla luce di tutti i dati clinici noti e delle opzioni diagnostiche e terapeutiche disponibili. Se, tuttavia, ci si discosta dalle procedure raccomandate al momento in cui viene presa una decisione rilevante, le ragioni di tale scelta dovrebbero essere documentate nelle note personali del paziente.

Diagnosi e trattamento
delle epilessie

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Data di pubblicazione: ottobre 2006

Data di aggiornamento: 2008

Autori

Andrea Amadori, Medico Anestesista e Rianimatore, AOU Careggi, Firenze
Franco Ammannati, Medico Neurochirurgo, AOU Careggi, Firenze
Maria Rita Bardini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze
Amedeo Bianchi, Medico Neurologo dell'Adulto e del Bambino, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo
Aurelio Bonelli, Medico Legale, AOU Careggi, Firenze
Daniela Buti, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze
Roberto Camprostrini, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato
Claudio Fonda, Medico Radiologo, AOU Meyer, Firenze
Cesare Francois, Medico di Medicina d'Urgenza, ASL 7 Ospedale Campostaggia, Poggibonsi, Siena
Luciano Gabbani (Coordinatore Organizzativo), Medico Geriatra, AOU Careggi, Firenze
Renato Galli, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 5 Ospedale Lotti, Pontedera, Pisa
Marzia Guarnieri, Medico Neurologo del Bambino e Pediatra del Territorio, AOU Meyer, ASL 10, Firenze
Renzo Guerrini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Meyer, Firenze, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa
Sandro Mauri, Medico Neurologo dell'Adulto e di Medicina Generale del Territorio, ASL 10, Firenze
Enrica Mazzeschi, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze
Gian Carlo Muscas (Coordinatore Scientifico), Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze
Marco Paganini, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze
Pasquale Palumbo, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato
Barbara Pucci, Psicologo, AOU Le Scotte, Siena
Raffaele Rocchi, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena
Eleonora Rosati, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze
Elettra Sgatti, Infermiere Professionale, ASL 10 Ospedale Nuovo S.Giovanni di Dio, Firenze
Gian Paolo Vatti, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena
Gaetano Zaccara, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale S.Maria Nuova, Firenze

Revisioni e collaborazioni

Paolo Balestri, Medico Neurologo del Bambino, AOU Le Scotte, Siena
Fabrizio Balestrieri, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale S. Maria Nuova, Firenze
Noè Battistini, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Le Scotte, Siena
Elisabetta Bertini, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 11 Ospedale S.Giuseppe, Empoli, Firenze
Anna Maria Bighellini, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze
Paola Brovedani, Psicologo, IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa
Giuseppe Cardamone, Medico Psichiatra dell'Adulto, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato
Barbara Chiochetti, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze
Nicola Di Lorenzo, Medico Neurochirurgo, AOU Careggi, Firenze
Anna Filippini, Medico Neurologo del Bambino, AOU Careggi, Firenze
Ferdinando Galassi, Medico Psichiatra dell'Adulto, AOU Careggi, Firenze
Claudia Gambetti, Psicologo, ASL 10 Ospedale S. Maria Nuova, Firenze
Flavio Giordano, Medico Neurochirurgo, AOU Meyer, Firenze
Carmela Ielapi, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze
Giovanni Lanzo, Tecnico di Neurofisiopatologia, AOU Careggi, Firenze
Aldo Mariottini, Medico Neurochirurgo, AOU Le Scotte, Siena
Valentina Melani, Infermiere Professionale, ASL 4 Ospedale Misericordia e Dolce, Prato
Luigi Murri, Medico Neurologo dell'Adulto, AOU S.Chiera, Pisa
Chiara Pizzanelli, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 5 Ospedale Lotti, Pontedera, Pisa
Alberto Pupi, Medico Nucleare, AOU Careggi, Firenze
Aldo Ragazzoni, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 10 Ospedale Nuovo S.Giovanni di Dio, Firenze

Laura Romeo, Infermiere Professionale, AOU Careggi, Firenze
Sauro Severi, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo
Paolo Zolo, Medico Neurologo dell'Adulto, ASL 8 Ospedale San Donato, Arezzo

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritto alla salute e politiche di solidarietà

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti
Alberto Auteri
Mario Barresi
Giancarlo Berni
Vito Antonio Delvino
Giuseppe Figlini
Gian Franco Gensini
Danilo Massai
Pierluigi Tosi

Settore Formazione, Promozione della Salute, Comunicazione e Governo Clinico

Maria Giuseppina Cabras

Hanno collaborato

Maria Bailo
Scilla Bussotti
Lucia Cappelletti
Giuseppe La Cascia
Giuseppina Agata Stella

PNLG - ISS

Alfonso Mele (responsabile)
Letizia Sampaolo
Luca Carra

Realizzazione redazionale

Simona Calmi (redazione)
Giovanna Smiriglia (grafica)
Zadig srl - via Calzecchi 10, 20133 Milano
www.zadig.it

Stampa

P.O. Produzioni editoriali, grafiche e multimediali del Centro Stampa Regione Toscana
Tiratura 12.000 copie
Distribuzione gratuita

Presentazione

Con il processo Linee guida, la Regione Toscana non ha voluto soltanto rispondere alle esigenze di appropriatezza delle decisioni cliniche bensì accompagnare i professionisti nel loro autonomo percorso di responsabilizzazione sul miglioramento continuo della qualità dei servizi e sulla salvaguardia di elevati standard di assistenza. Si è voluto in sostanza promuovere, all'interno di una strategia complessiva di governo clinico, un sistematico sostegno alla cultura della qualità che si può tradurre anche in un miglior utilizzo delle risorse.

Il processo Linee guida ha visto il coinvolgimento e la collaborazione di tanti operatori del Servizio sanitario regionale perché le linee strategiche del processo prevedevano il loro coinvolgimento, la formazione e la comunicazione. I numeri ad oggi di operatori coinvolti in questo processo sono davvero significativi.

Le scelte metodologiche e procedurali hanno richiesto un grosso impegno organizzativo a tutto il sistema e la regia complessiva è stata del Consiglio sanitario regionale, organismo di consulenza in materia sanitaria della Giunta e del Consiglio regionale. Il processo non è a termine perché, per porsi quale elemento centrale nel miglioramento continuo della qualità dei servizi, è necessario assicurarne lo sviluppo e la messa a regime anche con l'implementazione delle linee guida e la costruzione di una Banca dati di LG aggiornate in tempo reale.

A tutti gli operatori sanitari toscani, che sono considerati la «regia locale» del cambiamento, la risorsa culturale e professionale indispensabile per non chiudere il potenziale innovativo del processo Linee guida nella mera cornice dell'adempimento e della formalità, vanno i miei più sentiti ringraziamenti.

Enrico Rossi
Assessore al Diritto alla Salute
Regione Toscana

Indice

Presentazione	pag.	5
Glossario	»	10
Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	»	11
Introduzione	»	13
Informazioni su questa linea guida	»	13
Definizioni	»	14
Crisi epilettica	»	14
Epilessia	»	16
Classificazione	»	17
Epidemiologia	»	18
Incidenza	»	18
Prevalenza	»	18
Eziologia	»	19
Prognosi	»	19
Mortalità	»	20
Linee guida per la pratica clinica	»	21
Diagnosi e protocolli d'assistenza per i pazienti con crisi epilettiche	»	22
Si tratta di crisi epilettiche?	»	22
Assistere una persona durante una crisi epilettica	»	22
Definire il tipo di crisi e i fattori precipitanti	»	23
Definire il tipo di sindrome e l'eziologia	»	23
Comunicare la diagnosi	»	24
Esplorazioni neurofisiologiche	»	25
Elettroencefalogramma (EEG)	»	25
EEG e Long Term Video-EEG Monitoring	»	26
Altre tecniche	»	26
Referto EEG	»	27
Immagini cerebrali	»	28
Metodiche morfologiche	»	28
Metodiche funzionali	»	29
Indagini di laboratorio e genetica	»	30
Indagini di laboratorio	»	30
Indagini cromosomiche e genetiche	»	30
Neuropsicologia	»	32
Valutazione del livello cognitivo globale	»	32
Valutazione d'idoneità a compiti specifici	»	32
Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica	»	32
Valutazione delle competenze cognitive lobar	»	33
Valutazione neuropsicologica in età evolutiva	»	33
Terapia farmacologica	»	34
Quando iniziare una terapia antiepilettica	»	35
Probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi	»	35
Primo farmaco da utilizzare nelle crisi a inizio focale (parziali e tonico-cloniche secondariamente generalizzate)	»	36

Epilessie focali benigne dell'età evolutiva (sindromi epilettiche focali idiopatiche)	»	37
Primo farmaco da utilizzare nelle crisi generalizzate (sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche)	»	37
Epilessie generalizzate sintomatiche	»	38
Crisi non classificabili	»	39
Che cosa fare se il primo farmaco è inefficace	»	39
Farmaci generici	»	40
Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici	»	41
Interruzione della terapia	»	41
Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative	»	43
Stimolazione vagale (VNS)	»	43
Dieta chetogena	»	43
Farmaci immunomodulanti e plasmaferesi	»	44
Calcio antagonisti	»	44
Acetazolamide	»	44
Stimolazione visiva	»	44
Stimolazione magnetica transcranica (SMT)	»	45
Yoga	»	45
Trattamenti psicologici	»	45
Marijuana	»	45
Agopuntura	»	46
Vitamine	»	46
Chirurgia delle epilessie	»	47
Indicazioni generali per la selezione dei pazienti con epilessia intrattabile, potenziali candidati alla chirurgia	»	47
Valutazione pre chirurgica	»	48
Approcci chirurgici specifici	»	49
Crisi epilettiche acute	»	51
Convulsioni febbrili	»	51
Crisi epilettiche associate al trauma cranico	»	53
Crisi epilettiche associate ai tumori cerebrali	»	54
Crisi in corso di altre affezioni mediche e chirurgiche	»	54
Gli stati epilettici (SE)	»	57
Inquadramento clinico	»	57
Protocolli terapeutici per il trattamento degli SE	»	58
SE iniziale (primi 20-30 minuti)	»	59
SE definito (da 20-30 minuti a 60-90 minuti)	»	60
SE refrattario (dopo 90 minuti)	»	60
Epilessie nelle donne	»	62
Epilessia e ormoni sessuali	»	62
Contracezione	»	62
Intercezione di potenziali gravidanze	»	63
Gravidanza	»	63
Puerperio	»	65
Menopausa	»	65
Problemi medici e anestesiologicali in pazienti con epilessia	»	66
Disturbi psichiatrici ed epilessia	»	67
Comorbilità psichiatrica in epilessia	»	67

Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia	»	67
Le crisi psicogene	»	68
Sviluppo cognitivo ed epilessia	»	68
Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali	»	70
Modelli d'assistenza	»	70
La scuola	»	71
Il lavoro	»	72
Il servizio militare	»	73
La patente di guida	»	74
Il porto d'armi	»	74
Le attività sportive	»	75
Le disabilità	»	75
Le associazioni	»	76
Sintesi e raccomandazioni		
Informazioni su questa linea guida	»	78
Definizioni ed epidemiologia		78
Diagnosi e protocolli di assistenza per i pazienti con crisi epilettiche	»	80
Indagini neurofisiologiche	»	83
Neuroimmagini	»	85
Indagini di laboratorio e genetica	»	86
Neuropsicologia	»	88
Terapia farmacologica	»	88
Altre terapie farmacologiche e terapie alternative	»	98
Chirurgie delle epilessie	»	100
Crisi epilettiche acute	»	102
Stati epilettici (SE)	»	106
Epilessie nelle donne	»	109
Problemi medici e anestesiológicos in pazienti con epilessia	»	112
Disturbi psichiatrici ed epilessia	»	112
Modelli di assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali	»	114
Appendici		
Appendice 1: Crisi epilettiche	»	118
Crisi autolimitate	»	118
Crisi generalizzate	»	118
Crisi focali	»	119
Crisi continue	»	120
SE generalizzati	»	120
SE focali	»	120
Appendice 2: Sindromi epilettiche e condizioni correlate	»	122
Appendice 3: Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche	»	130
Appendice 4: Disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche	»	133
Appendice 5: Principali farmaci epilettici	»	135
Appendice 6: Flow-chart	»	143
1) Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica	»	143
2) Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (ambulatorio)	»	144
3) Decisioni terapeutiche	»	145
4) Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo	»	146
Note	»	147

Glossario delle abbreviazioni significative

- AAN:** American Academy of Neurology
AAP: American Academy of Pediatrics
ACTH: Adrenocorticotropic Hormone
AD: Autosomica Dominante
AR: Autosomica Recessiva
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality
AICE: Associazione Italiana Contro l'Epilessia
ASL: Azienda Sanitaria locale
AV: Atrio Ventricolare (blocco)
BID: Twice a Day
BLS: Basic Life Support
CSR: Consiglio Sanitario Regionale
CF: Convulsione Febbrile
CFC: Convulsione Febbrile Complessa
CFS: Convulsione Febbrile Semplice
CO: Contraccettivi Orali
CYP: Cytochrome P 450 Isoenzyme
DBS: Deep Brain Stimulation
DCI: Denominazione Comune Internazionale
DNET: Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor
EBM: Evidence Based Medicine
ECG: Elettrocardiogramma
ECM: Educazione Continua in Medicina
EEG: Elettroencefalogramma
EEGc: Elettroencefalogramma continuo
EPM: Progressive Myoclonic Epilepsy
ESESS: Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep
FDR: Forza delle Raccomandazioni
GEFS: Generalized Epilepsy with Febrile Seizures
GOIF: Gruppo Operativo Interdisciplinare Funzionale
GOM: Gruppo Operativo Multiprofessionale
HHE: Hemiconvulsion Hemiplegia Epilepsy
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HP: Iperpnea
Hz: Hertz
IBE: International Bureau for Epilepsy
IgG: Immunoglobuline G
ILAE: International League Against Epilepsy
LDP: Livello delle Prove
LICE: Lega Italiana contro l'Epilessia
LKS: Landau-Kleffner Syndrome
LTVM: Long Term Video-EEG Monitoring
MCV: Malattia Cerebrovascolare;
MEG: Magnetoencefalografia
MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke
MERF: Myoclonic Epilepsy associated with Ragged-Red Fibers
MPNE: Manifestazioni Parossistiche Non Epiletiche
NICE: National Institute for Clinical Excellence
OID: Once time a Day
P: Punta
PO: Punta onda
PPO: Polipunta onda
PARG: Progetto Abilitativo e Riabilitativo Globale
PEDs: Periodic Epileptiform Discharges
PES: Potenziali Evocati Sensitivi
PET: Positron Emission Tomography
RCT: Randomised Clinical Trial
RM: Risonanza Magnetica
RMf: Risonanza Magnetica funzionale
SE: Stato Epilettico
SEGC: Stato Epilettico Generalizzato Convulsivo
SENC: Stato Epilettico Non Convulsivo
SIGN: Scottish Intercollegiate Guideline Network
SLI: Stimolazione Luminosa Intermittente
SMR: Standardized Mortality Ratio
SMT: Stimolazione Magnetica Transcranica
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
SSN: Servizio Sanitario Nazionale
SUDEP: Sudden Death in Epilepsy
TC: Tomografia (assiale) Computerizzata
TIA: Transient Ischemic Attack
TID: Three times a Day
UGT: Uridine diphosphate glucuronosyltransferase
VNS: Vagal Nerve Stimulation

Guida ai livelli di prova e alla forza delle raccomandazioni

Le raccomandazioni presenti nella linea guida sono classificate con un livello di prova (LDP) e una forza della raccomandazione (FDR) espressi rispettivamente in 5 livelli in numeri romani e 3 livelli in lettere da A a C. Il LDP si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi controllati condotti in modo tale da produrre informazioni valide senza errori sistematici. La FDR è stata stabilita in accordo allo schema della US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).¹

	FDR	LDP	
corrisponde a principi di trattamento accettati che riflettono un livello elevato di certezza	A	I	prove ottenute da più studi clinici randomizzati e controllati con un numero ridotto di falsi positivi e negativi e/o metanalisi e revisioni sistematiche di studi randomizzati adeguatamente eseguiti
corrisponde a una particolare strategia, o una serie di strategie, che riflettono una moderata certezza	B	II	prove ottenute da studi randomizzati e controllati con un alto numero di falsi positivi o negativi o da almeno uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione o da metanalisi di questi studi
riguarda le rimanenti strategie di trattamento per le quali non è sempre definito il livello di certezza	C	III	prove ottenute da almeno un tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato
		IV	prove ottenute da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi
		V	prove basate su serie di casi aneddotici, sull'opinione di esperti autorevoli o su comitati di esperti come indicato in linee guida o <i>consensus conference</i> o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro di queste linee guida

Per gli studi sulla monoterapia farmacologica iniziale, in accordo con i criteri adottati dalle linee guida ILAE,¹³ uno studio di classe I prevede i seguenti criteri:

- disegno RCT in doppio cieco
- durata di trattamento maggiore o uguale a 48 settimane senza criteri di uscita forzata, disponibilità d'informazioni su 24 settimane o più di assenza dalle crisi (efficacia) o di 48 settimane o più di *retention* (non uscita dallo studio; è un tipo d'analisi che considera globalmente sia l'efficacia sia la tollerabilità come *effectiveness*)
- se non è dimostrata una superiorità o per la dimostrazione di non inferiorità, le dimensioni del campione devono essere tali da individuare una differenza clinica minima verso un comparatore adeguato con almeno l'80% di potenza (differenza $\geq 20\%$)
- analisi statistica appropriata

Gli studi di classe II prevedono tutti i criteri precedenti eccetto la durata da 24 a 47 settimane o, per l'analisi di non inferiorità, una potenza che può escludere una differenza relativa del 21-30%. Gli studi di classe III e IV comprendono gli altri studi randomizzati in doppio cieco e in aperto mentre quelli di clas-

se V altri tipi di prove (*case reports*, opinioni di esperti). La qualità delle prove è stata utilizzata per determinare la FDR in accordo allo schema adottato in questa linea guida.

Per ogni raccomandazione è stata scelta la seguente terminologia per stabilirne il peso:

Indicata	tecnica diagnostica o terapia ritenuta indispensabile in tutti i casi
Non indicata	tecnica diagnostica o terapia non consigliabile
Indicata solo	tecnica diagnostica o terapia da adottare in sottogruppi di pazienti (specificandoli)
Ottimale	tecnica diagnostica o terapia utile ma applicabile solo in centri specializzati

Introduzione

Informazioni su questa linea guida

La presente linea guida è il risultato del lavoro di un *panel* di professionisti esperti in epilessie sia per la funzione svolta all'interno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sia per il curriculum e le specifiche competenze acquisite. Il nucleo di membri convocati inizialmente dal Consiglio Sanitario della Regione Toscana (CSR)² nell'ottobre 2002 ha in seguito coinvolto altri professionisti esperti in argomenti specifici, costituendo i gruppi di lavoro in base alla multiprofessionalità e alle diverse specializzazioni. I membri del *panel* sono affiliati a ordini professionali e varie società scientifiche e hanno dichiarato di non avere conflitti d'interesse tali da impedire la partecipazione al progetto. (*)

La ricerca delle prove è stata effettuata in prima battuta nella Cochrane Library³ e, in caso di risultato negativo, sono stati individuati singoli studi randomizzati e controllati o studi comparativi non randomizzati utilizzando il database PubMed.⁴ La ricerca è stata limitata alla lingua inglese e agli studi condotti sull'uomo, considerando solo quelli che i singoli gruppi di lavoro avevano definito rilevanti in termini di novità e d'importanza per l'informazione generale dei professionisti. Allo scopo di fornire una visione comprensiva degli argomenti trattati, sono stati considerati inoltre revisioni, capitoli di libri e altre linee guida tra cui quelle elaborate dal National Institute for Clinical Excellence (NICE),⁵ dallo Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN),⁶ dall'American Academy of Neurology (AAN),⁷ dall'American Academy of Pediatrics (AAP),⁸ dall'International League Against Epilepsy (ILAE)⁹ e dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).¹⁰ Altri siti web consultati sono stati quelli dell'International Bureau for Epilepsy (IBE)¹¹ e dell'Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE).¹²

Una volta raccolte e valutate le prove, gli autori hanno steso una prima versione della linea guida che nel febbraio 2003 è stata sottoposta all'attenzione di tutti i partecipanti per eventuali commenti. Il manoscritto è stato corretto sulla base delle osservazioni ricevute e un comitato di redazione ha elaborato la versione definitiva del documento, uniformando i vari contributi. Nel corso della seconda e ultima riunione plenaria svoltasi a giugno 2003 sono stati esaminati gli ulteriori commenti o problemi.

Nel luglio 2003 gli autori hanno consegnato la linea guida al CSR e nel gennaio 2004 è stata pubblicata e inviata dall'Assessorato per la Sanità della Regione Toscana ai medici, agli infermieri

(*) Alcuni autori, revisori e collaboratori di queste linee guida svolgono la propria attività in strutture sanitarie, ospedaliere, universitarie o IRCS, dove sono effettuati RCT e altre ricerche. I finanziamenti per lo svolgimento delle ricerche possono provenire, anche, dalle industrie dei farmaci o dei dispositivi biomedicali. Altri rapporti dichiarati con le industrie sono le attività occasionali retribuite come oratore a congressi, riunioni scientifiche e corsi d'aggiornamento e varie consulenze scientifiche. Le industrie che possono avere un interesse in queste linee guida e che hanno, o hanno avuto, rapporti con alcuni autori, revisori e collaboratori sono: Cyberonics (stimolatore vagale), Elan Eisai (antiepilettici), Essex (antiepilettici), Glaxo Smith-Kline (antiepilettici), Novartis (antiepilettici), Pfizer (antiepilettici), UCB Pharmaceutical (antiepilettici), Janssen-Cilag (antiepilettici), Sanofi-Aventis (antiepilettici) e Wyeth Lederle (antiepilettici). Gli autori, i revisori e i collaboratori non hanno avuto alcun interesse finanziario in queste linee guida e le industrie non hanno in nessun modo influenzato le loro scelte e decisioni.

Introduzione

Informazioni su questa linea guida

La presente linea guida è il risultato del lavoro di un *panel* di professionisti esperti in epilessie sia per la funzione svolta all'interno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) sia per il curriculum e le specifiche competenze acquisite. Il nucleo di membri convocati inizialmente dal Consiglio Sanitario della Regione Toscana (CSR)² nell'ottobre 2002 ha in seguito coinvolto altri professionisti esperti in argomenti specifici, costituendo i gruppi di lavoro in base alla multiprofessionalità e alle diverse specializzazioni. I membri del *panel* sono affiliati a ordini professionali e varie società scientifiche e hanno dichiarato di non avere conflitti d'interesse tali da impedire la partecipazione al progetto. (*)

La ricerca delle prove è stata effettuata in prima battuta nella Cochrane Library³ e, in caso di risultato negativo, sono stati individuati singoli studi randomizzati e controllati o studi comparativi non randomizzati utilizzando il database PubMed.⁴ La ricerca è stata limitata alla lingua inglese e agli studi condotti sull'uomo, considerando solo quelli che i singoli gruppi di lavoro avevano definito rilevanti in termini di novità e d'importanza per l'informazione generale dei professionisti. Allo scopo di fornire una visione comprensiva degli argomenti trattati, sono stati considerati inoltre revisioni, capitoli di libri e altre linee guida tra cui quelle elaborate dal National Institute for Clinical Excellence (NICE),⁵ dallo Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN),⁶ dall'American Academy of Neurology (AAN),⁷ dall'American Academy of Pediatrics (AAP),⁸ dall'International League Against Epilepsy (ILAE)⁹ e dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).¹⁰ Altri siti web consultati sono stati quelli dell'International Bureau for Epilepsy (IBE)¹¹ e dell'Associazione Italiana Contro l'Epilessia (AICE).¹²

Una volta raccolte e valutate le prove, gli autori hanno steso una prima versione della linea guida che nel febbraio 2003 è stata sottoposta all'attenzione di tutti i partecipanti per eventuali commenti. Il manoscritto è stato corretto sulla base delle osservazioni ricevute e un comitato di redazione ha elaborato la versione definitiva del documento, uniformando i vari contributi. Nel corso della seconda e ultima riunione plenaria svoltasi a giugno 2003 sono stati esaminati gli ulteriori commenti o problemi.

Nel luglio 2003 gli autori hanno consegnato la linea guida al CSR e nel gennaio 2004 è stata pubblicata e inviata dall'Assessorato per la Sanità della Regione Toscana ai medici, agli infermieri

(*) Alcuni autori, revisori e collaboratori di queste linee guida svolgono la propria attività in strutture sanitarie, ospedaliere, universitarie o IRCS, dove sono effettuati RCT e altre ricerche. I finanziamenti per lo svolgimento delle ricerche possono provenire, anche, dalle industrie dei farmaci o dei dispositivi biomedicali. Altri rapporti dichiarati con le industrie sono le attività occasionali retribuite come oratore a congressi, riunioni scientifiche e corsi d'aggiornamento e varie consulenze scientifiche. Le industrie che possono avere un interesse in queste linee guida e che hanno, o hanno avuto, rapporti con alcuni autori, revisori e collaboratori sono: Cyberonics (stimolatore vagale), Elan Eisai (antiepilettici), Essex (antiepilettici), Glaxo Smith-Kline (antiepilettici), Novartis (antiepilettici), Pfizer (antiepilettici), UCB Pharmaceutical (antiepilettici), Janssen-Cilag (antiepilettici), Sanofi-Aventis (antiepilettici) e Wyeth Lederle (antiepilettici). Gli autori, i revisori e i collaboratori non hanno avuto alcun interesse finanziario in queste linee guida e le industrie non hanno in nessun modo influenzato le loro scelte e decisioni.

professionali, ai farmacisti e ai tecnici sanitari della regione convenzionati con il SSN figurando nel programma nazionale per la formazione continua degli operatori della Sanità (ECM). I commenti di coloro che hanno partecipato a tale evento formativo sono stati discussi in una riunione plenaria del *panel* nel maggio 2006 dopo la quale gli autori (su incarico del CSR) hanno aggiornato e rivisto la prima versione pubblicata. Il comitato editoriale ha steso una versione da discutere nell'ultima riunione plenaria nel giugno 2006 e ha inviato quest'ultima al CSR nel luglio 2006.

La prima e la seconda versione di queste Linee Guida sono state discusse anche tra i medici del *panel* e alcuni pazienti con epilessia, ai quali è stato chiesto di indicare quesiti specifici da sottoporre all'attenzione del gruppo di lavoro e di partecipare alle riunioni. I pazienti, tuttavia, hanno preferito non intervenire in modo ufficiale. La lotta al pregiudizio e allo stereotipo negativo che avvolge ancor oggi i pazienti con epilessia è uno degli obiettivi del nostro lavoro.

La struttura di questa linea guida prevede una prima parte divulgativa nella quale sono fornite le informazioni di base che riguardano l'epilessia, i principi di diagnosi e di trattamento, gli aspetti psico-sociali e l'organizzazione dell'assistenza. Segue una seconda parte dove sono riportate sintesi e raccomandazioni per i vari argomenti trattati. Le informazioni contenute nelle due parti sono spesso complementari e si consiglia la consultazione di entrambe.

Definizioni

Le crisi epilettiche e l'epilessia sono disturbi neurologici molto frequenti. Si possono verificare a qualsiasi età, ma non sono ugualmente distribuiti nelle varie popolazioni e vi sono importanti differenze tra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo.

Le definizioni riportate nei paragrafi successivi sono utilizzate nei principali studi presenti in letteratura e tengono conto degli standard sulla terminologia e sulle misure epidemiologiche raccomandati dall'ILAE.^{12,14-20}

Crisi epilettica

Una crisi epilettica è un evento presumibilmente conseguente a un'attività abnorme ed eccessiva di un gruppo di neuroni cerebrali. La manifestazione clinica consiste in un fenomeno improvviso e transitorio che è in relazione alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica epilettica. Ne derivano sintomi motori, sensoriali, autonomici o mentali, rilevati dal paziente o da un osservatore, durante i quali il paziente può o meno avere una turba di coscienza.

Nella classificazione riportata dall'ILAE,¹⁹ sono distinte le crisi autolimitate da quelle continue (stati epilettici, SE). Si devono considerare, inoltre, altre 2 caratteristiche principali:

- **crisi focale:** la semiologia iniziale della crisi indica, o è consistente con, l'iniziale attivazione di una singola parte di un emisfero cerebrale. Il termine focale è sinonimo, ma da preferire, a parziale. La distinzione tra crisi parziali semplici (senza disturbo di coscienza) e complesse (con disturbo di coscienza) non è più consigliata^{15,19}
- **crisi generalizzata:** la semiologia iniziale della crisi indica, o è consistente con, un coinvolgi-

mento più che minimo di entrambi gli emisferi cerebrali. In realtà nelle crisi generalizzate il cervello non è colpito in modo totale e, a seconda del tipo di crisi, della sua partenza e del suo sviluppo, alcune aree corticali possono essere interessate più o meno di altre. Tuttavia il termine è stato mantenuto per indicare sia la bilateralità sia la non focalità dei fenomeni. Le crisi generalizzate sono quelle di assenza, tipica e atipica, le miocloniche, le atoniche, le toniche, le cloniche e le tonico-cloniche. Una crisi che inizia in modo focale può in seguito evolvere verso una secondaria generalizzazione tonica, clonica e/o tonico-clonica

Altri termini utilizzati per descrivere situazioni specifiche comprendono:

- **crisi non provocate:** insorgono spontaneamente in assenza di un danno acuto cerebrale o di un fattore scatenante. La terminologia adottata in molti studi per designare l'eziologia distingue tra:
 - crisi remote sintomatiche conseguenti a una condizione che ha determinato un danno cerebrale non evolutivo. Tali casi occorrono in individui in cui l'epilessia insorge dopo la risoluzione della fase acuta di un'infezione, di un trauma cranico, di uno *stroke* o di altre patologie che causano, come esiti, una lesione del cervello
 - crisi non provocate a eziologia sconosciuta. In tali situazioni non può essere identificato un chiaro antecedente. Ove possibile questi casi devono essere denominati in base alla terminologia adottata dalla ILAE che distingue le epilessie idiopatiche da quelle probabilmente sintomatiche (termine preferito a criptogeniche)
 - crisi sintomatiche di un'encefalopatia progressiva. Sono compresi in questo gruppo i casi conseguenti a un disturbo cerebrale progressivo (tumori, infezioni, virus lenti, infezioni da HIV, parassitosi, malattie autoimmuni, malattie metaboliche, malattie neurodegenerative)
- **crisi provocate (acute sintomatiche):** si verificano in stretta associazione temporale con un'alterazione acuta sistemica, metabolica o tossica (per esempio infezioni, neoplasie, *stroke*, traumi cranici, emorragie cerebrali, intossicazioni acute o sospensione di alcol). Sono eventi spesso isolati, ma possono anche verificarsi nuovamente quando la condizione acuta si ripresenta, come per esempio le crisi da sospensione alcolica. Possono anche evolvere in uno SE
- **crisi riflesse:** sono causate da stimoli sensoriali. Crisi epilettiche isolate riflesse possono verificarsi anche in situazioni che non sempre richiedono una diagnosi di epilessia. Le crisi scatenate da febbre o da sospensione alcolica non devono essere considerate crisi riflesse
- **crisi singola o isolata:** indica che una o più crisi si sono verificate in un periodo non superiore alle 24 ore. Negli studi presenti in letteratura più crisi che si ripetono in un periodo di 24 ore sono considerate, per convenzione, un singolo evento
- **convulsione:** è una manifestazione motoria tipica della crisi epilettica di grande male caratterizzata dalla comparsa di movimenti ritmici delle estremità (movimenti clonici o clonie). Il termine è spesso utilizzato per indicare le crisi epilettiche che hanno una semiologia motoria nell'ambito di specifiche situazioni come le convulsioni febbrili (CF) e gli SE convulsivi
- **crisi neonatali:** crisi epilettiche che si verificano nelle prime 4 settimane di vita
- **crisi in serie:** crisi frequenti che si ripetono a brevi intervalli con completo recupero neurologico tra una crisi e l'altra
- **stato epilettico (SE):** condizione epilettica stabile e duratura caratterizzata da una crisi di durata superiore a 30 minuti oppure da una serie di crisi ravvicinate senza recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e la successiva. Un episodio di SE è considerato un evento singolo

- **eventi non epilettici:** manifestazioni cliniche parossistiche non correlate alla scarica anormale di un gruppo di neuroni cerebrali definite spesso come manifestazioni parossistiche non epilettiche (MPNE). Esse comprendono:
 - disturbi della funzione cerebrale (vertigini, sincopi, disturbi del movimento e del sonno, aure emicraniche, amnesia globale transitoria, enuresi notturna eccetera)
 - pseudocrisi (disturbi del comportamento, improvvisi, di origine non epilettica e considerati di esclusiva natura psichica). Il termine di crisi psicogene è un termine utilizzato per indicare l'esclusiva natura psichica dell'evento non epilettico e viene da molti preferito a quello di pseudocrisi

Epilessia

Il termine epilessia indica i disturbi o le malattie che si accompagnano alle crisi epilettiche. Alcuni dei termini utilizzati per descrivere questi disturbi sono:

- **disordine epilettico:** è una condizione neurologica caratterizzata da una predisposizione duratura a generare crisi epilettiche e dalle relative conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali. La definizione di epilessia richiede l'occorrenza di almeno una crisi epilettica
- **epilessia:** nella definizione proposta dalla commissione ILAE per l'Epidemiologia,^{16,17} l'epilessia è caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti (2 o più), non provocate da una causa immediatamente identificabile
- **epilessia attiva:** un caso prevalente di epilessia attiva è quello di un paziente che ha avuto per lo meno una crisi epilettica nei 5 anni precedenti, indipendentemente dal trattamento con farmaci antiepilettici (FAE). Un caso prevalente sottoposto a trattamento è quello in cui un soggetto con una diagnosi di epilessia, assume FAE nel giorno di accertamento
- **epilessia in remissione:** un caso prevalente di epilessia in remissione è quello di un paziente in trattamento con FAE senza crisi per 5 o più anni. Si distingue tra remissione in trattamento farmacologico e senza trattamento farmacologico a seconda che il paziente assuma o meno la terapia nel giorno di accertamento
- **epilessia (farmaco)-resistente o intrattabile:** è l'epilessia di un paziente le cui crisi persistono nonostante l'utilizzo dei FAE. Non vi è un *consensus* su questa definizione. In genere un paziente con epilessia farmacoresistente ha già provato almeno 2 farmaci di prima linea, sia come monoterapia sia in combinazione, appropriati per la sindrome epilettica di cui è affetto
- **sindrome epilettica:** è un complesso di segni o sintomi che, associati tra di loro, determinano un'entità unica e caratteristica. Le sindromi sono classificate sulla base del tipo di crisi, del contesto clinico, delle caratteristiche neurofisiologiche e delle neuroimmagini. Una sindrome può essere "generalizzata" se tutte le crisi e le anomalie dell'elettroencefalogramma (EEG) sono generalizzate o "focale" se le manifestazioni cliniche o dell'EEG suggeriscono un esordio focale. Tuttavia non sempre queste caratteristiche sono nettamente distinguibili. In base all'eziologia e alla clinica una sindrome può essere definita come:
 - idiopatica: è una sindrome caratterizzata dalla presenza di un'epilessia, comunemente a insorgenza età dipendente, in assenza di lesioni strutturali encefaliche o altri segni o sintomi neurologici. Il termine idiopatico indica la presumibile influenza genetica sulla suscettibilità alle

- crisi, siano esse generalizzate o focali. La predisposizione genetica è complessa e solo raramente è ipotizzabile un'ereditarietà legata a un singolo gene
- sintomatica: è una sindrome in cui le crisi epilettiche sono il risultato di una o più lesioni cerebrali strutturali accertabili
 - probabilmente sintomatica (criptogenica): è una sindrome in cui si ritiene che le crisi epilettiche siano il risultato di una lesione cerebrale anche se questa non è stata identificata
 - benigna: è una sindrome caratterizzata da crisi epilettiche facilmente trattabili o che non richiedono trattamento e in cui vi è una remissione senza sequele
 - riflessa: è una sindrome in cui tutte le crisi sono precipitate da stimoli sensoriali. Le crisi riflesse che occorrono in corso di sindromi generalizzate o focali e che sono associate anche a crisi non provocate sono da riportare come tipo di crisi
- **malattia epilettica:** è una condizione patologica che ha un'eziologia singola, specifica e ben definita. Così la malattia di Unverricht-Lundborg rientra nel gruppo delle sindromi dell'epilessie miocloniche progressive assieme alla malattia di Lafora, alla sialidosi eccetera
 - **encefalopatia epilettica:** è una condizione in cui si ritiene che le anomalie epilettiche di per sé siano causa del progressivo disturbo della funzione cerebrale

Classificazione

L'elaborazione di un sistema di classificazione delle crisi e delle sindromi epilettiche è uno strumento indispensabile per consentire la comunicazione fra coloro che si occupano di epilessia e per poter confrontare i dati e i risultati degli studi e delle ricerche.

L'ILAE⁸ è l'organizzazione che ha dato i maggiori contributi alla classificazione e alla terminologia con cui indicare le crisi e le sindromi epilettiche. Nella classificazione del 1989,¹⁵ ancora oggi spesso utilizzata, le sindromi epilettiche sono distinte in generalizzate e legate a una localizzazione (in base al tipo di crisi) e in idiopatiche, sintomatiche e criptogeniche (in base all'eziologia). Nel corso degli anni questo schema è stato rivisto e nell'ultima stesura del 2001¹⁹ è stato proposto l'utilizzo di una terminologia standard ma sufficientemente flessibile da prendere in considerazione alcuni aspetti pratici e dinamici della diagnosi. I concetti di legato a una localizzazione e di criptogenico, ritenuti non chiari, sono stati sostituiti rispettivamente con focale e probabilmente sintomatica ed è stato proposto uno schema su 5 livelli o assi:

- l'asse I riporta la descrizione fenomenologica delle sintomatologia ictale e utilizza un glossario standard della terminologia descrittiva indipendente da altri fattori come l'EEG e l'eziologia¹⁸
- l'asse II riporta il tipo o i tipi di crisi presentati dal paziente. A questo proposito viene individuata una lista di crisi che prevede una distinzione in crisi autolimitate e continue (SE) a loro volta classicamente distinte in generalizzate e focali. E' inoltre indicata la localizzazione per le crisi focali e i fattori scatenanti per le crisi riflesse (Appendice 1)
- l'asse III riporta la diagnosi sindromica che deriva da una lista di sindromi epilettiche accettate e riconosciute (Appendice 2). E' specificato che una diagnosi sindromica non è sempre possibile in tutti i casi e che nella lista sono identificate alcune condizioni in cui la presenza di crisi non implica di per sé la diagnosi di epilessia (per esempio crisi neonatali benigne, crisi febbrili). Viene sottolineata, inoltre, la presenza di sindromi ancora in discussione o in corso di definizione

- l'Asse IV riporta, quando è conosciuta, l'eziologia derivata da una lista di malattie specifiche frequentemente associate alle crisi e sindromi epilettiche (Appendice 3)
- l'Asse V, tuttora in fase di preparazione, riporta il grado di compromissione causato dalla condizione epilettica. Il riferimento attuale è quello derivato dallo schema proposto dal WHO ICIDH-29-19

Epidemiologia

Incidenza

Nei paesi industrializzati l'incidenza delle prime crisi non provocate ha un valore aggiustato per età compreso tra 18,9 e 69,5 su 100.000 (gli studi più recenti mostrano valori più alti).

L'incidenza di epilessia nei paesi industrializzati è compresa tra 24 e 53 per 100.000 con valori d'incidenza cumulativa compresi tra 1,7% e 3,1% all'età di 80 anni.

L'incidenza dell'epilessia e delle crisi non provocate è più alta nel primo anno di vita, poi decresce e si riduce durante l'adolescenza rimanendo relativamente stabile durante l'età adulta per poi crescere di nuovo nell'età avanzata.²¹⁻²³ Questo tipo di distribuzione è anche tipico delle crisi acute sintomatiche il cui rischio durante la vita è del 3,6%.²⁴

Le CF sono il disturbo neurologico più frequente nell'età pediatrica e interessano il 5% dei bambini entro il terzo anno di vita. Studi di popolazione sui bambini con epilessia nei paesi industrializzati riportano tassi d'incidenza compresi tra il 41 e il 50 per 100.000.²⁵

Riguardo al sesso alcuni studi riportano tassi d'incidenza per le prime crisi e l'epilessia maggiori nel maschio che nella femmina (rapporto maschi-femmine: 1,2-1,7). Vi sarebbero anche alcune differenze nel gruppo etnico rilevate soprattutto per gli SE. Tuttavia molti degli studi effettuati sono troppo complicati da fattori socioeconomici e le reali differenze legate sia al sesso sia al gruppo etnico non sono ancora spiegabili in termini di fattori di rischio specifici per la malattia.²¹⁻²³

La stima dell'incidenza annua degli episodi di SE varia a secondo delle casistiche con valori compresi fra 9,9 e 41 per 100.000 abitanti. Anche per gli SE la maggior parte degli studi è concorde nell'indicare una maggiore incidenza nella popolazione sopra i 60 anni (da 54 a 86 per 100.000). L'incidenza degli SE sembra essere cresciuta per l'aumento dei casi nell'anziano e degli SE mioclonici associati a un danno cerebrale anossico dopo un arresto cardiaco.²⁶⁻²⁷

Prevalenza

La prevalenza è una misura epidemiologica che rappresenta la severità e la cronicità dell'epilessia rispetto alla sua frequenza nella popolazione. Nella maggior parte degli studi la prevalenza durante la vita esprime il numero dei pazienti con epilessia attiva e in remissione.

Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'epilessia attiva è compresa tra il 3,5 e 10,7 per 1.000 con un punto di prevalenza compreso tra 3,7 e 8.²¹⁻²³

Eziologia

L'accertamento dei casi e la conoscenza della malattia varia da paese a paese in relazione al siste-

ma sanitario in cui l'indagine è condotta e nei vari studi la causa della malattia non è sempre riportata poiché essa richiede, comunemente, alcune indagini strumentali non sempre possibili. Per questo i casi d'epilessia attribuibili ai vari fattori eziologici variano considerevolmente secondo il tipo e l'area geografica in cui viene condotto lo studio e l'età dei casi accertati.

I casi di epilessia a insorgenza in età infantile hanno prevalentemente un'eziologia genetica o sono secondari alla presenza di un danno cerebrale dovuto a lesioni cerebrali occorse in epoca prenatale o perinatale, a infezioni del sistema nervoso centrale, ad anomalie cromosomiche o anomalie dello sviluppo corticale e disturbi neuroectodermici.²⁸⁻²⁹

In relazione ai fattori genetici bisogna ricordare che il 10% dei soggetti tra i 7 e 19 anni con crisi epilettiche ha una fotosensibilità.³⁰

Fino ai 3-4 anni di vita la febbre è la causa che induce più frequentemente crisi epilettiche mentre nell'età adulta e nell'anziano prevalgono i casi sintomatici di traumi e di *stroke*. Analogamente l'aumentata incidenza di crisi epilettiche e di epilessia riportata nei paesi industrializzati nell'anziano è, probabilmente, secondaria all'aumentata incidenza in questa età di malattie cerebrovascolari e degenerative.²¹⁻²³ La percentuale di pazienti con crisi dopo uno *stroke* varia dal 2% al 4%, è maggiore nei pazienti che hanno crisi tardive e la malattia cerebrovascolare è la causa più frequente di epilessia dopo i 35 anni.³¹

Si stima che il rischio di sviluppare un'epilessia cronica dopo le CF sia del 2-7%. Le CF prolungate sono un fattore di rischio per lo sviluppo, in età giovanile e adulta, di un'epilessia temporale associata a sclerosi mesiale temporale.^{28,32-33} Bisogna inoltre ricordare che in età infantile la febbre può essere un fattore scatenante di vere crisi epilettiche, situazione diversa dalle CF.

Negli adulti, invece, fattori di rischio importanti sono l'abuso di alcol o la sua sospensione, le intossicazioni da farmaci o droghe³⁴ e il trauma cranico. In uno studio di popolazione condotto nel corso di 30 anni in pazienti con trauma cranico non fatale senza precedente storia di epilessia o successivi traumi, il rischio di sviluppare l'epilessia era del 2,1% per i pazienti con trauma cranico lieve, del 4,2% nei pazienti con trauma cranico moderato e fino al 16,7% nei pazienti con trauma cranico severo. Il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di crisi tardive era la presenza di una contusione cerebrale o di un ematoma subdurale; fattori predittivi meno significativi erano la presenza di una prolungata perdita di coscienza e di una frattura cranica avvallata.³⁵

Prognosi

Il rischio che si verifichi una nuova crisi dopo una prima non provocata non è trascurabile³⁶⁻⁴⁰ anche se i FAE appaiono in grado di ridurre tale rischio.³⁶ Tuttavia la prognosi dell'epilessia riguardo al controllo delle crisi dopo il trattamento farmacologico è buona e la maggioranza dei pazienti riesce a ottenere una remissione prolungata.⁴¹ In alcuni casi è possibile anche sospendere il trattamento, ma i fattori di rischio per una ricaduta non sono identificati completamente.⁴²⁻⁴⁴ Ciò che è noto è che vi sono sindromi epilettiche a prognosi buona, altre a prognosi incerta e cattiva e che il numero di pazienti che ha ancora crisi nonostante il trattamento farmacologico è tutt'altro che trascurabile, circa il 30-40% dei casi.⁴¹ Tra i fattori più frequentemente associati allo sviluppo della farmacoresistenza sono considerati la maggiore durata della malattia, la minore età d'insorgenza, l'eziologia e il tipo di sindrome (le epilessie idiopatiche hanno una migliore pro-

gnosi), la presenza di una lesione cerebrale strutturale e la sua localizzazione (l'epilessia del lobo temporale associata a sclerosi mesiale temporale o ad altra lesione strutturale, ha una peggiore prognosi).⁴⁵ Il tipo di sindrome ha un ruolo importante anche per quanto riguarda la possibilità di sospendere il trattamento dopo la remissione delle crisi.^{28,41-44}

Mortalità

Studi di popolazione indicano che le persone con epilessia hanno una maggiore mortalità rispetto a quelle senza epilessia. In alcuni è riportato un rapporto standardizzato di mortalità (Standardized Mortality Ratio, SMR) maggiore o uguale a 8. Tale rapporto è maggiore nelle epilessie croniche e nelle epilessie associate a una lesione encefalica ma è lievemente più alto (SMR 1,6) anche nelle epilessie idiopatiche. Rispetto alla popolazione generale le cause di morte più frequenti nelle persone con epilessia sono i traumi, i suicidi, le polmoniti e le crisi.¹⁶⁻¹⁷ La mortalità attribuibile di per sé allo SE è il 2%. In questi casi non è dimostrata una diversa mortalità in base alla sintomatologia delle crisi, ma è comunemente ammesso che la morbilità sia maggiore per lo SE generalizzato convulsivo (SEGC). Fattori prognostici sfavorevoli sono la durata maggiore di un'ora, l'eziologia anossica e l'età avanzata.²⁶⁻²⁷

Nei pazienti con epilessia, specialmente nei più gravi, è anche più frequente la morte improvvisa (*sudden death in epilepsy*, SUDEP) non correlabile, cioè, direttamente alle crisi.⁴⁶⁻⁴⁷

**Linee guida
per la pratica clinica**

Diagnosi e protocolli d'assistenza per i pazienti con crisi epilettiche

Nella diagnosi di un paziente con sospetta epilessia vi sono due importanti passi da effettuare. Il primo è stabilire il tipo di crisi presentate dal paziente, il secondo è quello di definirne la causa e l'eventuale inquadramento sindromico.

Si tratta di crisi epilettiche?

Il primo passo verso la diagnosi è quello di stabilire se l'evento clinico sia compatibile con una crisi epilettica. Una storia accurata ottenuta interrogando il paziente o un testimone fornisce informazioni insostituibili per la diagnosi e i medici di medicina generale, i pediatri di famiglia, i medici dell'emergenza territoriale e dell'accettazione ospedaliera, gli infermieri professionali e tutto il personale sanitario hanno un ruolo unico nel raccogliere questi dati. Distinguere una crisi epilettica da un evento non epilettico, in particolare una sincope o una crisi psicogena, non è sempre facile. Una sincope può essere associata a scosse miocloniche, versione degli occhi verso l'alto e brevi automatismi⁴⁸⁻⁵² e le crisi psicogene possono imitare molto bene una crisi epilettica.⁵³⁻⁵⁷ D'altra parte anche una crisi epilettica può mostrare una sintomatologia simile alla sincope, sintomi bizzarri che mimano una crisi psicogena o che possono essere associati ad altri disturbi come l'emicrania.⁵⁸⁻⁵⁹ L'Appendice 4 riporta le principali condizioni che possono porre problemi di diagnosi differenziale con l'epilessia.

Assistere una persona durante una crisi epilettica

Il gruppo di lavoro di questa linea guida ritiene necessario che il personale sanitario sappia riconoscere e gestire una crisi epilettica. Ancora oggi su una persona con crisi epilettica generalizzata tonico-clonica sono effettuate manovre non adeguate che includono il cercare di contenere le convulsioni con forza, il cercare di aprire la bocca durante la fase d'irrigidimento tonico per introdurre qualcosa tra i denti, la somministrazione non necessaria di farmaci eccetera. Per questo motivo nel presente documento sono riassunte nelle raccomandazioni le principali azioni indicate per l'assistenza immediata. E' opportuno che il personale sanitario riconosca se dopo la crisi la persona abbia difficoltà respiratorie o circolatorie e sappia applicare le manovre del *Basic Life Support* (BLS).⁶⁰⁻⁶¹

In caso di crisi di assenza o parziali complesse non occorrono soccorsi speciali. Le assenze sono in genere brevi e basta rimanere accanto alla persona per controllare che riprenda il contatto con l'ambiente e per saper descrivere, in seguito, quanto avvenuto. In caso di crisi parziali complesse può essere necessario interagire con la persona allontanandola da luoghi pericolosi e proteggendola finché non ha ripreso coscienza.

L'attivazione dell'emergenza è necessaria se la crisi avviene in corso di una malattia o di un danno cerebrale acuto, se si verificano lesioni, se la crisi dura più a lungo del comune (una crisi tonico-clonica termina entro 2-3 minuti), se le crisi si ripetono e la persona non riprende conoscenza tra una crisi e l'altra (per più di 5 minuti).

In un paziente con epilessia nota, in cui la crisi termina spontaneamente, non è necessario in genere il ricovero ospedaliero. In caso di prima crisi, data la variabilità di condizioni che sottendono questi eventi, è opportuna una prima valutazione neurologica in urgenza. Ulteriori accertamenti potranno essere richiesti dal neurologo che gestirà il successivo percorso diagnostico e terapeutico.

Definire il tipo di crisi e i fattori precipitanti

Le crisi epilettiche si possono presentare in modo drammatico o subdolo, essere autolimitate, continue, isolate o ricorrere a breve distanza.

Crisi epilettiche minori come le assenze, le crisi miocloniche, alcune crisi focali, possono non essere diagnosticate per molti anni o essere considerate dal paziente e dai suoi familiari eventi non patologici. Al contrario una crisi maggiore, come la generalizzata tonico-clonica, viene sottoposta precocemente all'attenzione del medico.

La richiesta di descrivere le crisi deve prevedere domande su:

- i sintomi preictali, incluse le variazioni affettive e del comportamento prima della crisi
- le sensazioni soggettive del paziente (aura)
- i sintomi vocali (stridore o pianto, emissione di parole rallentate, frasi deformate)
- i sintomi motori (versione della testa o degli occhi, tipo di postura, presenza di scosse o d'irrigidimento, automatismi, movimenti focali o generalizzati)
- il tipo di respirazione (variazioni della frequenza e ampiezza, arresto, cianosi)
- le variazioni autonome (dilatazione pupillare, ipersalivazione, variazioni nella frequenza cardiaca, pallore, vomito)
- le variazioni del livello di coscienza
- i fenomeni allucinatori (visivi e psichici)
- le alterazioni cognitive (linguaggio)

Altri elementi da annotare sono i sintomi postictali che comprendono l'eventuale amnesia per l'evento, la confusione, lo stato di sopore o di sonnolenza, la cefalea e i dolori muscolari, le paralisi transitorie (di Todd), la nausea o il vomito e l'incontinenza sfinterica.

Oltre alla descrizione delle crisi, altre notizie da considerare riguardano l'età, la distribuzione circadiana e i fattori scatenanti delle crisi.⁶²⁻⁶⁷

Definire il tipo di sindrome e l'eziologia

La diagnosi di una sindrome epilettica può consentire ipotesi sulla prognosi a breve e lungo termine e fornire le basi per lo studio dei fattori eziologici, della storia naturale e del trattamento del disturbo.^{28,68-71}

Oltre al tipo di crisi, altri elementi da indagare per definire l'eziologia e il tipo di sindrome sono:

- **Petà d'esordio:** certe crisi come quelle di assenza e le mioclonie si associano alle sindromi generalizzate idiopatiche e sono caratteristiche dell'età infantile; altre crisi, come gli spasmi, sono esclusive dei bambini molto piccoli. Sempre nei bambini, l'età è un fattore essenziale nel determinare le caratteristiche cliniche ed EEG dell'epilessia. Le epilessie che iniziano nei bambini molto piccoli possono essere difficilmente classificabili fin dall'esordio e, in molti casi, si può arrivare a una diagnosi sindromica solo valutando l'evoluzione nell'arco di diversi mesi o anni
- **la storia familiare:** è accertato un maggior rischio di epilessia nei familiari e in alcune malattie a ereditarietà mendeliana l'epilessia può essere il sintomo principale
- **il tipo e il livello di sviluppo fisico e neurologico:** nel bambino la comparsa di un arresto o di una regressione o, viceversa, la preesistente storia di ritardo o di altri disturbi neurologici, orienta per un'eziologia sintomatica. Al contrario, la presenza di un'anamnesi personale e di un esame obiettivo generale e neurologico normale sono elementi a favore della diagnosi di un'epilessia idiopatica. Si deve anche ricordare che l'esame obiettivo generale, che deve includere necessariamente la valutazione del fenotipo, l'esame oculare, della cute e degli annessi cutanei (alla ricerca di alterazioni discromiche e dismorfiche il cui rilievo può indicare la presenza di una sindrome neuroectodermica), dovrebbe essere sempre ripetuto nel tempo poiché alcuni segni specifici potrebbero comparire in età successive
- **il comportamento e lo stato clinico:** all'inizio delle crisi inclusa l'eventuale presenza di fattori che possono aver provocato la crisi

Comunicare la diagnosi

Considerando le difficoltà diagnostiche e classificative è auspicabile che i pazienti con sospetto di epilessia siano valutati fin dall'inizio del percorso diagnostico e terapeutico da un medico esperto in questo tipo di disturbi. Inoltre, in accordo con altre linee guida,⁵ il gruppo di lavoro di questo documento concorda che la comunicazione della diagnosi sia uno degli elementi più importanti e ritiene che debbano essere fornite informazioni essenziali che includano la spiegazione di cosa sia l'epilessia, il suo trattamento farmacologico, le eventuali precauzioni e i principi legislativi che regolano, per esempio, la sicurezza sul lavoro, la patente di guida eccetera. Anche in questo caso le informazioni ritenute necessarie (e discusse in precedenza insieme ad alcuni pazienti con epilessia) sono riportate in una raccomandazione che, nell'intenzione del gruppo di lavoro della presente linea guida, dovrebbe essere utilizzata come *check-list*.

Le informazioni dovrebbero essere fornite quando la diagnosi è certa. La forma, il linguaggio e il modo devono essere scelte in relazione alle necessità individuali considerando sempre il contesto, l'età, il sesso, la cultura e i fattori psicologici. A questa fase di comunicazione deve essere concesso il tempo adeguato per rispondere anche alle domande del paziente, consigliando, se opportuno, la consultazione di guide per pazienti o siti internet di qualità (per esempio il sito web della ILAE,⁹ della LICE,¹⁰ dell'IBE¹¹ e dell'AICE¹²).

Esplorazioni neurofisiologiche

Elettroencefalogramma (EEG)

L'EEG è una tecnica diagnostica diffusamente applicata nei pazienti con il sospetto clinico di crisi epilettiche. L'obiettivo è quello di differenziare questa da altre manifestazioni non epilettiche.⁷² Può essere d'ausilio nell'individuare la presenza di un'encefalopatia (metabolica, infettiva, degenerativa) o un difetto di maturazione cerebrale, utili per l'inquadramento eziologico della crisi. Nei casi in cui la clinica sia suggestiva per crisi di natura epilettica, l'EEG permette di confermare la diagnosi in un alto numero di casi. Se il sospetto è orientato verso manifestazioni non epilettiche, in particolare una sincope, l'EEG sarà scarsamente informativo se non disinformativo per la diagnosi, a causa del rischio di rilevare anomalie anche in soggetti non epilettici. Per questo motivo l'esame è sconsigliato nei casi di sincope.⁵

L'esame standard consiste in una registrazione della durata di circa 30 minuti in stato di veglia quieta. Si impiegano due procedure di attivazione denominate iperventilazione (HP) e stimolazione luminosa intermittente (SLI). Durante l'HP, il paziente è invitato a respirare con una frequenza maggiore per 3 minuti. Le crisi di assenza sono indotte da questa procedura. La SLI è effettuata ponendo davanti agli occhi del paziente (a distanza di 30 cm circa) una lampada che genera sequenze di flash, con ciascuna sequenza di durata pari a 5 sec a occhi aperti seguiti da 5 sec con occhi chiusi. Le frequenze ideali sono 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30, 25. La SLI serve per valutare la presenza di una risposta fotoparossistica (epilessie fotosensibili).

Studi in età adulta⁷³⁻⁷⁴ e pediatrica⁷⁵⁻⁷⁸ hanno mostrato che l'EEG standard ha una sensibilità tra il 26% e il 59% nel rilevare la comparsa di attività parossistica nei pazienti con sospetto di epilessia e, anche se l'EEG può essere alterato in una popolazione di soggetti senza manifestazioni cliniche di epilessia, nei pazienti con sospette crisi non epilettiche la specificità dell'esame per la diagnosi di epilessia è comunque alta (78-98%).

Sono possibili anche falsi positivi, in quanto lo 0,5%-4% della popolazione, che non ha mai avuto crisi epilettiche, può avere un'attività EEG di tipo epilettiforme, soprattutto se sono presenti disturbi dello sviluppo, malattie psichiatriche e altre patologie neurologiche.^{62,79-80} E' opportuno ricordare che un EEG standard normale non esclude la diagnosi di epilessia.

Nel caso in cui l'EEG standard non sia d'ausilio per porre una diagnosi probabile o certa di epilessia, si rendono necessarie altre metodiche di registrazione per aumentare il contenuto informativo dell'indagine. Queste comprendono la registrazione di EEG multipli, durante sonno o dopo deprivazione di sonno.⁸¹⁻⁸³ Nei bambini la registrazione durante il sonno rappresenta la prassi comune della conduzione dell'esame (in alcuni casi il sonno può essere ottenuto somministrando melatonina o cloralio idrato).

Cruciale per aumentare la sensibilità dell'EEG standard è eseguire l'esame a breve distanza di tempo dalla prima crisi (la sensibilità aumenta fino al 90% se l'esame è eseguito entro le prime 24-48 ore e comunque nelle prime 4 settimane).⁵

Il valore prognostico dell'EEG standard nel prevedere il rischio di sviluppo d'epilessia dopo una prima crisi è alto.⁸⁴ Nei bambini, l'EEG mostra anomalie con maggior frequenza rispetto agli adul-

ti.⁸⁵ La presenza di anomalie generalizzate si associa a un maggior rischio di ricaduta, rispetto alla presenza di anomalie focali.⁸⁶

Una volta diagnosticata l'epilessia, l'EEG andrebbe ripetuto solo se vi è un'indicazione clinica precisa, suggerita, per esempio, dalla variazione della frequenza o del tipo di crisi o dalla comparsa di altri sintomi soprattutto di tipo cognitivo o psichico. L'EEG risulta scarsamente utile nel valutare l'efficacia dei FAE sull'attività parossistica intercritica.⁷² Fanno eccezione l'epilessia con assenze e alcune encefalopatie epilettiche dell'infanzia.

Il valore prognostico dell'EEG in caso di sospensione della terapia è controverso e considerato di secondaria importanza rispetto ad altri fattori clinici. Nei pazienti affetti da epilessie generalizzate potrebbero essere utili alcuni controlli dell'EEG durante la progressiva sospensione in quanto la ricomparsa di anomalie parossistiche specifiche indicherebbe una maggiore probabilità di ricaduta. Nei pazienti affetti da epilessie con crisi parziali, i controlli dell'EEG non forniscono, in genere, informazioni utili.^{42-43,87-89}

EEG e Long Term Video-EEG Monitoring

Nei casi in cui la clinica e l'EEG standard non siano sufficienti per definire una diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche, è necessario documentare l'evento critico mediante *Long Term Video-EEG Monitoring* (LTVEM) o EEG ambulatoriale (dinamico). Se le crisi non sono frequenti ed è difficile registrarle in modo spontaneo, possono essere effettuate manovre di induzione fisiogene o psicogene (riduzione dei farmaci, privazione del sonno, suggestione).^{72,90}

L'applicazione del LTVEM è essenziale per la selezione prechirurgica delle epilessie farmacoresistenti.^{20,91}

Altre tecniche

Vi sono altre tecniche neurofisiologiche che non rientrano nella routine del laboratorio di EEG, ma che possono essere d'ausilio per la diagnosi di specifici casi e la ricerca. Il dipolo equivalente permette di visualizzare l'attività intercritica in coordinate tridimensionali in una sfera che rappresenta la testa del paziente. Il *jerk locked back averaging* consente di definire le correlazioni fra gli eventi motori registrati su canali poligrafici sul muscolo e gli eventi cerebrali registrati dall'EEG. I potenziali evocati, soprattutto sensitivi (PES), sono utilizzati per determinare l'eccitabilità corticale (per esempio le epilessie miocloniche progressive, EPM, e alcune epilessie parziali idiopatiche) e individuare aree corticali d'interesse funzionale (definizione dell'area sensitivo-motoria). La stimolazione magnetica transcranica (SMT) è applicata nello studio dell'eccitabilità corticale e nella determinazione della dominanza emisferica per il linguaggio. La magnetoencefalografia (MEG) si sta rivelando utile nello studio della localizzazione dei focolai epilettici, soprattutto di quelli posti in profondità. Tuttavia la sua applicabilità nella selezione e nell'inquadramento dei pazienti candidati a un intervento di chirurgia delle epilessie è ancora da definire.⁹²

Referto EEG

Un referto completo deve contenere, oltre alla semiologia elettroencefalografica, elementi clinicamente utili e coerenti al quesito posto dal medico richiedente. Il *report* dovrebbe indicare:

- lo stato del paziente, i problemi neurologici e internistici, la terapia e, se disponibili, l'obiettività neurologica e le indagini neuroradiologiche
- il numero di elettrodi, gli elettrodi speciali, lo stato di coscienza del paziente nel corso della registrazione, le attivazioni eseguite e gli eventuali artefatti
- la descrizione dell'EEG inerente il ritmo postcentrale, l'attività di fondo, asimmetrie, attività parossistiche o altre attività patologiche, effetti delle manovre di attivazione
- la descrizione degli eventi eventualmente registrati e le correlazioni con le modificazioni del tracciato
- una conclusione che corredi il *pattern* EEG a un contesto clinico, possibilmente al quesito clinico e all'eventuale prognosi

La terminologia nel referto deve attenersi al glossario proposto dalla International Federation of Clinical Neurophysiology.⁹³

Immagini cerebrali

Le metodiche di *imaging* consentono oggi l'acquisizione di dati morfologici e funzionali per l'identificazione di anomalie strutturali e per lo studio fisiopatologico delle funzioni dell'encefalo.

Metodiche morfologiche

Le metodiche morfologiche che trovano applicazione nei pazienti con epilessia comprendono la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

La TC consente la diagnosi di un processo espansivo neoplastico ed è in grado di mettere in luce anomalie vascolari (per esempio aneurismi o malformazioni arterovenose) tramite le acquisizioni di angiografia TC. Data la velocità d'acquisizione delle immagini, la TC è la metodica di scelta nelle situazioni acute con pazienti meno collaboranti. La sensibilità di questa metodica è alta nel rilevare la presenza di calcificazioni parenchimali come quelle riscontrabili nella sclerosi tuberosa, nelle infezioni da *citomegalovirus* o in alcune malattie metaboliche.^{28,94-97}

Nella valutazione di anomalie vascolari o in caso di sospetti processi espansivi è necessaria l'indagine dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto per via endovenosa.

La RM è la metodica di scelta nella valutazione delle sindromi epilettiche per la sua alta sensibilità anche se a fronte di una specificità non elevatissima. Utilizzando opportune sequenze e spessori delle sezioni, la RM può identificare alcune lesioni strutturali non individuate dalla TC. Esse includono molti casi di sclerosi mesiale temporale, un numero significativo di displasie corticali e un piccolo numero di altre lesioni come i gliomi a basso grado di malignità del lobo temporale e gli angiomi cavernosi.^{28,49,62,98-104}

La RM permette di individuare la tipologia dello sviluppo corticale, lo stato della mielinizzazione durante l'età dello sviluppo e le sue alterazioni sia di maturazione sia conseguenti a danni vascolari, infiammatori, tossici, metabolici o genetici.

La spettroscopia in RM permette di valutare la presenza di marcatori metabolici del *pool* neuronale (NAA), del *pool* delle membrane (Cho) e del *pool* gliale (mI). È stato segnalato che alcuni pazienti epilettici, rispetto a una popolazione di controllo, hanno una riduzione dei valori medi di NAA e un incremento dei valori di Cho con conseguente diminuzione del rapporto NAA/Cho più creatina. Tale dato probabilmente indica disfunzione e gliosi. La spettroscopia protonica, nell'ambito dell'epilessia del lobo temporale, può contribuire alla definizione della lateralità del focus epilettico e all'identificazione della patologia bilaterale. La spettroscopia con altri metaboliti quali il glutammato, il GABA e altri neurotrasmettitori sono oggetto di studio.

La RM funzionale (RMf) consente di valutare l'eventuale attivazione o deattivazione metabolica di aree corticali eloquenti attraverso la somministrazione di paradigmi specifici. L'impiego nell'epilessia è quello di valutare la funzionalità e la topografia di varie aree corticali in pazienti candidati alla chirurgia.^{28,98,103-104}

Metodiche funzionali

La tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) e la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET) sono due metodiche funzionali che dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con epilessia solamente quando vi è un'indicazione chirurgica.

Gli studi intercritici con SPECT non consentono una localizzazione affidabile della zona epilettogena, mentre ciò si ottiene in modo accurato iniettando il tracciante in corso di crisi.

Per quanto riguarda la PET, nonostante sia possibile impiegare numerosi traccianti radioattivi, al momento attuale solo gli studi intercritici effettuati con fluoro-desossiglucosio (FDG) e flumazenil si sono dimostrati utili al fine di localizzare il focolaio epilettogeno.^{92,104} Molto poco si conosce circa il valore di queste metodiche in termini di costi e benefici.¹⁰⁵

Indagini di laboratorio e genetica

Indagini di laboratorio

Nel bambino e nell'adulto, in fase diagnostica iniziale gli esami ematochimici di routine (emocromo, glucosio, elettroliti, calcio, magnesio, azoto, creatinina, transaminasi) non sono sempre indispensabili e potrebbero risultare utili solo in presenza di una storia o del riscontro clinico di una malattia che si associa a vomito, diarrea, disidratazione o difficoltà nel tornare allo stato di coscienza precedente. Possono essere di una qualche utilità nella diagnostica differenziale tra crisi epilettiche ed eventi non epilettici:

- la determinazione dei livelli plasmatici di creatininkinasi (elevati nel caso di una crisi tonico-clonica, normali nella sincope)
- il dosaggio della prolattina (può essere elevata in caso di crisi epilettica tonico-clonica, mai nell'isteria)
- la determinazione dell'equilibrio acido-base (possibile riscontro di acidosi sistemica nel caso di una crisi convulsiva)

Nessuno di questi test, tuttavia, è sufficientemente affidabile da poter essere utilizzato di routine sul piano diagnostico.^{49,62,106}

In un soggetto con una prima crisi epilettica, dovrebbe essere eseguita una rachicentesi solo nel sospetto di una meningite o di un encefalite.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Uno screening tossicologico è opportuno, a prescindere dall'età del soggetto, quando vi sia un qualsiasi sospetto d'assunzione di farmaci o di abuso di sostanze.

Esami specifici alla ricerca di un'eventuale patologia del metabolismo devono essere riservati alle forme di epilessia che, per tipo di crisi, per caratteristiche EEG o delle neuroimmagini, per eventuale associazione di arresto, regressione o ritardo di sviluppo psicomotorio o per presenza di una *facies* particolare, inducono a sospettare che si tratti di forme sintomatiche di malattie neurologiche di cui l'epilessia può essere il sintomo.

Indagini cromosomiche e genetiche

In un soggetto con epilessia l'esecuzione del cariotipo o di più avanzate tecniche genetiche è indicata quando la malattia è associata a ritardo mentale, micro o macrocefalia, malformazioni o dimorfismi somatici e deficit di accrescimento staturale e quando non sia possibile una precisa diagnosi eziologica alternativa.^{28,109}

Nelle epilessie idiopatiche, dove è ipotizzata un'eziologia genetica, viene segnalato un maggior rischio di sviluppo di epilessia per i fratelli di un probando affetto nell'ordine del 3-5%, rispetto al rischio cumulativo della popolazione generale dell'1-2%. Il rischio per un nuovo nato da un genitore con epilessia idiopatica è nell'ordine del 4-6%, più alto se è la madre a essere affetta. Nelle epilessie sintomatiche, certe o presunte, il rischio familiare è solo lievemente più alto rispetto alla popolazione generale e si aggira intorno al 2-3%.²⁹

In questi anni lo studio di genetica molecolare ha permesso di individuare mutazioni geniche in rare forme di epilessia idiopatica con trasmissione mendeliana e in alcune gravi forme sintomatiche di encefalopatia epilettica quali le EPM o in varie malformazioni epilettogene della corteccia cerebrale. L'aggiornamento, in continua evoluzione, sulle localizzazioni cromosomiche, sui geni individuati nelle epilessie idiopatiche, nelle EPM, nelle malformazioni corticali e un capitolo relativo alle anomalie cromosomiche associate all'epilessia, possono essere consultati nel sito della LICE, Commissione genetica.¹⁰

Neuropsicologia

La valutazione neuropsicologica non è essenziale per la diagnosi di crisi epilettiche o di epilessia, tuttavia può rivelarsi utile o anche necessaria in relazione a specifici eventi che intervengono nel corso della vita di tali pazienti. Nell'esecuzione di ciascuna valutazione non si può prescindere dalle notizie che riguardano le crisi, la sindrome epilettica e la terapia in corso.¹¹⁰⁻¹¹⁸

Valutazione del livello cognitivo globale

Una valutazione del livello cognitivo globale può essere necessaria nel caso in cui si debba obiettivare un giudizio di disabilità. In quest'ambito sono utilizzati test cosiddetti "di livello", volti alla valutazione del livello cognitivo generale. Le valutazioni per gruppi hanno dimostrato la presenza di una correlazione inversa tra livello cognitivo ed età di esordio delle crisi mentre una correlazione più debole è stata riscontrata con il numero totale di crisi generalizzate tonico-cloniche presentate dal paziente.¹¹⁷

I test più spesso utilizzati per la valutazione di livello sono le matrici progressive di Raven, nelle varie forme (PM38, CPM, PM47, PM47 advanced) e le scale Wechsler (WAIS-R per adulti e WISC-III per bambini).

Valutazione d'idoneità a compiti specifici

Nella valutazione di competenze specifiche può essere rilevante avere una stima delle risorse attentive e della memoria di lavoro. In particolare quando il giudizio di idoneità si riferisce a operazioni nelle quali la tempistica della risposta è critica per il risultato. Le abilità cognitive implicate (attenzione sostenuta e divisa, suscettibilità all'interferenza, soluzione di problemi, programmazione e pianificazione) sono valutabili con strumenti standardizzati nella popolazione italiana.

La ricerca di un disturbo cognitivo transitorio può essere consigliata quando siano difficilmente obiettivabili le manifestazioni cliniche delle crisi, siano presenti scariche EEG relativamente frequenti con durata inferiore ai 3 sec o vi sia il sospetto di un disturbo cognitivo non percepito. Tale valutazione può richiedere l'esecuzione dei test neuropsicologici tenendo sotto controllo al contempo l'EEG ed è opportuna la rilevazione di tempi di reazione semplici e con scelta e l'esecuzione di prove di attenzione continua, sostenuta, con compiti distraenti (paradigma di Brown-Peterson). La memoria a breve termine sembra essere particolarmente sensibile alla scariche subcliniche.¹¹⁰⁻¹¹²

Valutazione dei disturbi soggettivi di rilevanza clinica

Il disturbo più spesso lamentato dai pazienti con epilessia è quello di memoria che in molti casi è più propriamente un disturbo di memoria di lavoro o di recupero dell'informazione, con buo-

na probabilità legato a un deficit d'estensione della codificazione dell'informazione verbale. Nella valutazione di un disturbo soggettivo interferente e persistente deve essere anche considerato il possibile effetto dei FAE e delle crisi paucisintomatiche o subcliniche.¹¹⁰⁻¹¹² Esistono test specifici standardizzati volti alla valutazione dei vari tipi di memoria (a breve e lungo termine, verbale e visiva).

Valutazione delle competenze cognitive lobar

Questa valutazione è generalmente attinente alle procedure di trattamento chirurgico. La localizzazione della dominanza emisferica e delle aree sensibili del linguaggio e della memoria è il principale obiettivo in funzione dell'intervento. La valutazione neuropsicologica perichirurgica consta sia dell'esame esteso delle funzioni strumentali sia di un esame di livello cognitivo. Essa è poi associata a una valutazione neuropsicologica delle manifestazioni cliniche delle crisi che non può prescindere dalla valutazione in video-EEG. In casi dubbi la valutazione della dominanza emisferica deve essere effettuata ricorrendo al test di Wada.^{20,91}

L'esame neuropsicologico in funzione della chirurgia è anche condizionato dalla necessità di valutare le variazioni indotte dall'intervento chirurgico.^{116,118}

Valutazione neuropsicologica in età evolutiva

Una valutazione neuropsicologica estesa, che comprenda la valutazione dell'intelligenza, delle abilità linguistiche, mnesiche, percettive, attentive e dell'apprendimento scolastico, appare quasi sempre indicata in età evolutiva e dovrebbe essere svolta il più precocemente possibile, anche in fase prescolare. Questa ha lo scopo di stabilire un livello di funzionamento sulla base del quale confrontare un eventuale cambiamento legato a fattori inerenti il paziente (età cronologica, fase di sviluppo, livello di plasticità del sistema nervoso centrale al momento dell'insorgenza dell'epilessia) e l'epilessia (patologia sottostante, tipo, gravità e frequenza delle crisi, definizione di un'encefalopatia epilettica, effetti della terapia); documentare l'emergenza o meno delle principali funzioni (per esempio il linguaggio) tracciandone il percorso per identificare sviluppi lenti, in ritardo o atipici e intervenire tempestivamente per ridurre le eventuali disabilità. Alcuni standard per la valutazione neuropsicologica del bambino sono stati proposti all'interno del gruppo di studio di neuropsicologia della LICE.¹⁰ Le prove forniscono informazioni sul funzionamento intellettuale e sulle funzioni cognitive di base (memoria, attenzione, percezione, linguaggio, abilità spaziali, calcolo), prerequisiti e funzioni di supporto degli apprendimenti.

Terapia farmacologica

I FAE sono impiegati nella terapia dell'epilessia allo scopo d'impedire la ricorrenza delle crisi epilettiche. Hanno, quindi, un ruolo nel prevenire un sintomo e non nel curare la malattia. Fino alla fine degli anni '80 erano disponibili 6 principali FAE: carbamazepina, etosuccimide, fenobarbital, fenitoina, primidone e acido valproico. L'efficacia dei FAE tradizionali non è la stessa per ogni tipo di crisi ma, in genere, quando utilizzati in modo appropriato, circa il 50% dei pazienti di nuova diagnosi riesce a ottenere il controllo completo delle crisi immediatamente dopo l'inizio del trattamento e un ulteriore 10-20% raggiunge la remissione dopo una o più variazioni della posologia o dopo aver cambiato il tipo di FAE. Il 30-40% dei pazienti, dunque, è resistente al trattamento con i FAE tradizionali.⁴¹ L'utilizzo di un FAE è condizionato oltre che dall'efficacia anche dalla tollerabilità. Per i FAE tradizionali sono note varie reazioni avverse. Alcune sono correlate direttamente alla dose impiegata (per esempio sedazione, vertigini, disturbi cognitivi) e recedono con la riduzione della posologia o con la sospensione, altre sono legate alle caratteristiche genetiche e biologiche del paziente (per esempio reazioni allergiche cutanee, tossicità epatica e sul midollo osseo) e altre ancora sono correlate alla dose cumulativa assunta nel tempo (per esempio effetti cosmetici e iperplasia gengivale, osteomalacia). Esistono poi reazioni avverse ritardate nel tempo che possono essere legate sia al FAE sia all'ospite (per esempio la teratogenesi e la carcinogenesi).

Un altro fattore che deve essere considerato nella scelta di un FAE è il tipo di farmacocinetica che ne condiziona la maneggevolezza. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e primidone sono metabolizzati a livello epatico e sono induttori del citocromo P450 (CYP) mentre l'acido valproico è un inibitore. Una terapia di combinazione con altri farmaci metabolizzati attraverso la stessa via (per esempio contraccettivi orali, anticoagulanti orali, calcio antagonisti, antibiotici e chemioterapici) può ridurre l'efficacia antiepilettica o variare la tollerabilità, rendendo necessario un aggiustamento della dose giornaliera assunta.

Possono essere interessati dai processi d'induzione e inibizione enzimatica anche gli steroidi sessuali e la vitamina D. Di conseguenza, alcuni disturbi sessuali, del ciclo riproduttivo e del metabolismo osseo segnalati come più frequenti nei pazienti con epilessia potrebbero essere correlati all'uso cronico dei FAE.

Queste limitazioni nella tollerabilità e nella maneggevolezza dovrebbero essere sempre considerate nella scelta della terapia soprattutto nei pazienti a particolare rischio come i bambini, i pazienti con deficit intellettivo, le donne nelle varie fasi del ciclo riproduttivo e gli anziani.

Dall'inizio degli anni '90 sono stati sviluppati e messi in commercio 10 nuovi FAE: felbamato, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin e zonisamide (non disponibile sul mercato italiano alla data di stesura di queste linee guida). Il presupposto per l'utilizzo dei nuovi FAE è quello di aumentare l'efficacia e quindi di ridurre il numero di pazienti farmaco-resistenti o di aumentare la tollerabilità del trattamento.¹¹⁹⁻¹²²

Le presenti linee guida intendono fornire agli operatori le prove riguardo al presupposto sopracitato, allo scopo di facilitare la scelta della "migliore" terapia per i pazienti con epilessia nelle

diverse condizioni. A questo proposito le recenti linee guida sulla monoterapia iniziale proposte dall'ILAE¹³ riassumono le variabili da considerare nel seguente modo:

- **variabili legate al tipo di FAE:** efficacia e/o *effectiveness* (misura impiegata negli studi clinici che considera sia l'efficacia sia la tollerabilità), eventi avversi dose dipendenti, reazioni idiosincrasiche, tossicità cronica, teratogenicità, cancerogenicità, farmacocinetica, potenziale d'interazione, tipo di formulazione
- **legate al paziente:** fattori genetici, sesso, età, terapie associate, malattie associate, copertura assicurativa, benessere relativo, capacità a deglutire pillole/comprese
- **non specifiche:** disponibilità del farmaco, costo dei FAE

Nell'interpretazione degli studi una delle maggiori difficoltà riguarda la mancanza di un disegno sperimentale orientato sulla sindrome. Si assiste spesso negli RCT al raggruppamento di pazienti con crisi simili o apparentemente simili, ma con differenti tipi di sindromi. Di conseguenza alcune misure legate all'efficacia o all'inefficacia e al peggioramento possono essere difficili da valutare.

Considerando come punto qualificante del presente lavoro di revisione della letteratura la maggior aderenza possibile alla pratica clinica, sono sintetizzati di seguito i principali processi decisionali utilizzati nel definire l'indicazione alle varie scelte terapeutiche. Sono riportati solo gli studi sui farmaci principali, tenendo comunque conto dell'approvazione o meno all'utilizzo in circostanze specifiche in seguito alle limitazioni emerse dopo l'immissione sul mercato.

Quando iniziare una terapia antiepilettica

Non esistono regole rigide che indichino se e quando iniziare una terapia antiepilettica. La decisione deve tenere conto sia dei rischi derivanti dalla probabilità che altre crisi possano presentarsi sia dei possibili effetti tossici legati all'uso dei FAE. Fattori psicologici e sociali devono essere attentamente valutati. E' necessario fornire al paziente (o ai genitori in caso di minore) tutte le informazioni del caso, coinvolgendolo in modo determinante in questo processo decisionale.

Probabilità di ricorrenza dopo una prima crisi

Vari studi sono stati condotti per calcolare il rischio di una seconda crisi dopo una prima crisi tonico-clonica non provocata. La variabilità dei risultati osservati e alcuni possibili problemi metodologici non consentono di formulare stime assolute del suddetto rischio. Alcuni autori hanno osservato che la probabilità di avere una nuova crisi entro il quinto anno è del 30% nelle epilessie idiopatiche e del 45% nelle forme remote sintomatiche. Tuttavia, negli studi in cui il reclutamento dei pazienti era stato effettuato entro una settimana dalla prima crisi la probabilità di ricaduta risultava essere molto più elevata (fino all'80%).³⁷⁻⁴¹

Uno studio ha dimostrato che il rischio di ricaduta dopo una prima crisi tonico-clonica non provocata è ridotto dal 51% al 25% se è stata iniziata una terapia con FAE. Tuttavia posticipare il trattamento dopo una seconda crisi non condiziona la probabilità del verificarsi di una terza crisi.³⁶

Primo farmaco da utilizzare nelle crisi a inizio focale (parziali e tonico-cloniche secondariamente generalizzate)

Il primo studio clinico considerato di classe I che ha confrontato 4 FAE tradizionali (fenitoina, carbamazepina, primidone, fenobarbital) in pazienti adulti di nuova diagnosi (pazienti in cui per la prima volta si decide di trattare farmacologicamente l'epilessia) è stato eseguito nel 1985.¹²³ In questo studio la *retention analysis* ha dimostrato che fenobarbital, fenitoina e carbamazepina hanno un rapporto di efficacia-tollerabilità non significativamente diverso nel controllare le crisi tonico-cloniche mentre il primidone è meno tollerato. Nel trattamento delle crisi parziali, carbamazepina e fenitoina sono migliori di fenobarbital e di primidone.

In uno studio successivo, anch'esso eseguito in pazienti di nuova diagnosi, il valproato è stato confrontato alla carbamazepina. E' stato osservato che valproato e carbamazepina erano egualmente efficaci nel controllare le crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate. La carbamazepina, tuttavia, era significativamente più efficace del valproato nel controllare le crisi parziali.¹²⁴

Le recenti linee guida della ILAE¹³ considerano carbamazepina e fenitoina farmaci efficaci per il trattamento in monoterapia dei pazienti affetti da crisi a inizio focale di nuova diagnosi e quindi di riferimento per gli altri farmaci. Il valproato è, invece, da considerarsi "probabilmente" efficace in queste evenienze.

Per alcuni dei nuovi FAE sono stati eseguiti studi clinici in pazienti di nuova diagnosi in cui il nuovo farmaco è stato confrontato a un farmaco tradizionale che, nella maggior parte dei casi, era la carbamazepina (meno frequentemente il farmaco di confronto era: fenitoina, lamotrigina e valproato).

Gli studi clinici effettuati con gabapentin,¹²⁵⁻¹²⁷ lamotrigina,¹²⁶⁻¹³² oxcarbazepina,¹³³⁻¹³⁶ topiramato,¹³⁷⁻¹³⁸ e levetiracetam¹³⁹ hanno mostrato un'efficacia uguale a quella del farmaco di riferimento ma quasi sempre una migliore tollerabilità. Vi sono, tuttavia, alcune differenze e vari gruppi di esperti, e in particolare il *panel* delle linee guida ILAE,¹³ considerano questi studi di classe inferiore, poiché non rispondono a alcuni requisiti ritenuti qualificanti per l'assegnazione a una classe più alta di LDP.

Sulla base di queste considerazioni, fenobarbital, gabapentin, levetiracetam (lo studio è ancora in corso di pubblicazione), lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato sono stati considerati nella presente linea guida farmaci "probabilmente" efficaci nella monoterapia iniziale nei pazienti adulti di nuova diagnosi affetti da epilessia a inizio focale e pertanto da utilizzare come alternativa.

In età evolutiva (minore di 16 anni), il farmaco di scelta potrebbe essere l'oxcarbazepina, in quanto l'unico studio di classe I effettuato¹³⁵ ha mostrato, rispetto alla fenitoina, una migliore *effectiveness* e un'uguale efficacia.

Nell'anziano (età maggiore di 60 anni) gli studi suggeriscono una maggiore *effectiveness* di lamotrigina¹²⁷⁻¹²⁸ e gabapentin¹²⁷ rispetto alla carbamazepina.

Considerando anche i dati delle revisioni Cochrane pubblicate,¹⁴⁰⁻¹⁴⁷ la scelta della terapia iniziale, soprattutto in popolazioni speciali come quella del bambino e dell'anziano, con questo tipo d'epilessia dovrebbe, comunque, tener presente delle specifiche variabili del farmaco e del paziente.

Epilessie focali benigne dell'età evolutiva (sindromi epilettiche focali idiopatiche)

In questo tipo di sindromi non è stata rilevata superiorità fra fenobarbital, carbamazepina e valproato o nessun trattamento e l'utilizzo di un farmaco dovrebbe essere considerato solo in soggetti con crisi frequenti o durante la veglia o quando le crisi comportino seri problemi psicologici e di gestione all'interno della famiglia.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ I farmaci di scelta in queste sindromi sono carbamazepina e valproato.²⁸ Il valproato è da preferire in quanto è stato raramente segnalato il rischio d'aggravamento dell'epilessia.¹⁵¹⁻¹⁵²

Primo farmaco da utilizzare nelle crisi generalizzate (sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche)

Carbamazepina e fenitoina non sono efficaci nel trattamento delle crisi di assenza e delle crisi miocloniche e sono poco efficaci per il trattamento delle crisi tonico-cloniche che si presentano nel contesto dell'epilessia mioclonica giovanile. In letteratura vi sono pochi studi controllati relativi all'efficacia dei vecchi e nuovi FAE nelle specifiche sindromi di epilessia generalizzata idiopatica. Vi sono, invece, alcune osservazioni secondo le quali, nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche, alcuni farmaci possono aggravare la frequenza o l'intensità delle crisi d'assenza e miocloniche. Questo è stato osservato per carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, vigabatrin e tiagabina.^{13,28,122-123,151-154} Il valproato è efficace su tutti i tipi di crisi epilettiche generalizzate. L'etosuccinimide è efficace per il trattamento delle crisi di assenza ma non delle crisi tonico-cloniche generalizzate.¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ Anche la lamotrigina è efficace per il trattamento delle crisi d'assenza¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ e, solamente in base agli studi d'efficacia e tollerabilità, questo farmaco può essere considerato assieme a valproato e etosuccinimide di prima scelta nei bambini con assenze di prima diagnosi.¹⁵⁹⁻¹⁶⁰

Sempre in base a criteri d'efficacia e tollerabilità sono potenzialmente efficaci nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile: clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato e valproato.^{15,160} Il levetiracetam ha avuto di recente l'indicazione in questa sindrome ma, fra i potenziali candidati, non sono emerse prove che lo indichino come farmaco di prima scelta.

Nel trattamento dell'epilessie con crisi tonico-cloniche generalizzate dell'adulto (sempre in base a criteri d'efficacia e tollerabilità) sono potenzialmente efficaci: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e valproato; del bambino: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, topiramato e valproato. Fra questi potenziali candidati, nell'adulto e nel bambino, non vi sono prove che indichino uno di questi farmaci come di prima scelta e, in questi studi, non è quasi mai riportata la classificazione sindromica.^{15,121,160}

Considerando gli studi disponibili, nonostante non vi siano prove certe che indichino il valproato come farmaco di prima scelta nelle epilessie generalizzate idiopatiche, la valutazione degli esperti lo considera tale per l'accertato ampio spettro d'azione ed efficacia su tutti i tipi di crisi (assenze, crisi miocloniche e tonico-cloniche) presenti in questo tipo di pazienti.^{153,160} Anche in questo caso, tuttavia, la scelta deve tener conto delle variabili legate sia al tipo di farmaco sia di paziente.

Epilessie generalizzate sintomatiche

Nella sindrome di West, per quanto sia riportata un'evoluzione favorevole spontanea in un piccolo gruppo di pazienti, una terapia precoce e personalizzata è quasi sempre necessaria per ottenere il controllo delle crisi e delle anomalie parossistiche EEG. I farmaci più efficaci sono considerati gli steroidi e il vigabatrin. Alcuni pazienti, inoltre, possono rispondere positivamente al trattamento con valproato, benzodiazepine, lamotrigina, alte dosi di piridossina, topiramato, zonisamide.²⁸ La carbamazepina, invece, potrebbe aggravare il quadro clinico.¹⁶¹

Per l'utilizzo di steroidi sono in uso vari schemi terapeutici, sia per quanto riguarda il tipo sia la dose e la durata del trattamento. Sono stati pubblicati, tuttavia, solo pochi studi comparativi. In uno studio in doppio cieco¹⁶² l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), ad alte dosi per un ciclo di 2 settimane, si è dimostrato superiore a 2 settimane di prednisone mentre uno studio precedente¹⁶³ non aveva trovato tale differenza. La percentuale di risposta (cessazione degli spasmi) è simile sia in pazienti trattati con alte dosi di ACTH (150 UI m²/die) sia con basse dosi (20-30 UI die) se si combinano i risultati degli studi di Hrachovy¹⁶⁴ e Yanagaki¹⁶³ che riportano valori di cessazione degli spasmi nei due regimi terapeutici rispettivamente del 79,5% e 76,5%. Nei due studi anche la percentuale di recidiva non varia molto in base alla dose somministrata. L'efficacia dipende anche dalla durata del trattamento.¹⁶⁵⁻¹⁶⁶

Il vigabatrin è efficace negli spasmi infantili di ogni eziologia, come dimostrato da uno studio in doppio cieco *vs* placebo.¹⁶⁷ Nei pazienti con sclerosi tuberosa la risposta con tale farmaco è superiore alla terapia con steroidi.¹⁶⁸

La percentuale di soppressione degli spasmi nei casi di nuova diagnosi senza precedente ritardo psicomotorio dipende dalla eziologia. Il vigabatrin è efficace nel 90% dei casi con sclerosi tuberosa e displasia corticale focale e nel 70% dei casi criptogenici. In questa popolazione la percentuale di successo raggiunge il 100% se si aggiungono gli steroidi ai pazienti che non rispondono al vigabatrin in monoterapia.¹⁶⁸⁻¹⁷² Tuttavia la durata del trattamento con vigabatrin dovrebbe essere limitata per i possibili effetti del farmaco sul campo visivo.¹⁷³⁻¹⁷⁴ Alcune segnalazioni suggeriscono una possibile efficacia del vigabatrin anche per trattamenti inferiori o uguali ai 6 mesi.¹⁷⁵ Si tende attualmente a consigliare un trattamento non più lungo di 6 mesi nei pazienti *responders* al vigabatrin mentre i non *responders* dovrebbero variare la terapia a corticosteroidi nell'arco di 3 settimane.²⁸

Nella sindrome di Lennox-Gastaut il trattamento farmacologico è generalmente insoddisfacente ed è spesso necessaria una politerapia a causa della presenza di più tipi di crisi. Le benzodiazepine, soprattutto il clobazam ma anche il nitrazepam e il valproato, sono i farmaci consigliati dalla maggior parte degli autori^{28,176-177} Il valproato è efficace nelle assenze. Le benzodiazepine sono efficaci in tutti i tipi di crisi, tuttavia l'efficacia è spesso transitoria (tolleranza) e questo obbliga a utilizzare questi farmaci per brevi periodi alternativamente con altri. Inoltre le benzodiazepine possono causare eccessiva sedazione e aggravare l'epilessia.²⁸ Solo per pochi nuovi farmaci ci sono prove d'efficacia come terapia aggiuntiva.¹²² La lamotrigina è efficace su molti tipi di crisi,¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ ma potrebbe aggravare le crisi miocloniche.^{28,154} Il topiramato è efficace nel ridurre i *drop attacks* e le crisi motorie,¹⁸⁰⁻¹⁸¹ il felbamato si è dimostrato efficace ma è utilizzabile solo in casi selezionati a causa del maggior rischio di grave tossicità.¹⁸²⁻¹⁸³ La stimolazione vagale (*Vagal Nerve Stimulation*, VNS),²⁸ terapie

immunomodulatorie¹⁸⁴⁻¹⁸⁵ e molti tipi di dieta, inclusa la dieta chetogena,¹⁸⁶ sono stati utilizzati ma non esistono studi controllati. Alcuni pazienti possono essere considerati per interventi chirurgici di resezione di una lesione sottostante localizzata¹⁸⁷ o di callosotomia.¹⁸⁸

Nella sindrome di Dravet (epilessia mioclonica severa dell'infanzia) sembrano avere una qualche efficacia: fenobarbital, valproato, benzodiazepine e topiramato.^{28,189} In uno studio di classe II è stato proposto l'uso di stiripentolo, che è un inibitore del P450, in associazione al clobazam; stiripentolo potrebbe agire aumentando la concentrazione di 4'-idrossinorclobazam, un metabolita attivo del clobazam.¹⁹⁰ Fenitoina, carbamazepina e lamotrigina possono aggravare le crisi.¹⁵⁴ Per il trattamento delle crisi della sindrome di Landau-Kleffner (Landau-Kleffner Syndrome, LKS, o afasia epilettica acquisita) e l'*Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep* (ESESS) è stato suggerito il trattamento con ACTH o corticosteroidi per lunghi periodi (maggiori di 3 mesi). Come alternative sono da considerare le benzodiazepine, valproato ed etosuccimide.²⁸ In alcuni casi selezionati è riportata la possibile efficacia delle immunoglobuline (IgG)¹⁹² e del trattamento chirurgico attraverso resezioni subpiali.¹⁹³

Crisi non classificabili

Se le crisi tonico-cloniche non sono classificabili come generalizzate primarie o secondariamente generalizzate viene consigliato di iniziare il trattamento con il valproato. Le crisi non classificabili possono essere considerate focali sintomatiche o probabilmente sintomatiche se iniziano dopo i 25 anni. In tale caso possono essere utilizzati la carbamazepina o altri farmaci indicati su questo tipo di crisi.

Che cosa fare se il primo farmaco è inefficace

La probabilità di non rispondere alla terapia iniziale dipende da molti fattori, ma, soprattutto, varia in relazione alla sindrome di cui il paziente è affetto. In caso di mancata risposta al primo farmaco una discreta percentuale di pazienti trae giovamento da una monoterapia con un altro farmaco antiepilettico oppure dall'aggiunta di un nuovo farmaco alla terapia precedente.^{119-120,122,194-196} Non vi sono studi controllati che confrontino queste due opzioni, ma la maggioranza degli esperti preferisce provare una seconda monoterapia con un altro farmaco di prima scelta in caso di inefficacia del primo farmaco.¹⁵³ Dopo il fallimento di una seconda monoterapia l'accordo su cosa fare è minore. Alcuni preferiscono provare una terza monoterapia mentre altri optano per l'aggiunta di un altro farmaco (biterapia). Anche riguardo a questo punto non sono stati trovati studi controllati che confrontassero direttamente le varie terapie d'associazione nella pratica clinica e la scelta, nel singolo caso, si basa prevalentemente su considerazioni circa il tipo di sindrome epilettica e i meccanismi d'azione, le caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità dei farmaci da associare. E' opportuno ricordare, a questo proposito, che politerapie molto pesanti e sedative possono causare un peggioramento delle crisi.²⁸

Nelle forme di epilessia sintomatica, con crisi parziali o secondariamente generalizzate, oltre che

i tradizionali FAE (carbamazepina, fenitoina, valproato e fenobarbital) tutti i nuovi farmaci (felbamato, gabapentin, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, vigabatrin, zonisamide) hanno mostrato una certa efficacia rispetto al placebo come terapia d'associazione.^{122,197-206} L'analisi comparativa dei vari studi RCT e delle metanalisi non ha rilevato differenze significative tra i vari FAE, anche se sono stati osservati importanti *trend* a favore di alcuni di essi.

La presenza di differenti effetti collaterali e l'assenza di chiare prove di una differente efficacia precludono la possibilità di formulare indicazioni su quale farmaco preferire in aggiunta a una precedente monoterapia. Bisogna tuttavia sottolineare che, per il maggior rischio di reazioni avverse idiosincrasiche gravi, il vigabatrin¹⁷³ e il felbamato¹⁸³ devono essere usati solo in casi particolari.

E' infatti oggi noto che il vigabatrin causa una riduzione concentrica dei campi visivi in circa un terzo dei pazienti trattati che è sempre irreversibile, anche se asintomatica nella maggior parte dei casi. Attualmente l'uso del vigabatrin è limitato agli spasmi infantili della sindrome di West.

Il trattamento con il felbamato è stato invece associato ad anemia aplastica e a epatotossicità con un'incidenza calcolata rispettivamente di 1 su 5.000 e 1 su 26.000 pazienti trattati.¹⁸³ Anche se alcuni dati più recenti suggeriscono una minore incidenza di tali gravi reazioni l'uso del felbamato è, attualmente, limitato ai pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut nei quali tutte le altre opzioni siano inadeguate o non tollerate e quando si ritenga che il rischio degli effetti avversi sia giustificato dai possibili vantaggi.

Le epilessie generalizzate idiopatiche sono controllate da una monoterapia con il valproato in una elevata percentuale di casi. Nell'epilessia con assenze tipiche dell'infanzia, le assenze sono ben controllate dal solo valproato in circa il 90% dei casi. Nel caso di persistenza delle assenze può essere provata una terapia d'associazione con etosuccimide,²⁰⁷ lamotrigina¹⁵⁸ o clonazepam.²⁰⁸

Nelle epilessie con crisi tonico-cloniche generalizzate il topiramato è risultato efficace come terapia aggiuntiva.²⁰⁹ Oltre al topiramato i farmaci più affidabili in queste sindromi sembrano essere lamotrigina,²¹⁰⁻²¹¹ levetiracetam e zonisamide.¹⁶⁰

Non ci sono studi controllati per altri tipi di opzioni farmacologiche, soprattutto per quanto riguarda le varie combinazioni tra i FAE in specifiche sindromi epilettiche.

Farmaci generici

Accanto ai prodotti commercializzati dalle varie industrie farmaceutiche (generatori) per alcuni FAE sono presenti sul mercato prodotti generici che riportano il nome della denominazione comune internazionale (DCI) e sono formulati in modo da soddisfare criteri standardizzati di "essenziale similarità" rispetto al prodotto originale.²¹² Tuttavia, la bioequivalenza di questi prodotti potrebbe essere diversa dal prodotto originale ed esiste una notevole carenza d'informazioni sulle prestazioni dei farmaci generici nella popolazione generale. Sono disponibili in letteratura alcune valutazioni farmacoeconomiche nelle quali si suggerisce che i possibili costi derivanti dalla gestione di aggravamento della patologia o degli effetti avversi associati alla sostituzione di prodotti originali con generici sarebbero superiori al risparmio derivanti dai prezzi più contenuti dei generici. Tali stime non sono, tuttavia, considerate affidabili non essendo disponibili prove adeguate sui pos-

sibili effetti negativi della sostituzione.²¹³ E' peraltro un dato oggettivo che differenze nel prezzo tra un originatore e un generico possono essere sostanziali anche se talvolta l'introduzione in commercio di generici conduce a una riduzione del prezzo dello stesso originatore.

Sulla base di queste considerazioni abbiamo ritenuto utile riassumere alcune raccomandazioni espresse dal gruppo di studio della LICE⁹ che il *panel* di queste linee guida condivide.

Dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici

Il dosaggio dei livelli plasmatici dei FAE è largamente utilizzato anche se alcuni dati di letteratura indicano che questa tecnica, in una popolazione relativamente ampia di pazienti epilettici, non determina apprezzabili vantaggi sia in termini di miglior controllo clinico sia di minori effetti collaterali.²¹⁴ Ciò non dimostra, tuttavia, l'inutilità del controllo in particolari sottopopolazioni di pazienti. In generale possiamo ritenere che il dosaggio dei FAE è certamente utile per la valutazione della *compliance* e per documentare i sintomi di tossicità di un farmaco, ma anche in altre specifiche situazioni che includono la necessità di conoscere eventuali variazioni della farmacocinetica legate alla presenza di patologie epatiche e renali, alla gravidanza e a particolari stadi della crescita.²¹⁵

Interruzione della terapia

I pazienti che, in corso di trattamento con FAE, non hanno crisi possono essere considerati candidati a una graduale sospensione della terapia. Non è tuttavia stabilito dopo quanto tempo quest'eventualità può essere presa in considerazione anche se sono opzioni proponibili sia l'interruzione precoce (dopo 2 anni senza crisi) sia tardiva (dopo 5 anni senza crisi). Una revisione metanalitica indica che nei bambini, particolarmente se il paziente ha crisi parziali e ha un EEG alterato, è opportuno aspettare 2 anni o più senza crisi prima di sospendere la terapia.⁴⁴ In presenza di crisi generalizzate, nella popolazione pediatrica come nell'adulto, non ci sono prove sufficienti per stabilire quando proporre la sospensione e con quale velocità.⁸⁸⁻⁸⁹

Sono stati condotti vari studi per indagare il rischio di avere nuovamente crisi e per individuare eventuali fattori predittivi che possano consentire di stabilire, nel singolo caso, la percentuale di tale rischio. Una valutazione metanalitica mostra che circa i due terzi dei pazienti che sospendono il trattamento rimangono liberi da crisi. La maggior parte delle ricadute si verifica durante o subito dopo la sospensione. Nel 50% dei casi queste si verificano entro i primi 6 mesi e, nella grande maggioranza dei casi, entro il primo anno successivo alla sospensione.⁴⁴ I fattori più rilevanti associati alla più alta probabilità di ricaduta sono:

- una storia di crisi generalizzate tonico-cloniche
- il trattamento con più di un FAE
- pazienti che hanno avuto una o più crisi dopo l'inizio della terapia
- una storia di crisi miocloniche
- presenza nella storia di sole crisi parziali che non hanno mai generalizzato

- storia di crisi neonatali
- durata di trattamento maggiore di 10 anni

Un fattore che, viceversa, è associato a una probabilità di ricaduta più bassa è l'assenza di crisi per più di 5 anni.^{44,88-89,216} Meno chiaro è il ruolo dell'EEG durante la sospensione.^{42-44,87-89}

Sulla base degli studi analizzati risulta che la decisione di sospendere o meno la terapia antiepilettica e la scelta del momento in cui procedere alla sospensione dovrebbero essere prese in accordo con il paziente dopo aver discusso tutti gli aspetti.

Altre opzioni farmacologiche e terapie alternative

Stimolazione vagale (VNS)

La VNS è una metodica impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco-resistente, quando la terapia chirurgica non è indicata o non è gradita dal paziente.

Consiste nella stimolazione intermittente del nervo vago di sinistra, a livello del collo, ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare. La VNS è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 1997 e dalle Agenzie di registrazione europee e canadese come terapia aggiuntiva per ridurre la frequenza di crisi in soggetti adulti e in adolescenti di età maggiore ai 12 anni con crisi parziali refrattarie ai FAE. Successivamente il suo uso è stato esteso anche a pazienti con forme farmaco resistenti di epilessia generalizzata sintomatica.

Una revisione metanalitica conclude che la VNS appare una modalità di trattamento per le crisi parziali efficace e tollerata. Gli eventi avversi associati al trattamento (abbassamento della voce, tosse, dolore, parestesie e dispnea) appaiono ragionevolmente tollerati e i *drop out* non sono frequenti. Gli eventi avversi tipici dei FAE come l'atassia, le vertigini, la stanchezza, la nausea e la sonnolenza non sono statisticamente associati al trattamento.²¹⁷

Dieta chetogena

Si tratta di una dieta ad alto contenuto di grassi e basso contenuto di proteine e carboidrati, misurata sul soggetto e rigidamente controllata dal medico e dal nutrizionista.

In studi retrospettivi non controllati²¹⁸⁻²¹⁹ si è osservato che una percentuale compresa tra il 60% e il 75% dei bambini con epilessia farmaco resistente trattati con la dieta in aggiunta alla terapia farmacologia ha mostrato una riduzione delle crisi maggiore del 50%. Uno studio prospettico su 150 bambini ha recentemente confermato l'efficacia della dieta mostrando che il 32% dei bambini ottiene una riduzione delle crisi in più del 90% dei casi dopo 6 mesi e il 27% continua a godere di tale effetto dopo un anno di trattamento.²²⁰

Tuttavia questa procedura è causa di importanti effetti collaterali che nel breve termine comprendono disidratazione, ipoglicemia, vomito, diarrea e anoressia e nel lungo termine nefrolitiasi (5%-8% dei bambini trattati), infezioni ricorrenti, alterazioni metaboliche (iperuricemia, ipocalcemia, riduzione degli aminoacidi plasmatici, acidosi, ipercolesterolemia) irritabilità, letargia e altre.²²⁰⁻²²¹ Per tale motivo si ritiene indispensabile un'attenta valutazione delle procedure e una sorveglianza continua da parte di personale esperto.

Meno definiti sono i risultati della dieta chetogena nell'adulto in cui è, comunque, più difficile raggiungere la condizione di chetosi e modificare le abitudini dietetiche. Vi sono, tuttavia, alcune osservazioni che mostrano efficacia della dieta chetogena anche nell'adulto.²²²

Farmaci immunomodulanti e plasmaferesi

Studi di laboratorio e osservazioni cliniche suggeriscono una genesi autoimmune per alcune forme d'epilessia umana e sperimentale tanto da far ipotizzare l'esistenza di differenti sottotipi di sindromi epilettiche caratterizzate da anomalie specifiche del sistema immune. Su questa base teorica è stato proposto, nel trattamento di alcune particolari forme di epilessia con crisi resistenti, l'utilizzo di farmaci con azione immunomodulante come gli steroidi, la ciclofosfamida, alte dosi d'IgG per via venosa o della plasmaferesi. Per questo tipo di terapie, attualmente, vi sono prove d'efficacia che riguardano quasi esclusivamente l'utilizzo di prednisone o di ACTH nel trattamento della sindrome di West mentre altri tipi d'indicazioni, come l'utilizzo delle IgG nella sindrome di West, nella sindrome di Lennox Gastaut,¹⁸⁵ nella LKS¹⁹² o nella sindrome di Rasmussen,²²³ non sono ancora standardizzate e sono necessari studi controllati su casistiche più ampie che prevedano anche il controllo di *marker* immunologici per precisare le reali indicazioni e ottimizzare i protocolli di somministrazione.

Calcio antagonisti

E' stato dimostrato che il calcio svolge un ruolo significativo nella regolazione dell'eccitabilità neuronale, nell'inizio, nel mantenimento e nella propagazione della scarica epilettica, sia come modulatore della trasmissione sinaptica sia come secondo messaggero. Su questa base teorica i calcio antagonisti sono stati proposti come potenziali FAE. Tuttavia gli effetti clinici di questi farmaci sono controversi.

Una revisione di metanalisi conclude che il trattamento con flunarizina ha un effetto debole sulla frequenza delle crisi ma è gravato da un alto tasso d'interruzione per effetti avversi e che non esistono prove convincenti per l'uso di nimodipina e nifedipina nei pazienti con crisi epilettiche resistenti ai classici anticonvulsivanti.²²⁴

Acetazolamide

L'acetazolamide ha proprietà anticonvulsivanti nell'animale ed esistono alcune osservazioni sull'uomo, prevalentemente in aperto, che suggeriscono la possibilità di utilizzo del farmaco sia nelle crisi parziali sia generalizzate, incluse le assenze e le mioclonie. Valutare, tuttavia, la reale utilità di questo farmaco è difficile in quanto il trattamento cronico induce tolleranza.²²⁵

Stimolazione visiva

Nelle epilessie fotosensibili le crisi possono essere indotte da stimoli fotici dell'ambiente.³⁰ Esse hanno un picco d'incidenza nell'età pediatrica, verso gli 11 anni, e sono caratterizzate da crisi miocloniche, tonico-cloniche, assenze o crisi focali ad esordio occipitale.²⁸ Alcune crisi isolate o ripetute si

possono verificare quando il bambino gioca con un *video-game* o davanti al televisore. Le crisi si possono manifestare come tonico-cloniche generalizzate o come attacchi prolungati con vomito.⁵⁸ Se le crisi sono infrequenti possono essere sufficienti misure preventive. Il possibile scatenamento delle crisi da parte di una televisione a 50 Hz si riduce aumentando la luce nell'ambiente e facendo guardare lo schermo a una distanza maggiore di 2-5 metri. Le televisioni a 100 Hz sono molto meno provocative.²²⁶ Occhiali con vetri polarizzati si sono dimostrati efficaci nei casi più severi.²²⁷

Stimolazione magnetica transcranica (SMT)

Il rationale dell'utilizzo della SMT nelle epilessie si basa sull'osservazione che l'applicazione di stimoli magnetici ripetuti, mediante un apposito *coil* di stimolazione posto in corrispondenza del vertice del cranio, ha mostrato capacità d'inibire l'eccitabilità cerebrale per periodi di tempo relativamente lunghi dopo la fine dell'applicazione. Uno studio controllato, paragonando pazienti trattati con stimolazione attiva o placebo, ha concluso, tuttavia, che l'effetto della TMS sulla frequenza delle crisi è lieve e di breve durata.²²⁸

Yoga

Lo yoga è un atteggiamento psico-filosofico-culturale di conduzione di vita d'antica tradizione indiana che è ritenuto in grado di favorire il rilassamento. Lo stress è ritenuto un fattore scatenante per le crisi epilettiche e, di conseguenza, lo yoga, considerando anche l'assenza di effetti collaterali e l'accettazione interiore da parte del paziente, è stato proposto come una piacevole opzione terapeutica per l'epilessia. Tuttavia gli studi effettuati fino a oggi non rendono possibili conclusioni definitive circa la possibile efficacia della metodica.²²⁹

Trattamenti psicologici

Interventi psicologici come la terapia di rilassamento, la terapia cognitivo-comportamentale, l'EEG-*biofeedback* sono stati impiegati, singolarmente o in combinazione, nel trattamento dell'epilessia per ridurre la frequenza delle crisi e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Gli studi finora effettuati sono di qualità scarsa dal punto di vista metodologico e limitati a un ristretto numero di pazienti. Non è possibile, quindi, trarre conclusioni circa l'efficacia dei suddetti trattamenti nell'epilessia.²³⁰

Marijuana

La dimostrazione dell'efficacia antiepilettica della marijuana in alcuni modelli sperimentali di epilessia²³¹ ha suggerito l'utilizzo di tale sostanza nell'uomo. Nonostante alcuni studi non controllati abbiano indicato che questo cannabinoide possa esercitare un effetto antiepilettico attualmente i dati disponibili per stabilire la reale efficacia nei pazienti con epilessia non sono sufficienti.²³²

Agopuntura

Vi è un accresciuto interesse nelle terapie alternative per l'epilessia, tra cui l'agopuntura. Nonostante i molti studi osservazionali, tuttavia, rimane incerta l'efficacia e la sicurezza di questa metodica nel trattamento delle crisi epilettiche.²²³ Anche per questa opzione, dunque, sono necessari studi clinici controllati che utilizzino un'appropriata popolazione di controllo.

Vitamine

Il supplemento dietetico di acido folico è raccomandato nella donna con epilessia in prospettiva di una gravidanza per ridurre il rischio di spina bifida nel concepito ed è consigliato, durante il parto, la somministrazione di vitamina K per ridurre il rischio di malattia emorragica del neonato. Per le altre vitamine, in considerazione di difetti metodologici e di un limitato numero di studi, non ci sono prove sufficienti che ne consiglino l'uso di routine nei pazienti con epilessia.²³⁴ Sono necessari ulteriori studi per definire, specialmente, l'utilità dei supplementi di vitamina D per prevenire l'osteomalacia, di folati per prevenire il rischio vascolare mediato dall'iperomocitemia associata ai FAE e il ruolo della vitamina E e della tiamina per migliorare le funzioni cognitive.

Chirurgia delle epilessie

La chirurgia delle epilessie è definita come qualsiasi intervento neurochirurgico che ha come obiettivo primario il miglioramento dell'efficacia del trattamento farmacologico dell'epilessia o la risoluzione della stessa. In presenza di crisi controllate dalla terapia farmacologica l'indicazione a un intervento neurochirurgico può essere considerata in caso di lesione cerebrale potenzialmente evolutiva. Nel bambino, considerando la maggiore aspettativa di vita e l'impatto distruttivo della malattia sullo sviluppo neurocognitivo, gli interventi di lesionectomia possono essere presi in considerazione, previa un'attenta valutazione neurologica e neuropsicologica, anche in caso di lesioni non evolutive. Seguendo questi concetti per alcuni tumori causa di epilessia, come i gliomi di basso grado, l'indicazione prevalente è quella di continuare la terapia medica, se efficace nel controllare le crisi, e di verificare nel tempo tramite la RM se il tumore ha ancora caratteristiche di evolutività.

Per conseguire l'obiettivo di trattare chirurgicamente l'epilessia resistente ai farmaci è necessario identificare la zona epilettogena da cui originano le crisi e provvedere alla sua completa resezione, utilizzando, in casi selezionati, procedure invasive di registrazione (griglie-strip subdurali, elettrodi di profondità). Se la lesione corrisponde esattamente all'area epilettogena, la procedura neurochirurgica sarà di lesionectomia; se l'area epilettogena include una superficie di tessuto cerebrale limitrofo, la chirurgia sarà di lesionectomia più cortectomia.

Solo se non appare possibile o non completamente ottenibile la sua esatta localizzazione, possono essere utilizzate procedure chirurgiche alternative che comprendono la callosotomia anteriore, posteriore o totale, le resezioni multiple subpiali, gli interventi di stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS).

In accordo con stime conservative viene considerato che almeno 1,7 su 100.000 abitanti potrebbe essere candidato a un intervento di cortectomia o di lesionectomia. La procedura chirurgica più definita riguardo agli esiti è la lobectomia temporale antero-mediale. Dati ottenuti da fonti multiple suggeriscono che il 55-70% dei pazienti sottoposti a tale intervento e circa il 30-50% dei pazienti sottoposti a resezione extratemporale possono ottenere un completo controllo delle crisi.^{20,91,235-239} Nonostante nell'ultimo decennio vi sia stato un considerevole sforzo nel cercare di definire più precisamente le prove sulla sicurezza e sull'efficacia della chirurgia delle epilessie vi è un solo studio controllato²³⁷ che analizza le differenze tra il trattamento medico e chirurgico. Questo studio ha mostrato la superiorità della chirurgia sulla parte anteriore del lobo temporale nei confronti della terapia medica riguardo al controllo delle crisi, alla qualità della vita, alla possibilità di occupazione e di seguire un corso scolastico. Meno definibili in termini di prove sono le percentuali di successi delle resezioni extratemporali e, soprattutto, delle procedure chirurgiche alternative²³⁸⁻²⁴³

Indicazioni generali per la selezione dei pazienti con epilessia intrattabile, potenziali candidati alla chirurgia

Non c'è un preciso accordo circa la selezione dei candidati a un intervento di chirurgia per l'epilessia. In questo devono essere considerate la frequenza, il tipo e la severità delle crisi e l'im-

patto del ripetersi delle crisi sulla qualità della vita. Le crisi parziali sono di più difficile trattamento di quelle tonico-cloniche. La frequenza di crisi parziali può variare, da paziente a paziente, da poche al mese o alla settimana a plurigiornaliere. Anche le diverse manifestazioni cliniche possono variare. In alcuni casi solo il paziente può accorgersi di avere avuto una crisi, mentre in altri le crisi possono compromettere notevolmente le comuni attività, l'apprendimento, il livello occupazionale e i rapporti familiari e sociali. I requisiti che devono essere considerati sono:

- la presenza di un'epilessia parziale (con crisi focali o secondariamente generalizzate) con crisi che interferiscono con le attività quotidiane o con le funzioni lavorative
- la presenza nel bambino di un'encefalopatia epilettica
- la documentata resistenza al trattamento farmacologico. Questa è, in genere, definita come la persistenza delle crisi nonostante l'utilizzo adeguato di FAE con almeno 2 farmaci di prima linea, sia come monoterapia sia in combinazione, appropriati per la sindrome epilettica. I farmaci dovrebbero essere utilizzati fino al limite della tolleranza e dovrebbero essere tenuti sotto controllo i livelli plasmatici allo scopo di valutare la *compliance*
- l'età del paziente preferibilmente compresa tra 1-60 anni, ma possono esservi eccezioni al di sopra di questo limite
- la durata della malattia. Negli adulti la durata di malattia non dovrebbe essere inferiore a 2 anni; nelle situazioni acute di pericolo per la vita è accettabile una durata più breve ma sufficiente per stabilire la non trattabilità. Nei bambini potrebbe essere appropriato un periodo inferiore ai 2 anni. Dovrebbero essere considerati, in questo, gli effetti a lungo termine dell'attività epilettica sul cervello, particolarmente in certi stadi cruciali dello sviluppo
- la possibilità d'identificare una zona epilettogena (regione/i corticale/i in cui originano e si propagano le scariche epilettiche) unica e stabile, la cui rimozione non è attesa generare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici.

Valutazione pre chirurgica

L'obiettivo della valutazione pre chirurgica è quello d'identificare i candidati per la chirurgia di resezione. Per tale motivo il lavoro pre chirurgico deve includere:

- l'anamnesi familiare e personale, l'esame neurologico e psichiatrico, la ricerca accurata dei segni e sintomi inter-ictali/ictali, la valutazione degli EEG intercritici e delle neuroimmagini con lo scopo di stabilire la diagnosi di epilessia e di classificarla. Il tipo di epilessia può influenzare le successive indagini ed essere chiarito da esse
- la localizzazione elettrofisiologica della zona epilettogena attraverso la registrazione di tipici episodi ictali in video-EEG. Gli standard attuali per la localizzazione della zona d'origine delle crisi richiedono l'utilizzo di metodiche di LTVEM utilizzando elettrodi di registrazione sullo scalpo sufficienti a registrare l'abituale *pattern* delle crisi del paziente. Questa tecnica è anche utilizzata per stabilire la natura epilettica o meno delle manifestazioni critiche. Ulteriori metodiche di *monitoring*, a minore o maggiore invasività, possono essere necessarie in alcuni pazienti. Le registrazioni intracraniche (elettrodi intracerebrali, subdurali, epidurali eccetera) devono essere prese in considerazione quando vi è discordanza tra i dati non invasivi o quan-

do è necessario un grado di precisione maggiore e questo non sia ottenibile con metodiche non invasive

- l'identificazione del tipo, della localizzazione anatomica e dell'estensione morfologica e strutturale di un'eventuale lesione che corrisponda alla zona epilettogena. Sono indispensabili immagini cerebrali di alta qualità e la RM appare la modalità d'indagine d'elezione
- la documentazione di qualsiasi deficit funzionale e dei deficit potenziali che possono essere rilevati dalle seguenti procedure: test neuropsicologici appropriati, PET, RMf eccetera. In particolari pazienti potrebbe essere utile ottenere una transitoria inattivazione di regioni cerebrali attraverso l'utilizzo di farmaci (per esempio test selettivi con amobarbital intracarotideo ai fini della valutazione della dominanza emisferica per il linguaggio e per mettere in luce disturbi di memoria lateralizzati)^{20,91}

Approcci chirurgici specifici

Differenti tipi di crisi richiedono differenti procedure chirurgiche. Gli interventi possibili sono i seguenti:

- resezione della zona epilettogena. L'estensione della resezione è determinata dalla concordanza tra le neuroimmagini e i dati clinici, neuropsicologici e neurofisiologici. Sono possibili interventi di lesionectomia volti a rimuovere lesioni isolate come i tumori o le malformazioni congenite vascolari se identificate come la sede di origine delle crisi. Se le crisi originano da aree circostanti la lesione sono indicati interventi di lesionectomia allargata (lesionectomia più cortectomia)
- interventi di lobectomia parziale o totale temporale. I pazienti che hanno crisi che originano dalla parte antero-mediale (per esempio con sclerosi temporale mesiale) del lobo temporale sono quelli che possono beneficiare maggiormente dalla chirurgia (lobectomia temporale antero-mediale) poiché le crisi originano da una zona circoscritta che può essere rimossa senza danneggiare funzioni superiori come quelle della memoria, del linguaggio e della motricità
- interventi di lobectomia parziale o totale extratemporale
- interventi chirurgici per rimuovere (emisferectomia o emisferotomia anatomica) o isolare (emisferotomia funzionale) la corteccia di un emisfero globalmente alterato. Quanto della corteccia di tale emisfero debba essere rimosso, disconnesso, o una combinazione di entrambe le possibilità, dipende dalla tecnica utilizzata. I pazienti dovrebbero avere una patologia unilaterale con un deficit neurologico severo, con prove che le crisi siano originate esclusivamente dall'emisfero alterato
- deconnessione endoscopica di amartomi del *tuber cinereum* in caso di epilessia gelastica
- resezioni multiple subpiali. Questa è una tecnica che può essere utilizzata in combinazione con la resezione e in particolari circostanze da sola per trattare le crisi che originano da aree corticali nelle quali la resezione potrebbe causare deficit inaccettabili
- callosotomia. Questa include la parziale o totale sezione del corpo calloso. Le indicazioni comprendono crisi toniche, tonico-cloniche, atoniche che comportino cadute e frequenti lesioni
- altre metodiche utilizzabili in particolari situazioni includono gli interventi per determinare DBS di varie strutture sottocorticali e di radiochirurgia

Un'accurata analisi istopatologica deve essere effettuata sui pezzi operatori per poter indicare una prognosi e suggerire l'indicazione a eventuali ulteriori trattamenti (per esempio per lesioni neoplastiche). L'esito dell'intervento deve essere valutato con controlli clinici nel tempo e un risultato definitivo deve essere stabilito almeno a 12 mesi dall'intervento. La terapia antiepilettica precedentemente assunta dovrebbe essere mantenuta stabile per almeno 12 mesi nei bambini e per 24 mesi negli adulti. Dopo l'intervento la sospensione della terapia antiepilettica non è sempre possibile.

Crisi epilettiche acute

Le CF sono il disturbo neurologico più frequente nell'infanzia.²⁵ Al pari di queste le crisi epilettiche indotte da un danno acuto cerebrale hanno anch'esse un'alta incidenza e, nonostante l'eziologia vari notevolmente con l'età, le cause più frequenti sono il trauma e lo *stroke*, seguite nell'ordine dalle cause legate all'assunzione di alcol, farmaci e droghe (abuso e sospensione), dalle infezioni del sistema nervoso centrale, dalle alterazioni metaboliche, dalle neoplasie cerebrali e dall'ipossia-ischemia.²⁴

Una CF, o una crisi acuta, può rimanere isolata o evolvere verso uno SE. I principali protocolli terapeutici prevedono, se le crisi tendono a ripetersi, oltre che al trattamento e alla correzione della malattia di base, l'utilizzo di benzodiazepine e di antiepilettici maggiori come fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato. In queste situazioni i farmaci antiepilettici sono utilizzati sia per bloccare le crisi sia a scopo profilattico nell'ipotesi che essi possano prevenire l'epilettogenesi (il processo per il quale il cervello diventa pronò a produrre crisi spontanee).²⁴⁴

Convulsioni febbrili

Con il termine CF ci si riferisce a crisi epilettiche a semiologia variabile, ma generalmente clonica, che si manifestano durante un episodio di febbre non dovuto a un'affezione acuta del sistema nervoso in un bambino senza precedenti neurologici (ovvero senza fattori eziologici indicativi di danno cerebrale pre, peri o post natale, con normale sviluppo psicomotorio e assenza di precedenti convulsioni afebrili). Non è necessario che la febbre sia stata rilevata prima della crisi, ma deve essere presente almeno nell'immediato periodo post critico. L'età in cui tale disturbo si manifesta è compresa tra 6 mesi e 5 anni. Nell'ambito delle CF si possono distinguere:

- CF semplice (CFS). E' una crisi generalizzata di durata non superiore a 15 minuti e non ripetuta nelle 24 ore
- CF complessa (CFC). E' una crisi lateralizzata o generalizzata prolungata, ovvero di durata superiore a 15 minuti o ripetuta entro le 24 ore o associata ad anomalie neurologiche post critiche, fra le quali più frequentemente una paresi post critica (paralisi di Todd). Se la CFC è caratterizzata da una crisi di durata superiore a 30 minuti o da crisi ripetute più brevi ma senza ripristino della coscienza tra una crisi e l'altra, si parla di stato di male febbrile^{28,245-248}

Dal punto di vista della predisposizione genetica le CF vanno considerate come un gruppo eterogeneo composto da almeno 3 condizioni diverse: CF occasionali, famiglie con sole CF, famiglie con CF associate ad altre forme d'epilessia (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus*, GEFS+).²⁴⁹

La diagnosi di CF si basa sulla valutazione anamnestico-clinica in assenza di accertamenti strumentali e di laboratorio e il ricovero non è sempre necessario anche al primo episodio di CFS in un bambino di età superiore a 18 mesi, se clinicamente stabile e se non vi sono segni o sintomi che richiedono ulteriori indagini. Per l'età inferiore a 18 mesi il ricovero è, invece, opportuno e deve essere considerata attentamente l'esecuzione di una rachicentesi a scopo diagnostico nel

sospetto di una meningite o di un'encefalite, soprattutto nei bambini di età inferiore ai 12 mesi. Nel caso di CFS già diagnosticate il ricovero non è in genere necessario, ma va verificato che i genitori siano adeguatamente istruiti nella gestione domiciliare delle eventuali recidive. Va sottolineato, comunque, che una storia di pregresse CFS non esclude che la crisi in corso sia da attribuire a patologie infettive acute del sistema nervoso centrale.²⁴⁵⁻²⁴⁸

In caso di CFC, data la grande variabilità di condizioni sottese a questo evento, va previsto il ricovero ospedaliero. Una CF che sia stata interrotta farmacologicamente nei primi 15 minuti va considerata, in termini di appropriatezza del ricovero, al pari di una CFC. Per considerare interrotta farmacologicamente una crisi, bisogna considerare che il diazepam, farmaco di primo impiego in questa patologia, impiega almeno 3 minuti a raggiungere una concentrazione cerebrale efficace se somministrato per via rettale e 10 secondi se somministrato per via endovenosa.²⁵⁰⁻²⁵¹

Nella maggior parte dei casi la decisione circa l'esecuzione dei vari accertamenti, di laboratorio, EEG o neuroimmagini, deve essere rivolta all'identificazione della causa della febbre. La puntura lombare deve essere eseguita in presenza di segni meningei o fortemente considerata in soggetti in trattamento con antibiotici nei giorni precedenti la convulsione per il possibile mascheramento di segni e sintomi di meningite. Infatti in pazienti con età inferiore ai 12 mesi i segni e sintomi clinici di meningite possono essere minimi o assenti. Fra i 12 e i 18 mesi i segni e i sintomi clinici di meningite possono essere sfumati, mentre sopra i 18 mesi sono, in genere, individuabili.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

La CFS non prolungata non richiede alcun trattamento. Il trattamento è, invece, indicato e urgente se la CF è prolungata.

Le benzodiazepine diazepam, lorazepam e midazolam sono considerate farmaci efficaci nelle situazioni acute.²⁵¹⁻²⁵²

Il rischio generico di recidiva di CF è stimato intorno al 30-40%. I fattori di rischio per la recidiva, probabilmente simili per le CFS e CFC, sono:

- età precoce di insorgenza (<15 mesi)
- presenza di epilessia o di CF in parenti di primo grado
- frequenti episodi febbrili
- bassa temperatura all'esordio della CF

La frequenza di recidiva per CF in un soggetto senza fattori di rischio è del 10%, del 25-50% in presenza di 1-2 fattori di rischio e del 50-100% con 3 o più fattori di rischio.²⁴⁸

Il rischio di evoluzione verso l'epilessia viene stimato attorno all'1-1,5 % dei soggetti con CFS,²⁴⁵ solo di poco superiore all'incidenza nella popolazione generale (0,5%). Il rischio di evoluzione verso l'epilessia nei soggetti con CFC è invece stimato tra il 4 e il 15%.^{248,253} Non vi sono prove che la terapia sia in grado di prevenire l'evoluzione verso l'epilessia, tuttavia, diversi studi hanno mostrato che la somministrazione continua di un farmaco anticonvulsivante, quali fenobarbital e acido valproico, è efficace nel prevenire le recidive.²⁴⁴⁻²⁴⁵ Esistono, peraltro, controindicazioni a tale somministrazione, quali la scarsa *compliance*, aspetti economici e psicologici e soprattutto i possibili effetti collaterali dei farmaci che potrebbero essere tali da superare i benefici del trattamento. Anche la terapia intermittente con diazepam somministrata all'esordio della febbre potrebbe essere efficace nel prevenire le recidive. In questo caso, comunque, non sono inevitabili moderati effetti collaterali (transitoriamente lieve atassia, agitazione o sonnolenza; raramente depressione respiratoria, bradicardia o ipotensione).²⁵⁴⁻²⁵⁶

In base a queste considerazioni non è raccomandato l'uso di alcuna terapia, continuativa o intermittente, per la profilassi delle recidive delle CFS se non in un ristretto gruppo di pazienti, per i quali le crisi sono considerate inaccettabili in relazione alla loro elevata frequenza o durata.

La terapia profilattica deve essere valutata in base alle caratteristiche di ogni singolo paziente ma il farmaco consigliato è il valproato utilizzato alla dose di 20-30 mg/Kg/die in 2-3 somministrazioni.²⁵⁷ Anche se il fenobarbital è sicuramente efficace,²⁴⁴⁻²⁴⁶ in questa situazione il suo uso è sconsigliato in quanto potrebbe causare disturbi cognitivi.²⁵⁸ Non sono invece efficaci carbamazepina e fenitoina.²⁴⁴⁻²⁴⁵ Non è dimostrato che l'uso di farmaci antipiretici, somministrati anche frequentemente, e le manovre per ridurre la febbre, sebbene necessari per ridurre lo stato di malessere, diminuiscano la frequenza degli episodi convulsivi.^{244,259}

Crisi epilettiche associate al trauma cranico

Il rischio di un'epilessia post traumatica è condizionato dalla gravità del trauma cranico ed è basso per il trauma cranico lieve o moderato e alto per il trauma cranico severo (con perdita di coscienza prolungata o amnesia, ematoma intracranico o contusione encefalica dimostrata alla TC o con frattura ossea depressa).³⁵ Nei modelli sperimentali alcuni FAE proteggono dall'instaurarsi dei danni cerebrali causati dalle crisi epilettiche²⁶⁰ e, sulla base di quest'osservazione, è stato proposto il loro uso come profilassi dell'epilessia successiva al trauma cranico. Tuttavia gli studi controllati condotti su pazienti con trauma cranico severo sono riusciti solo a dimostrare che il trattamento con fenitoina e carbamazepina, ma, probabilmente, anche con fenobarbital e valproato, riduce il rischio di crisi precoci (entro 7 giorni dall'evento traumatico),²⁶¹⁻²⁶⁶ ma non di crisi tardive. Sembra, inoltre, che la profilassi con FAE non abbia alcun effetto sulla mortalità e sulla successiva disabilità neurologica.²⁶⁷⁻²⁶⁸ I problemi metodologici degli studi su quest'argomento sono molti ed è difficile estrapolare conclusioni definitive da applicare a tutti i tipi di trauma (il trauma cranico lieve e moderato comporta diversi meccanismi di danno), per tutte le età (gli studi condotti in ambito pediatrico portano a conclusioni meno definite), per diverse dosi di farmaci (molti studi non hanno controllato i livelli plasmatici dei FAE) e per tipo di farmaci (fenitoina e carbamazepina, i farmaci utilizzati negli studi più importanti, hanno proprietà antiepilettogeniche minori di altri FAE meno adoperati come valproato, fenobarbital o alcuni dei nuovi FAE). Inoltre la definizione di crisi precoci, per quelle che si verificano entro 7 giorni, e tardive, per quelle successive, è probabilmente troppo arbitraria. E' anche possibile che l'EEG, esame che viene spesso effettuato per guidare le decisioni, possa avere, in alcuni sottogruppi di pazienti, una reale utilità.²⁶⁷ La registrazione EEGc in terapia intensiva può avere una certa importanza soprattutto per il riconoscimento e il trattamento delle crisi stesse (per esempio nei pazienti in coma con SE elettrografico).

Considerando queste difficoltà le raccomandazioni effettuate dal gruppo di lavoro della presente linea guida possono apparire diverse dalla prassi comune di molte neurochirurgie e terapie intensive in Italia. Attualmente in molte terapie intensive si preferisce utilizzare, nella gestione della fase acuta del trauma cranico grave, la sedazione profonda con anestetici (per esempio midazolam o propofol) con l'obiettivo di ridurre la richiesta metabolica dell'attività ictale che potrebbe

far aumentare la pressione endocranica e compromettere ulteriormente il tessuto cerebrale a rischio di danno ischemico.²⁶⁹ Tuttavia non sono stati trovati studi controllati rispetto a questa prassi.

Crisi epilettiche associate ai tumori cerebrali

Il 20-40% dei pazienti con vari tipi di tumore cerebrale ha crisi epilettiche. In questi pazienti è consigliabile il trattamento con FAE per ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi. Meno chiara è l'indicazione a un trattamento profilattico nei pazienti in cui è effettuata la diagnosi di tumore cerebrale e non si sono verificate ancora crisi. Il rischio di una prima crisi dipende, soprattutto, dal tipo di tumore e dalla sua localizzazione. I gliomi di basso grado localizzati nel lobo temporale sono quelli più frequentemente associati a crisi epilettiche e sono ritenuti essere più epilettogeni dei gliomi ad alto grado. Altri tumori ad alto rischio di crisi epilettiche sono i melanomi, le lesioni emorragiche, le metastasi multiple e i tumori localizzati vicino alla scissura rolandica. Le prove disponibili suggeriscono che l'uso profilattico di FAE non porta benefici sostanziali mentre gli effetti avversi causati dai FAE possono essere frequenti. Tali prove derivano, tuttavia, da studi che hanno considerato solo fenitoina, fenobarbital e valproato e ciò non consente di generalizzare riguardo alla non utilità di altri FAE su questa specifica popolazione. Inoltre il sottogruppo di pazienti a più alto rischio di crisi non è sempre distinguibile dall'insieme di tutti i pazienti.²⁷⁰

L'uso di FAE a scopo profilattico potrebbe essere opportuno se il soggetto è sottoposto a craniotomia in quanto i FAE hanno mostrato la capacità di prevenire crisi nel periodo perioperatorio.²⁷¹ Anche in questo caso, tuttavia, è ritenuto opportuno interrompere precocemente (dopo la prima settimana) i FAE soprattutto se il paziente è stabile e presenta effetti avversi derivanti dal loro uso.

Un altro quesito riguarda il tipo di FAE più vantaggioso con cui iniziare la terapia se le crisi tendono a ripetersi. E' stato segnalato che fenitoina e fenobarbital possono ridurre l'efficacia dei corticosteroidi, farmaci frequentemente utilizzati nei pazienti neoplastici. Inoltre vari FAE possono interagire, in genere attraverso meccanismi d'induzione o inibizione del metabolismo epatico, con numerosi chemioterapici e causare una riduzione della loro efficacia o, viceversa, un aumento della loro tossicità.²⁷² In considerazione di queste osservazioni alcuni consigliano di utilizzare FAE di più recente introduzione con minori potenzialità d'interazione farmacocinetica. Tuttavia, non sono state trovate prove sufficienti che rispondessero a specifici quesiti d'efficacia e tollerabilità per i nuovi FAE nei pazienti con tumori.

Crisi in corso di altre affezioni mediche e chirurgiche

Le crisi epilettiche sono un evento non raro nell'ictus sia nella fase acuta sia tardiva.³¹ In caso di ictus acuto la terapia con FAE non è necessaria se non si verificano crisi epilettiche. Nel caso di crisi ricorrenti il trattamento è opportuno mentre esistono alcune incertezze circa la necessità di trattare la prima crisi allo scopo di ridurre il rischio di successive ricorrenze. Altrettante incertez-

ze vi sono riguardo la durata del trattamento ma, considerando il basso rischio di ricorrenza delle crisi acute, l'indicazione attuale è quella di sospendere la terapia con FAE durante la fase di riabilitazione.

Encefalopatie ipertensive e altre condizioni correlate a una tossiemia gravidica possono essere associate a crisi epilettiche. Il controllo della pressione arteriosa è un aspetto critico del trattamento ma l'utilizzo delle benzodiazepine, della fenitoina o di altri FAE appare quasi sempre citato nei protocolli terapeutici. Per quanto riguarda la preeclampsia e l'eclampsia alcune revisioni metanalitiche²⁷³⁻²⁷⁵ hanno mostrato che il solfato di magnesio è preferibile all'uso di anticonvulsivanti, probabilmente come conseguenza di un effetto diretto sulla pressione arteriosa o su altri meccanismi fisiopatologici.

I trapianti cardiaci, ma anche di altro tipo, possono rappresentare un rischio di crisi epilettiche anche in relazione alla tossicità neurologica dei farmaci immunosoppressivi (soprattutto ciclosporina) o alla possibilità d'infezioni cerebrali causate dall'immunodepressione.²⁷⁶

Dei pazienti con malattie metaboliche croniche, quelli con uremia hanno il maggior rischio di crisi epilettiche. In questi pazienti la gestione della terapia antiepilettica può essere difficile e fenomeni d'intossicazione o d'inefficacia legati alle variazioni dei livelli plasmatici dei farmaci e della loro quota libera non sono rari. Le crisi epilettiche sono meno frequenti in corso di malattie epatiche. Si possono verificare come conseguenza di alterazioni metaboliche acute, come l'ipoglicemia, o di alterazioni della coagulazione che possono causare emorragie intracraniche. Con bassi livelli di albumina la quota libera di alcuni FAE (fenitoina e valproato) può essere più elevata; mancano tuttavia studi controllati circa i farmaci da preferire in queste situazioni.

L'iponatremia grave (<125 mEq/dl) acuta è probabilmente la più importante alterazione ionica che può indurre crisi epilettiche.²⁷⁷⁻²⁷⁸ In questi casi il trattamento con FAE non è in genere consigliato se l'anomalia metabolica sottostante può essere corretta; la correzione troppo rapida, tuttavia, deve essere evitata per il rischio di mielinolisi centrale pontina.²⁷⁹ Alcuni antiepilettici, soprattutto oxcarbazepina, possono causare iponatremia acuta e crisi epilettiche.²⁸⁰

L'ipoglicemia è una condizione frequentemente indotta da farmaci (raramente da una malattia epatica o da un insulinoma) e può causare convulsioni precedute generalmente da prodromi autonomi con sudorazione, ansietà, tremore e ottundimento della coscienza. L'iperglicemia non chetotica può essere associata a crisi epilettiche focali che possono evolvere verso un'epilessia parziale continua.²⁸¹⁻²⁸² In questi casi l'idratazione è la scelta terapeutica più importante.

La chetoacidosi diabetica molto raramente è associata a crisi epilettiche probabilmente per via dell'effetto protettivo dell'acidosi o degli stessi corpi chetonici. Le malattie della tiroide, specialmente il coma mixedematoso (ora raro), possono essere associate a crisi epilettiche; anche in queste il trattamento dipende dalla malattia di base.

Le crisi indotte da farmaci possono manifestarsi in molte delle patologie citate in precedenza. Sia gli stimolanti prescritti come uso terapeutico sia illeciti possono essere causa di crisi e, alcune volte, di SE.³⁴ A eccezione dell'insulina, gli altri farmaci non hanno uno specifico antidoto ed è generalmente necessario l'utilizzo di FAE. I metodi utilizzati per facilitare l'eliminazione degli agenti tossici possono includere l'alcalinizzazione per i triciclici e la dialisi per la teofillina.

Tra le crisi correlate all'abuso di sostanze sono incluse anche le crisi da sospensione. Se queste appaiono correlate alla brusca sospensione di benzodiazepine o barbiturici, la scelta terapeutica

più ovvia è quella di reintrodurre sotto controllo il composto che è stato tolto. Per le crisi d'astinenza alcolica, che si verificano in genere 6-48 ore dopo l'ultima assunzione di alcol, l'idratazione e l'apporto di tiamina e glucosio sono scelte terapeutiche da attuare precocemente assieme alla somministrazione di benzodiazepine.²⁸³ Oltre a farmaci, droghe e alcol, le crisi epilettiche possono essere causate anche da alcune sostanze, come i contrasti iodati, utilizzate nella diagnostica. Una revisione metanalitica²⁴⁴ mostra che la somministrazione profilattica di diazepam può ridurre questo rischio.

Le convulsioni dovute alla malaria cerebrale tendono a essere protratte e a ricorrere molte volte durante la stessa fase di malattia. Studi osservazionali hanno rilevato che i pazienti con malaria cerebrale e convulsioni protratte e ripetute hanno una prognosi peggiore. E' possibile che le convulsioni nella malaria cerebrale contribuiscano alla maggiore mortalità determinando un peggioramento dell'anossia cerebrale e dell'edema, causando un aumento della pressione intracranica. In base a queste osservazioni è stato suggerito che i FAE dovrebbero essere utilizzati come profilassi in questi pazienti. Il fenobarbital si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di crisi nella malaria cerebrale tuttavia i risultati di una revisione metanalitica²⁸⁴ indicano che, nonostante questo, la mortalità sarebbe più alta nei pazienti trattati con questo farmaco. Questo dato impone la necessità di ulteriori studi.

Allo stesso modo sono necessari studi che dimostrino l'utilità dei FAE per prevenire la mortalità e la morbilità nei neonati a termine con encefalopatia iposso-ischemica, condizione spesso associata a crisi epilettiche.²⁸⁵

Al pari delle CF, del trauma cranico grave e della craniotomia tutte le crisi acute che si verificano nelle situazioni precedentemente discusse possono essere prevenute dall'uso di antiepilettici, ma non è dimostrato che questo condizioni l'insorgenza di una successiva epilessia e pertanto l'uso di FAE dovrebbe essere limitato alla prevenzione delle crisi immediate e precoci mentre il trattamento cronico dovrebbe essere effettuato solo in caso di crisi ricorrenti non provocate.

Gli stati epilettici (SE)

Inquadramento clinico

Lo SE è considerato un'emergenza medica che richiede interventi terapeutici tempestivi per ridurre il significativo rischio di morte e danni neurologici permanenti a esso associati.

Come per le crisi epilettiche, gli SE sono classificati in base alla presenza o meno di manifestazioni motorie convulsive (SE generalizzato convulsivo, SEGC, e non convulsivo SENC) e al coinvolgimento focale (parziale) o bilaterale (generalizzato) dell'attività epilettica a livello cerebrale.^{14,19,286-287}

Uno dei principali problemi di questo sistema classificativo è che la fenomenologia iniziale può modificarsi nel tempo. Per esempio in uno SEGC le iniziali manifestazioni convulsive possono ridursi durante il corso del disturbo e diventare quasi impercettibili.²⁸⁸ Una valutazione del paziente in questa fase porterebbe a una diagnosi di SENC o semplicemente di coma se non fosse effettuato un EEG. Il controllo attraverso l'EEG appare perciò indispensabile per indagare un paziente con livello di coscienza alterato, per comprendere se tale alterazione è conseguenza di un danno cerebrale acuto, che può anche aver causato lo SE, dell'effetto della terapia impiegata per il trattamento delle crisi o della persistenza dell'attività epilettica.²⁸⁹

Un altro problema è rappresentato dalla necessità di stabilire quanto le crisi debbano durare prima che sia ritenuto opportuno di trattarle farmacologicamente. Basandosi sul fatto che una singola crisi tonico-clonica raramente dura più di 5 minuti⁵⁰ e sulla prove emerse da studi sperimentali sull'animale di danni neuronali irreversibili causati da crisi prolungate, alcuni autori hanno suggerito che “negli adulti e nei bambini con età maggiore di 5 anni, viene considerata la presenza di SEGC se sono presenti 5 minuti di: crisi continue o 2 o più crisi discrete tra le quali vi è un incompleto recupero della coscienza”.²⁹⁰

E' bene notare che il tempo di 5 minuti riportato in questa definizione è inferiore a quello di 30 minuti riportato nel glossario dalla Commissione per l'epidemiologia ILAE.^{16,17} Tuttavia, al di là dei possibili rischi tautologici per cui può non essere chiaro se il trattamento sia rivolto a interrompere lo SEGC o a prevenirlo, lo stabilire un tempo d'intervento più breve ha il principale scopo di enfatizzare il fatto che le crisi epilettiche prolungate possono avere un alto rischio di complicazioni e necessitano, di conseguenza, di un tempestivo ed efficace trattamento.²⁹¹⁻²⁹⁶ E' opportuno specificare, tuttavia, che non è necessario trattare in modo aggressivo tutti gli SE, poiché ciò potrebbe portare a un uso inappropriato di farmaci associati a pericolose complicazioni (come eccessiva sedazione, complicanze cardio-circolatorie e respiratorie eccetera). Per esempio uno SE di assenza o parziale, convulsivo o non convulsivo o gli SE che si verificano in pazienti con precedente diagnosi di epilessia richiedono un diverso approccio rispetto allo SEGC.²⁹⁷

Vanno, inoltre, distinti almeno 3 gruppi di condizioni che hanno diverse implicazioni fisiopatogenetiche, prognostiche e terapeutiche. La prima è rappresentata dalle encefalopatie con manifestazioni EEG di tipo epilettico e mioclonie che si verificano nel corso di malattie da prioni e nei pazienti con danno cerebrale anossico-ischemico e coma. In queste situazioni i FAE non possono né modificare la prognosi né, probabilmente, alleviare i sintomi clinici.

La seconda include gli SE elettroencefalografici del paziente in coma come conseguenza di un danno cerebrale acuto, sia esso anossico-ischemico, traumatico o metabolico. In queste situazioni può essere difficile stabilire se l'alterazione della coscienza è conseguente dell'attività epilettica oppure del danno neurologico sottostante e, anche, quali siano gli interventi terapeutici migliori.

La terza include i pazienti in coma o con *stupor* che precedentemente avevano avuto uno SEGC e in cui l'EEG mostra *pattern* non sempre chiaramente interpretabili come ictali, come le scariche epilettiformi periodiche (*Periodic Epileptiform Discharges*, PEDs) e altri. In generale i pazienti con questo gruppo di disturbi sono considerati al confine tra l'epilessia e alcune encefalopatie e la scelta terapeutica prevede quasi sempre l'utilizzo di benzodiazepine e altri farmaci a dosi non aggressive.²⁹⁸⁻²⁹⁹

Protocolli terapeutici per il trattamento degli SE

L'approccio terapeutico è diverso a seconda del tipo di SE, delle caratteristiche del paziente e dell'eziologia sottostante. Nei vari protocolli riportati in letteratura è sottolineato che lo SEGC deve essere affrontato con i criteri dell'emergenza.³⁰⁰ E', tuttavia, ammesso che le strategie terapeutiche consigliate per gli SEGC siano valide anche negli altri tipi di SE, ma che per quanto riguarda la scelta dei farmaci, la loro posologia e i tempi di somministrazione, debba essere valutato in ogni singolo caso il rapporto rischi-benefici degli interventi. Per esempio è accertato che gli SE di assenza non hanno le stesse caratteristiche dell'emergenza degli SEGC e che negli SE dei pazienti con epilessia generalizzata con assenze e mioclonie il valproato dovrebbe essere il farmaco di scelta da affiancare alle benzodiazepine.³⁰¹ Quest'ultime sono considerate farmaci utili e sicuri per il pronto intervento^{251-252,294,302-307} ma devono anch'esse essere utilizzate con accortezza, soprattutto nell'anziano e nei pazienti sedati, poiché possono deprimere la funzione respiratoria e in pazienti con SE di assenza in corso di sindrome di Lennox Gastaut la loro somministrazione per via venosa potrebbe indurre l'insorgenza di uno SE tonico.³⁰⁸

Prevalentemente empirico è, anche, il trattamento delle crisi e degli SE neonatali dove mancano studi adeguati e dove la presenza di fattori particolari legati a quest'età rende l'interpretazione dei segni clinici e delle modificazioni fisiopatologiche del tutto peculiari.³⁰⁹ Anche il trattamento degli SEGC nei bambini è per lo più, se non completamente, basato su indicazioni derivate da studi sull'adulto e i vari protocolli proposti utilizzano estrapolazioni verso il basso del dosaggio dei farmaci da utilizzare.³¹⁰ Questo appare spesso non corretto per un numero di ragioni che includono l'ampia variabilità del peso corporeo presente in quest'età, il differente metabolismo e le modalità utilizzate nel somministrare i farmaci (per esempio l'uso delle benzodiazepine per via rettale).^{301,304-305}

Per praticità clinica, ma anche con il supporto di dati neurofisiopatologici, è frequentemente utilizzata una divisione di diagnosi e terapia in 3 scenari^{28,34,286,311-312} corrispondenti a 3 successive fasi temporali e di risposta alla terapia:

- iniziale (primi 20-30 minuti)
- definito (dopo 20-30 minuti e fino a 60-90 minuti)
- refrattario (dopo 60-90 minuti)

SE iniziale (primi 20-30 minuti)

Misure generali:

- assicurare la pervietà delle vie aeree e somministrare ossigeno
- valutare e tenere sotto controllo la condizione cardio-circolatoria (pressione arteriosa e ECG); stabilizzare il circolo (non trattare l'ipertensione poiché i farmaci utilizzati per interrompere le crisi possono determinare ipotensione)
- assicurare un accesso venoso. Se non sono presenti controindicazioni, somministrare glucosio preceduto da tiamina 100 mg in pazienti con sospetto abuso cronico di alcol o di denutrizione (somministrare lentamente, in circa 10 minuti, per ridurre il rischio di reazioni allergiche); 100 mg di piridossina dovrebbero essere sempre somministrati ai bambini molto piccoli con SE resistente^{28,312}
- eseguire un prelievo venoso per: emocromo, PTT APTT fibrinogeno, CK, CK-MB, troponina, ALT, AST, LDH, amilasi, creatinemia, urea, glicemia, Na+, K+, Cl-, Ca++, Mg+, dosaggio dei FAE ed eventuali analisi tossicologiche
- eseguire emogasanalisi

Trattamento farmacologico:

- lorazepam (0,05-0,1 mg/Kg, velocità massima 2 mg/min, ripetibile dopo almeno 10 minuti)
- diazepam (0,1 mg/Kg nell'adulto, velocità 10-20 mg con tasso d'infusione di 2-5 mg/min e 0,25-0,5 mg/kg nei bambini; (gel) rettale 30 mg)
- midazolam (0,15-0,2 mg/kg) intramuscolare

Osservazioni:

- tra lorazepam e diazepam, lorazepam sembra essere la scelta preferibile^{294,306-307}
- midazolam è disponibile solo in ospedale. E' possibile per questo farmaco la somministrazione per via intramuscolare, rettale e per bocca con siringa e catetere.³⁰³⁻³⁰⁵ Alcune esperienze sul bambino suggeriscono anche la possibilità della somministrazione intranasale di midazolam ma è possibile che il trattamento non sia efficace se è presente un'infezione delle vie respiratorie superiori²⁵²
- non somministrare mai per via intramuscolare lorazepam o diazepam perchè, a differenza di midazolam, questi farmaci non sono idrosolubili e l'assorbimento sarebbe notevolmente ritardato. Il diazepam per via rettale rappresenta lo standard per il trattamento al di fuori dell'ospedale delle convulsioni e degli SE febbrili del bambino²⁵¹ e delle crisi premonitrici.³⁰⁷ La preparazione in gel rettale (Diatat®) non è in commercio in Italia
- durante l'infusione di benzodiazepine tenere sempre sotto controllo i parametri respiratori e cardiocircolatori
- se le crisi sono controllate e il paziente riprende progressivamente le funzioni precedenti, possono essere in seguito somministrati FAE per via orale oppure si può continuare con farmaci per via venosa con minor rischio di effetti avversi sul sistema cardiocircolatorio come il valproato.³¹³⁻³¹⁴ Se il paziente era già in trattamento con antiepilettici è consigliabile ripristinare la terapia precedentemente in corso. In caso di crisi di nuova insorgenza ricordare che valproato è il farmaco di scelta nei pazienti con sindromi epilettiche generalizzate ed è da preferire quando non sia possibile determinare il tipo di sindrome

- se il paziente non riprende coscienza, valutare, tra le altre possibili cause, la possibilità di uno SENC;³¹⁵⁻³¹⁶ effettuare un EEG e passare alla fase successiva

SE definito (da 20-30 minuti a 60-90 minuti)

Misure generali:

- stabilire la causa dello SE
- continuare il controllo cardiocircolatorio e respiratorio, correggere eventuali squilibri (ipossia, acidosi, disordini elettrolitici, ipotensione eccetera)
- iniziare il controllo con EEG per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia
- programmare un possibile trasferimento in terapia intensiva per proseguire il trattamento

Trattamento farmacologico:

- fenitoina (15-20 mg/Kg - nell'adulto non superare il tasso d'infusione di 50 mg/min; 1 mg/kg/min nel bambino; utilizzare tassi d'infusione più bassi se è presente ipotensione e nell'anziano - ulteriori 5 mg/kg possono essere somministrati in caso di mancato controllo delle crisi)
- fenobarbital (10-20-30 mg/Kg nell'adulto; 20-30 mg/kg nel neonato; 15-20 mg/kg da 1 a 6 anni; 10-15 mg/kg da 6 a 12 anni; 8-10 mg/kg >12 anni - infondere in più di 10 min, generalmente 50-75 mg/min)
- valproato di sodio (15-30 mg/kg, infusione in almeno 5 min seguita da 1-2 mg/Kg/ora in infusione continua)

Osservazioni:

- nell'adulto fenitoina è considerato il farmaco di scelta.^{300,311-312} Ricordare che la fenitoina non deve essere diluita (ma soprattutto mai somministrata in soluzione glucosata), deve essere infusa utilizzando un accesso venoso indipendente (questo deve essere un grosso vaso per ridurre il rischio di flebite), è controindicata in presenza di blocco atrioventricolare (AV) o grave ipotensione. Il profarmaco fosfenitoina (Proaurantin®), che è considerato avere meno controindicazioni, non è in commercio in Italia
- fenobarbital per via venosa è meno utilizzato ma è previsto, anche, in alcuni protocolli di trattamento del neonato e del bambino^{309,312,317-320}
- l'efficacia del valproato è meno verificata e, probabilmente, sono necessarie dosi di almeno 25-45 mg/Kg.³²¹ Può essere la scelta preferibile in caso di ipotensione e condizioni cardiocircolatorie instabili.³¹³⁻³¹⁴

SE refrattario (dopo 90 minuti)

Questa fase del trattamento richiede l'assistenza del rianimatore per l'anestesia generale e la necessità di questo intervento deve essere valutata per ogni singolo caso considerando gli elementi prognostici generali.³²²

Trattamento farmacologico:

- tiopental (5-7 mg/kg in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 minuti fino a controllo delle crisi e raggiungimento di una modificazione del tracciato EEG definito come *burst suppression* o di una sua depressione, in genere con un'infusione continua a 3-5 mg/kg/h)
- midazolam (bolo di 0,1-0,3 mg/kg – velocità d'infusione non superiore a 4 mg/min – che può essere ripetuto una volta dopo 15 minuti e seguito da un'infusione di mantenimento a 0,05-0,4 mg/kg/h, velocità d'infusione di 0,1 mg/kg/h)
- propofol (2 mg/Kg in bolo, ripetibili, seguiti da infusione continua fino a 1 mg/kg/h per almeno un'ora)

Osservazioni:

- il trattamento con barbiturici è più standardizzato, ma il midazolam potrebbe essere più maneggevole (anche se non è dimostrata una diversa prognosi tra i diversi trattamenti).³²³⁻³²⁵ Alcuni anestesisti segnalano che il propofol potrebbe causare manifestazioni motorie non epilettiche che potrebbero essere confuse con crisi.³²⁶ Tuttavia non esistono studi di confronto e la scelta tra queste 3 opzioni dipende dall'esperienza dell'operatore
- l'anestesia generale necessita d'intubazione e ventilazione meccanica, di controllo emodinamico invasivo ed eventuale sostegno farmacologico della pressione arteriosa. E' sempre necessaria la collaborazione tra il rianimatore e il neurologo esperto in queste procedure poiché per effettuare questo tipo di trattamenti è indispensabile il controllo con EEG e l'interpretazione dei segni clinici ed elettrografici dello SE può risultare difficoltosa
- sebbene non vi siano studi conclusivi, è suggerito che la dose e il tasso d'infusione dei farmaci debbano essere scelti con l'obiettivo di eliminare l'attività critica EEG spingendosi fino alla *burst suppression*.³²⁵ Ci sono, tuttavia, poche prove a favore di questa indicazione³²⁷ e deve essere effettuata considerando i fattori prognostici generali
- devono essere controllati i parametri biochimici, i livelli ematici degli antiepilettici e le complicanze, soprattutto quelle infettive e lo scompenso di più organi, che possono complicare il quadro clinico. L'ipotensione deve essere trattata con infusione continua di dopamina con una dose in base alla risposta e alla funzionalità renale (generalmente dose iniziale tra 2 e 5 mg/kg/min che può essere aumentata a più di 20 mg/kg/min in caso di ipotensione severa). Sebbene efficace nel prevenire l'eclampsia, non ci sono prove che aumentare la concentrazione di magnesio ai livelli ematici superiori sia efficace nello SE. D'altra parte la concentrazione di magnesio può essere ridotta negli alcolisti e nei pazienti in trattamento con antivirali per infezione da HIV. In questi pazienti è giustificato l'utilizzo di solfato di magnesio per via venosa (2-4 g in 20 min) sia per il controllo delle crisi sia per prevenire le aritmie cardiache. L'anestesia deve continuare per almeno 24 ore dopodiché, tenendo sempre sotto controllo l'EEG, si può iniziare una graduale sospensione del farmaco anestetico in 6 ore tramite riduzione del 20%/ora dell'iniziale tasso d'infusione. Se ricompaiono le crisi riprendere l'infusione e rivalutare il piano di trattamento e il possibile ricorso ad altre soluzioni terapeutiche (lidocaina, anestetici gassosi eccetera)³²⁸⁻³²⁹
- alla dimissione dalla terapia intensiva il rianimatore deve concordare con il neurologo il successivo piano di assistenza

Epilessia nelle donne

Epilessia e ormoni sessuali

E' nota l'esistenza di una relazione tra crisi epilettiche e ormoni sessuali. In alcune donne con epilessia definita catameniale le crisi si presentano soprattutto o esclusivamente durante il ciclo mestruale o all'ovulazione.

Studi in vitro hanno mostrato che gli estrogeni possiedono un'attività eccitatoria a livello corticale mentre i progestinici hanno un effetto opposto. Alcune osservazioni condotte su piccoli gruppi di pazienti con epilessia, sembrano indicare che una relativa insufficienza di secrezione progestinica sia associata a un maggior numero di crisi epilettiche e che la somministrazione di progestinici potrebbe essere efficace nel determinare una riduzione del numero delle crisi stesse. Da rilevare, tuttavia, che non vi sono studi che mostrano che modificare l'equilibrio ormonale sia realmente vantaggioso per la gestione terapeutica delle donne con epilessia.³³⁰⁻³³²

E' stato segnalato, inoltre, che l'epilessia e il suo trattamento sono associati più frequentemente che nella popolazione generale a disturbi ormonali e della fertilità.³³³

Contracezione

Gli estroprogestinici comunemente impiegati a scopo contraccettivo non determinano, in genere, un aggravamento dell'epilessia. Esiste, tuttavia, il problema della ridotta efficacia anticoncezionale dovuta alla possibile induzione del metabolismo epatico da parte dei FAE su i contraccettivi orali (CO). In base agli studi disponibili possiamo dividere i FAE in 3 categorie:

- FAE per cui è dimostrata un'interazione farmacologica: carbamazepina, felbamato, fenitoina, fenobarbital e primidone
- FAE per cui l'interazione è presente solo a dosi relativamente alte: oxcarbazepina (>1.200 mg), tiagabina (>20 mg), topiramato (>200 mg). Lamotrigina (300 mg) riduce solo modestamente i livelli di levonorgestrel ma i CO possono ridurre in modo significativo i livelli plasmatici di lamotrigina
- FAE per cui non è dimostrata una interazione: acido valproico, benzodiazepine, etosuccimide, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin, zonisamide³³⁴⁻³³⁶

Con la prima categoria di FAE è necessario utilizzare estroprogestinici ad alto dosaggio di etinilestradiolo (≥50 mcg) oppure metodi contraccettivi alternativi come, per esempio, i metodi di barriera e gel spermicidi, i dispositivi intrauterini al rame, i sistemi intrauterini liberanti levonorgestrel nella cavità uterina e il medrossi progesterone acetato (Depo Provera®). Con la seconda categoria di FAE la dose di etinilestradiolo non dovrebbe essere inferiore ai 35 mcg. In alternativa si potrebbe ridurre l'intervallo tra due *blister* consecutivi per minimizzare il rischio di maturazione dei follicoli ovarici, oppure utilizzare progestinici a più lunga emivita come il ciproterone o il drospirenone. Mancano, comunque, studi che indichino la migliore contraccezione in queste pazienti e molte modalità proposte hanno importanti controindicazioni (per esempio il maggior rischio

di trombosi venosa con l'uso di alte dosi di estroprogestinici e di osteopenia da ipoestrogenismo utilizzando i progestinici).

Intercezione di potenziali gravidanze

Sono sintetizzate le possibilità d'intercezione:

- levonorgestrel (dose di 0,75 mg in 2 somministrazioni o 1,5 mg in una somministrazione, tempi 72 ore, massimo 120 ore, efficacia 88%)
- schema di Yuzpe o contraccezione post coitale (dose di 0,10 mg etinilestradiolo + 0,50 mg levonorgestrel ripetuto dopo 12 ore, tempi 72 ore, massimo 120 ore, efficacia 75%)
- IUD al rame, tempi 7 giorni, efficacia 98%

Non sono segnalate controindicazioni correlate all'uso di FAE in donne che utilizzano il dispositivo intrauterino. Per quanto riguarda l'uso del preparato con levonorgestrel, pur essendo dimostrata un'interferenza con questo progestinico ai dosaggi contenuti nelle pillole di vecchia generazione (250 mcg), va ricordato che ci si riferisce a dosi 6 volte superiori e che pur non esistendo studi specifici sul tema, anche il WHO non specifica l'impiego di FAE come limite all'efficacia del preparato.

Gravidanza

Per tutti i FAE tradizionali sono segnalate potenzialità teratogene. Le malformazioni maggiori riportate comprendono la spina bifida, le malformazioni cardiache e del massiccio facciale, ma non vi sono indicazioni precise sulla specifica potenzialità teratogena dei singoli farmaci. Il valproato sembra, comunque, il farmaco più frequentemente associato a spina bifida e il suo uso in gravidanza viene sconsigliato. Anche le politerapie sembrano avere un maggiore rischio malformativo e, nei bambini nati, sembrano associate a misure di esito peggiori per alcuni test neuropsicologici e di sviluppo. Per quanto riguarda i farmaci di più recente introduzione, i dati disponibili sono ancora scarsi. In più paesi sono stati istituiti registri nazionali e multinazionali e sono in corso studi osservazionali multicentrici che nei prossimi anni potranno dare indicazioni più precise.³³⁷

Considerate queste incertezze, appare necessario che una donna in trattamento con antiepilettici programmi la gravidanza in modo da poter effettuare le variazioni alla terapia consentite dal tipo di epilessia della paziente.

Tutti i protocolli pubblicati contengono l'indicazione di somministrare acido folico (ma sulla posologia esiste estrema discordanza, da 0,4 a 5 mg/die) almeno da 3 mesi prima del concepimento e per tutto il primo trimestre allo scopo di ridurre il rischio di spina bifida.³³⁸⁻³³⁹ Può essere consigliato, sebbene non ci siano prove che ciò prevenga gli effetti teratogeni, il frazionamento della dose giornaliera dei FAE in 2 o più somministrazioni così da ridurre i picchi plasmatici particolarmente elevati e la quota di passaggio placentare.

Poiché l'effetto teratogeno dei FAE si verifica nelle prime settimane del concepimento non vi sono

prove che sospendendo o modificando la terapia antiepilettica in una donna che già assumeva i FAE in questa fase si riduca tale rischio.

In Italia esiste un protocollo standard per i controlli clinico-strumentali per la prevenzione delle patologie materno-fetali più comuni. Nel caso di pazienti con epilessia in trattamento con FAE è, tuttavia, consigliabile particolare attenzione allo scopo di rilevare precocemente eventuali malformazioni fetali (le forme più gravi di spina bifida, cardiopatie congenite e alterazioni del massiccio facciale possono essere individuate in utero mediante controlli ecografici mirati e la valutazione dell'andamento dell'alfa-fetoproteina) in modo che possano essere prese decisioni tempestive che riguardino la prosecuzione della gravidanza.

Durante l'andamento della gravidanza è necessario tener presente che in questo periodo si rilevano variazioni importanti sulla farmacocinetica dei FAE. Infatti la presenza di modificazioni metaboliche e fisiche (livelli degli ormoni steroidei, diverso volume di distribuzione sia per incremento della massa corporea acquosa sia per l'incremento fisiologico della frequenza cardiaca, variazioni del legame proteico plasmatico ma con quota libera stabile) può rendere necessario un adeguamento della dose di FAE – almeno a partire dall'inizio del secondo trimestre – alle variazioni di peso della madre e la verifica dei livelli plasmatici dei farmaci (soprattutto di fenitoina, lamotrigina, carbamazepina e fenobarbital) nei casi di epilessia di difficile controllo.

Nel cordone ombelicale di feti le cui madri assumevano FAE induttori è stata documentata la presenza di forme inattive di fattori della coagulazione vitamina K dipendenti. Il motivo di questo reperto non è chiarito, ma il rilievo di un'alta incidenza in questi neonati di sindrome emorragica neonatale e la normalizzazione dei fattori suddetti dopo somministrazione di vitamina K, ha giustificato la prassi di somministrare vitamina K alla fine della gravidanza. Esiste, comunque, un dibattito sulla reale necessità di questa misura, che potrebbe, potenzialmente, determinare l'incremento del rischio trombotico materno.³³¹

Quest'indicazione comunque non sostituisce l'indicazione generale alla somministrazione intramuscolare di vitamina K, alla nascita, a tutti i neonati.

Qualora sia prevedibile una nascita prematura, è comunemente consigliato, come prevenzione della sindrome da distress respiratorio neonatale, la somministrazione alla madre di beclometasone alla posologia di 24 mg, mentre nelle gestanti che assumono FAE induttori si consiglia di utilizzare un dosaggio doppio, cioè 48 mg.

Non esistono controindicazioni all'espletamento del parto per vie naturali. Il parto cesareo trova indicazione come protezione per il nascituro solo laddove si abbia un aggravamento delle crisi in prossimità del termine di gravidanza o durante il travaglio.

Esiste una discussione aperta sulla scelta del tipo di anestesia (generale vs spinale) da utilizzare in caso di parto cesareo. Non esistono studi che dimostrino rischi maggiori di crisi con un tipo di procedura rispetto l'altra e pertanto la scelta è delegata alla valutazione del singolo caso.

Durante il travaglio è raccomandata una costante assunzione della terapia, anche per l'intervento in questo particolare momento di elementi potenzialmente scatenanti le crisi (privazione di sonno, ipoglicemia).

Per l'induzione del parto o per una interruzione volontaria di gravidanza in età gestazionale avanzata, non esistono controindicazioni documentate all'utilizzo di prostaglandine per uso locale.

Puerperio

Il rapporto di concentrazione plasmatica dei farmaci assunti tra il sangue materno e quello del cordone ombelicale è di circa 1:1 per tutti i FAE disponibili.³⁴⁰⁻³⁴² Pertanto si può assumere che il nascituro è costantemente esposto, in utero, a un livello farmacologico plasmatico terapeutico. La concentrazione del farmaco nel latte è invece inferiore a quella plasmatica, a eccezione della lamotrigina i cui livelli plasmatici durante la gravidanza possono mostrare un decremento significativo, tornando, poi, ai valori pregravidici in breve tempo.³⁴² In questo caso potrebbe essere consigliato tenere sotto controllo i livelli di lamotrigina nella madre durante la gravidanza e nel *post partum* ed effettuare, se indicato, il dosaggio del farmaco nel neonato.

Dalla revisione della letteratura effettuata non sono stati trovati elementi certi che controindicano l'allattamento al seno. Dovrebbe essere consigliato, pertanto, rinunciare a tale opzione solo nel caso in cui si sospetti che la quota di FAE escreta con il latte possa causare eventi avversi, in genere irritabilità o sonnolenza, nel lattante. I FAE considerati a maggior rischio di tali eventi sono: fenobarbital, benzodiazepine e lamotrigina.

Menopausa

E' stata segnalata la possibilità d'insorgenza anticipata di menopausa nelle donne con crisi di più difficile controllo. La menopausa può essere, inoltre, un momento sia di modifica sia di comparsa delle manifestazioni epilettiche.

Un'altra condizione da tenere sotto controllo nelle donne in menopausa è l'osteoporosi/osteomalacia. Alcuni studi hanno segnalato che l'assunzione di FAE induttori e dell'acido valproico si associa a una ridotta massa ossea mentre non è noto l'effetto sul metabolismo osseo dei FAE di più recente immissione in commercio. La patogenesi può essere molteplice includendo l'accelerato catabolismo della vitamina D, il ridotto assorbimento del calcio e altre possibili interferenze dei FAE nei processi di sintesi e rimaneggiamento osseo. Come misura preventiva è consigliata una dieta ricca di calcio, ma non eccessivamente iperproteica, e un supplemento di vitamina D. L'uso del cerotto di estrogeni è sconsigliato alle donne con epilessia mentre non sembra vi siano sostanziali controindicazioni per l'utilizzo di bifosfonati.³⁴⁴

Problemi medici e anestesiológicos in pazienti con epilessia

I pazienti con epilessia hanno una morbilità generale per affezioni mediche o chirurgiche più alta della popolazione di riferimento della stessa età e stato socioeconomico.^{47,345} La gestione della terapia con FAE in corso di malattie sistemiche e chirurgiche non è standardizzata e appare necessaria una conoscenza adeguata delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tutti i farmaci assunti allo scopo di poter individualizzare la terapia in relazione alle caratteristiche della malattia sistemica e della varia tipologia dei farmaci assunti³³⁶ (Appendice 5).

Un altro dei problemi più importanti nei pazienti con epilessia coinvolge le caratteristiche dell'anestesia da approntare quando, per una qualsiasi ragione, questi si debbano sottoporre a un intervento chirurgico. I testi d'anestesia³⁴⁶ consultati concordano sul fatto che il controllo delle crisi dovrebbe essere ottenuto prima di sottoporre il paziente all'intervento e che i FAE devono essere assunti a dosi sicuramente efficaci tenendo come riferimento il *range* terapeutico. Tuttavia, il concetto di *range* terapeutico è molto criticato in quanto non ci sono prove riguardo alla sua utilità nel predire una ricorrenza delle crisi. Una prassi più condivisa è, invece, quella di garantire nei giorni precedenti l'intervento la necessaria tranquillità utilizzando benzodiazepine. Ciò permette, tra l'altro, di evitare situazioni che possono aumentare il rischio di crisi epilettiche, come la privazione di sonno. Durante l'operazione bisogna considerare che potrebbe essere necessario un rimpiazzo dei liquidi con cristalloidi, colloidi, sangue e plasma. In conseguenza i livelli ematici dei FAE possono diminuire e può aumentare il rischio di crisi nel post operatorio. Pertanto nei pazienti con epilessia di più difficile controllo il risveglio andrebbe previsto in una terapia intensiva o subintensiva.

Riguardo al tipo di anestesia da consigliare non vi sono prove certe. Sono segnalati in letteratura casi aneddotici di vari anestetici che possono causare crisi epilettiche durante l'anestesia o nel post operatorio.³⁴⁷ In alcuni casi è segnalata solo la comparsa di anomalie epilettiche all'EEG o di attività motorie *seizure-like*.³⁴⁸ Tuttavia dall'analisi dei casi segnalati non emerge un tipo di anestesia assolutamente controindicata in pazienti con epilessia.

Nel post operatorio la terapia antiepilettica dovrebbe essere ripresa al più presto secondo lo schema d'assunzione precedente l'intervento. Nei casi in cui ciò non sia possibile oppure la nutrizione enterale o la somministrazione di alcuni farmaci interferisca con l'assorbimento orale degli antiepilettici, è da ritenersi utile la somministrazione endovenosa di uno dei FAE disponibili per questa via.

Disturbi psichiatrici ed epilessia

Comorbidità psichiatrica in epilessia

Molti studi, seppure con alcune riserve legate alla metodologia impiegata, sembrano confermare che la prevalenza dei disturbi psichiatrici è superiore nei pazienti con epilessia rispetto alla popolazione generale.³⁴⁹⁻³⁵⁰

I disturbi depressivi sono ritenuti più frequenti in soggetti con epilessia e gli episodi di depressione maggiore, insieme alle terapie a essa correlate, rappresenterebbero un fattore di rischio 6 volte maggiore per la comparsa di crisi epilettiche.³⁵¹ Rispetto alla popolazione generale anche il rischio di suicidio è più alto nei pazienti con epilessia (in alcuni studi fino ad 8 volte più alto per l'epilessia in generale e fino a 24 volte per l'epilessia del lobo temporale).³⁵²

La relazione tra epilessia e psicosi è spesso citata ma poco definita. Alcune osservazioni suggerirebbero che la frequenza delle psicosi simil-schizofreniche (caratterizzate dal decorso più benigno, dall'assenza di sintomi negativi e dalla presenza di deliri e allucinazioni precedute o concomitanti a un disturbo disforico) nei pazienti con epilessia, sarebbe maggiore rispetto alla popolazione generale³⁵³ mentre l'opinione per cui vi sarebbe una relazione antagonista tra epilessia e schizofrenia sembrerebbe dimostrata anche da studi epidemiologici.³⁵⁴ Di recente, inoltre, è stato riconsiderato il fenomeno della psicosi che si accompagna alla normalizzazione forzata dell'EEG.³⁵⁵

L'idea di una personalità peculiare della persona con epilessia, caratterizzata dallo stereotipo di vischiosità, perseverazione, bradipsichismo, disturbi del linguaggio, povertà dell'eloquio e reazioni esplosive è criticata. Attualmente il comportamento dei pazienti con epilessia viene semplicemente definito, alcune volte, come non congruo o diverso poiché nessuna specifica costellazione di sintomi sembra esserne caratteristica. Sembrano comunque prominenti le alterazioni delle emozioni e degli affetti.³⁵⁶

Anche i bambini e gli adolescenti con epilessia sembrano avere un tasso più alto di disturbi mentali, la cui entità resta, comunque, mal definita.³⁵⁷ La tipologia di questi disturbi è estremamente varia. Essa include soprattutto l'iperattività (spesso associata a sintomi quali distraibilità, ridotta capacità attentiva, labilità d'umore) seguita da disturbi dell'umore e disturbi d'ansia. Nella determinazione dei sintomi, oltre alle cause biologiche e farmacologiche, possono entrare in gioco fattori ambientali quali il rapporto all'interno della famiglia e l'educazione.³⁵⁸

Utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con epilessia

Molti farmaci psicotropi sono considerati capaci d'indurre crisi epilettiche,^{34,359} per questo motivo è importante utilizzare alcune precauzioni nel trattamento farmacologico dei disturbi psichici associati all'epilessia. I farmaci psicotropi andrebbero utilizzati a un dosaggio iniziale più basso e la dose andrebbe aumentata lentamente. Altre precauzioni includono quella di seguire il paziente regolarmente, di non aumentare troppo velocemente la posologia, di utilizzare la dose

minima efficace, di prevedere le interazioni farmacologiche (alcuni farmaci psicotropi possono innalzare i livelli plasmatici dei FAE e, questi ultimi, possono ridurre i livelli plasmatici dei farmaci psicotropi)³³⁶ per evitare fenomeni di tossicità e ricorrere, quando necessario, alla determinazione dei livelli plasmatici dei FAE.

In genere si ritiene che quasi tutti gli antidepressivi possano abbassare la soglia convulsivante. Gli inibitori selettivi del *reuptake* di serotonina sembrano più sicuri dei tricilici (clomipramina) in questo senso. Il bupropione, la maprotilina sembrerebbero gli antidepressivi con maggiore attività proconvulsivante e, sebbene poco utilizzati in generale, andrebbero evitati in questi pazienti.

Anche gli antipsicotici possono ridurre la soglia convulsivante. Alcune osservazioni suggeriscono che tra gli antipsicotici tipici l'aloiperidolo e la flufenazina siano i meno epilettogeni, mentre la clorpromazina sarebbe la più epilettogena. Tra gli antipsicotici atipici dovrebbe essere evitata, o somministrata con molta attenzione, la clozapina.

Bisogna considerare che alcuni pazienti possono avere una particolare suscettibilità agli effetti epilettogeni dei farmaci psicotropi, per esempio: pazienti anziani, con insufficienza mentale, o con una storia di trauma cranico, abuso di sostanze o alcol e pazienti che stiano riducendo il dosaggio di benzodiazepine o barbiturici.³⁵⁹⁻³⁶²

Le crisi psicogene

La maggior parte dei centri di epilettologia riporta che il 10-30% di tutti i pazienti visitati per epilessia ha, in realtà, crisi psicogene o pseudocrisi. Talora crisi epilettiche e psicogene possono coesistere nello stesso paziente anche se alcuni autori ritengono rara tale associazione. La diagnosi di crisi psicogene può spesso essere difficile e richiedere la registrazione durante l'EEG o la video-EEG della crisi. In alcuni casi può essere utile indurre la crisi psicogena con manovre suggestive.^{55-57,90}

Sviluppo cognitivo ed epilessia

Le disfunzioni cognitive e i problemi di memoria costituiscono un problema diffuso e una fonte di disagio nei pazienti con epilessia.^{115,363-366}

Studi su popolazioni di bambini hanno mostrato percentuali di prevalenza di epilessia nel 6% di soggetti con ritardo mentale lieve (QI 50-70), nel 24% con ritardo severo (QI <50) e 50% con ritardo profondo (QI <20).³⁶⁷ Bisogna considerare che vi sono molte eziologie nelle epilessie e, di conseguenza, una consistente variabilità del tipo di compromissione legata alle varie cause e ai danni cerebrali. La maggioranza dei deficit cognitivi si osserva in pazienti con crisi generalizzate rispetto alle focali, con insorgenza più precoce, con più lunga durata di malattia e con maggiori anomalie dell'EEG. Queste alterazioni possono essere indipendenti dall'uso dei FAE ma anche questi possono contribuire ai deficit riscontrati. In particolare si ritiene che le terapie d'associazione, i barbiturici e le benzodiazepine possano influire negativamente su molte funzioni cognitive mentre gli effetti su queste funzioni di monoterapie con carbamazepina, fenitoina e valproa-

to sembrano più modesti. Alcuni nuovi FAE sono considerati più vantaggiosi in questo senso ma non vi sono prove consistenti a riguardo.³⁶²

Un altro importante aspetto dei rapporti tra disturbi cognitivi ed epilessia deriva dall'osservazione che il quoziente intellettivo di pazienti con epilessia del lobo temporale intrattabile di più lunga durata sembra essere più compromesso. Questo dato è stato interpretato da alcuni a favore dell'ipotesi che l'epilessia temporale intrattabile si associ a un lento ma progressivo deterioramento cognitivo. Un fattore capace di contrastare questo fenomeno potrebbe essere la presenza di un livello d'istruzione più alto.¹¹⁶ Tali osservazioni sono state considerate a favore della scelta di un precoce intervento chirurgico nell'epilessia temporale resistente.³⁶⁷

Modelli d'assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali

Il pregiudizio e lo stereotipo negativo che ha condotto a discriminare i pazienti con l'epilessia è frutto della non conoscenza della malattia tutt'oggi esistente che affonda le proprie radici in secoli di storia.³⁶⁹

Le problematiche oggi più rilevanti non sono spesso in relazione con la gravità delle crisi ma con la disinformazione sulla malattia, il che causa ripercussioni negative sullo sviluppo individuale in ogni ambito sociale. Alcuni studi dimostrano che esistono minori problemi psicosociali se si sviluppano strategie attive nell'affrontare la malattia e sottolineano come i problemi emotivi siano strettamente correlati alla qualità della vita, indipendentemente dal controllo delle crisi epilettiche.³⁷⁰⁻³⁷¹

Per migliorare le conoscenze e combattere i pregiudizi, sono state condotte importanti campagne di informazione. A questo proposito la Dichiarazione europea sull'epilessia del 1998³⁷² considera prioritarie iniziative di divulgazione, a sostegno di interventi immediati, individuando l'*audience* di riferimento nei datori di lavoro, nel personale medico, nelle autorità pubbliche del settore sociosanitario e nella società.

Modelli di assistenza

Alcuni pazienti con epilessia hanno disabilità significative e complicazioni fisiche, neuropsicologiche e comportamentali. La conoscenza della dimensione del problema è necessaria per la programmazione sanitaria e per contribuire ad allocare le risorse nei vari settori (farmaceutico, diagnostico, riabilitativo, sociale eccetera) che consideri i costi-benefici degli interventi e contribuisca a gestire gli obiettivi di appropriatezza.

In uno studio condotto in Lombardia³⁷³ è stato riscontrato che i costi dell'epilessia variano notevolmente a seconda che si considerino i pazienti di nuova diagnosi, i pazienti che hanno risposte differenti ai farmaci e i candidati alla chirurgia. In genere maggiori sono la severità e la frequenza delle crisi e più alti sono i costi per paziente. Studi condotti in differenti contesti assistenziali (dipartimenti universitari, ospedali generali, servizi ambulatoriali) hanno anche mostrato che vi sono costi differenti secondo il tipo di struttura di riferimento e che quelli diretti sono significativamente più alti nei pazienti sotto i 18 anni rispetto agli anziani.³⁷⁴ Le ammissioni ospedaliere e i farmaci rappresentano la maggiore fonte di spesa.³⁷⁵

Nel nostro paese i servizi sanitari che si rivolgono ai pazienti con epilessia sono variamente strutturati e prevedono, in genere, la presenza di singoli medici esperti in questa malattia, neurologi dell'adulto o dell'età evolutiva che lavorano in ambulatori dedicati, oppure la cooperazione integrata tra i medici esperti con altri professionisti come gli psicologi, i tecnici di neurofisiopatologia, gli infermieri professionali e altre figure sanitarie che operano in centri per la diagnosi e terapia delle epilessie in ospedali o sul territorio. Questo modello tipo *comprehensive care* esiste in molti pae-

si, anche se è differente il tipo di organizzazione e di logistica offerta in relazione alle diverse tipologie di servizi sanitari.³⁷⁶ Esiste, poi, un altro modello di assistenza basato su *liason*³⁷⁷ attraverso personale infermieristico, il medico di medicina generale e i servizi ospedalieri di secondo e terzo livello. Attualmente non è possibile definire i reali benefici dei vari modelli d'assistenza e, soprattutto, se vi siano differenze significative tra le cliniche per l'epilessia e le cliniche di neurologia generale.³⁷⁸ E' tuttavia plausibile ritenere che la presenza di figure professionali specializzate competenti, incluse quelle infermieristiche, possa contribuire al miglioramento della qualità dei servizi. Nei capitoli relativi alla diagnosi e al trattamento il gruppo di lavoro di queste linee guida ha espresso l'opinione che i pazienti con epilessia debbano essere gestiti prevalentemente da neurologi, dell'adulto o dell'età evolutiva, esperti in questa malattia. Essi devono, cioè, aver conseguito durante la propria formazione un'esperienza specifica in questo settore e devono essere impegnati in un continuo aggiornamento professionale. Auspica, inoltre, l'organizzazione di una rete tra i vari centri per le epilessie che abbia lo scopo di fornire un'assistenza qualificata e uniforme, sforzandosi di garantire le migliori prestazioni disponibili all'interno della stessa rete o, se non possibile, al di fuori di essa. Questo, soprattutto, quando si debba far riferimento a un centro che esegue interventi chirurgici per epilessia nel quale, più che in altri casi, è richiesta la presenza di un *team* multicompetente (neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi, neuropatologi, neuropsicologi eccetera con provata esperienza in epilettologia) che collabori strettamente nella selezione dei candidati, nella scelta delle investigazioni prechirurgiche, nella definizione della strategia e del tipo d'intervento.

E' opinione del gruppo di lavoro delle presenti linee guida che, nella realtà assistenziale italiana, la rete dei centri debba essere costituita a livello di singole regioni o di più regioni in relazione alle specifiche modalità organizzative esistenti e che gli organizzatori debbano impegnarsi per il conseguimento di obiettivi assistenziali comuni da sottoporre a verifica continua.

L'organizzazione dei Centri dovrebbe, inoltre, coinvolgere sempre in modo attivo gli specialisti non neurologi che possono essere chiamati di volta in volta a intervenire su specifiche esigenze del paziente (come neurochirurghi, ginecologi e ostetrici, internisti, chirurghi), gli infermieri professionali, i medici di medicina generale e i pediatri che operano sul territorio. Quest'ultimi rappresentano all'interno del SSN la figura centrale per controllare una malattia cronica ad alta incidenza e gravità come l'epilessia. Essi, inoltre, hanno un ruolo insostituibile nella diagnosi e nel gestire i rapporti tra il paziente e la struttura specialistica di riferimento.

La scuola

L'epilessia, quando è presente in età prescolare e scolare, può causare difficoltà d'integrazione e di condotta,^{365-367,379} per cui risulta opportuno che gli insegnanti abbiano una conoscenza adeguata della malattia, per tutelare il percorso educativo. Appare necessario che il personale scolastico conosca, anche, le caratteristiche della malattia e i principi dell'assistenza in caso di crisi epilettiche per fornire l'aiuto necessario quando richiesto.

Anche i genitori devono essere adeguatamente informati e formati. L'ignoranza, la paura, il pregiudizio potrebbero portare a nascondere agli insegnanti l'epilessia del figlio. Parallelamente è

importante garantire anche ai bambini un'adeguata conoscenza sulla loro condizione di salute, promuovendo programmi educativi che diano l'opportunità, a tutti, di conoscere questa malattia e favorendo, al contempo, lo sviluppo di immagini positive.

Quando l'epilessia è grave o associata a importanti problemi assistenziali, l'amministrazione scolastica può prevedere l'intervento dell'insegnante di sostegno in rapporto alla gravità del caso. Per i minori che abbiamo bisogno di assistenza per poter frequentare le scuole o appositi centri di formazione è prevista, previa domanda alla ASL, l'indennità di frequenza, di cui alla L. n. 289 dell'11 ottobre 1990.

Il Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) di concerto con il Ministero della Salute, tramite il D.M. 25 novembre 2005, ha emanato gli elementi normativi per l'assistenza degli studenti che necessitano di somministrazione di farmaci in orario scolastico. Agli articoli 2 e 4 è prevista che essa segua alla formale richiesta di chi esercita la patria potestà e che sia supportata da certificazione medica attestante lo stato di malattia con la specifica prescrizione dei farmaci (conservazione, modalità, tempi, posologia). La norma, altresì, autorizza i dirigenti scolastici alla somministrazione previa specifica autorizzazione della competente ASL e assolve i docenti dalle connesse responsabilità.

Quando l'epilessia si associa a situazione di handicap è previsto l'intervento del gruppo operativo interprofessionale, C.M. n. 258/83, cui partecipano il direttore didattico o il preside, specialisti della ASL, operatori educativo-assistenziali e tecnici dell'ente locale. Il gruppo si riunisce almeno 3 volte l'anno; alla stesura e alla verifica del profilo dinamico funzionale, nonché del progetto educativo personalizzato, è prevista la partecipazione della famiglia (art. 6 DPR 24 febbraio 1994).

Per ogni circolo o istituto scolastico è costituito il gruppo di lavoro, di cui all'Art. 15, punto 2, L. n. 104/92, che ha il compito di stimolare e coordinare i progetti e le azioni positive messe in atto da ogni unità scolastica per favorire l'integrazione. Del gruppo fanno parte il direttore didattico o il preside, un rappresentante dell'ASL, uno dell'ente locale, un docente, uno studente (scuole medie di secondo grado), uno dei genitori di studenti con handicap o un rappresentante di associazione da loro indicato e un rappresentante dei genitori eletto nel consiglio di circolo.

Il lavoro

I dati sull'occupazione sottolineano come per i soggetti affetti da epilessia vi possano essere problemi sia nel reperimento sia nel mantenimento di un'occupazione lavorativa.³⁸⁰

La commissione per l'occupazione dell'IBE³⁸¹ auspica una politica non discriminante per l'assunzione di persone con epilessia.

In Italia, per l'inserimento socio-lavorativo delle persone con epilessia, è previsto il collocamento obbligatorio di cui alla L. n. 482/68 (invalidità civile). Possono iscriversi i cittadini riconosciuti invalidi civili con riduzione della capacità lavorativa superiore al 45% (D.L. n. 509/88, Art. 7). L'obbligo di assunzione riguarda tutti i datori di lavoro, privati, amministrazioni, aziende ed enti pubblici con più di 35 dipendenti. Il collocamento avviene tramite l'Ufficio provinciale del lavoro sezione invalidi civili, previa richiesta di iscrizione presentata dagli interessati.

In tema d'invalidità civile si ricorda che il D.M. 5 febbraio 1992, con cui è stata istituita una tabella indicativa delle percentuali di invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti, individua, in relazione alle diverse forme di epilessia e alla frequenza delle manifestazioni cliniche, le seguenti percentuali d'invalidità:

- epilessia generalizzata con crisi annuali in trattamento: 20% fisso
- epilessia generalizzata con crisi mensili in trattamento: 46% fisso
- epilessia generalizzata con crisi plurisettemanali/quotidiane in trattamento: 100% fisso
- epilessia focale con crisi in trattamento: 10% fisso
- epilessia focale con crisi mensili in trattamento: 41% fisso
- epilessia focale con crisi plurisettemanale/quotidiane in trattamento: dal 91% al 100%

Se l'epilessia consegue a un infortunio sul lavoro tutelato dall'INAIL, oltre alle connesse provvidenze diagnostico-terapeutiche erogate direttamente dall'Istituto, in base alla D.M. 12 luglio 2000 è previsto il ristoro economico delle menomazioni conseguenti alla lesione dell'integrità psicofisica del lavoratore, valutate in base alla specifica tabella del danno biologico permanente. L'indennizzo delle menomazioni di grado pari e superiore al 6% e inferiore al 16% è erogato in capitale, mentre dal 16% è prevista una rendita, su cui incidono coefficienti predeterminati in relazione alla categoria di attività lavorativa di appartenenza.

Le voci tabellari di cui al D.M. 12 luglio 2000 relative all'epilessia sono:

- n. 176 – epilessia post traumatica con sporadiche crisi, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 10%
- n. 177 – epilessia post traumatica trattata farmacologicamente, a seconda della frequenza delle crisi (da mensili a settimanali) e del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 30%
- n. 178 – epilessia post traumatica non controllata farmacologicamente con crisi settimanali, anche plurime, alterazioni di natura psichiatrica, ideomotorie e comportamentali, svolgimento di attività protette, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): fino al 60%
- n. 179 – epilessia post-traumatica con grave compromissione psicofisica, scadimento della perdita dell'autonomia personale di grado superiore al precedente, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse, generalizzate): >al 60%

Il medico competente, di cui alla L. n. 626/94, è tenuto a tenere in debito conto il lavoratore affetto da epilessia al fine di una sua corretta collocazione occupazionale, non pregiudizievole sia a lui sia ai compagni di lavoro.

Quando la forma morbosa non dipende da un infortunio sul lavoro, cioè non è a tutela INAIL, e colpisce in forma grave, per esempio associata a quadri neurologici più complessi, un soggetto in età lavorativa e occupato, questi, a seconda dell'entità del quadro clinico sintomatologico, può richiedere all'INPS l'assegno ordinario di invalidità o la pensione ordinaria di inabilità, di cui agli artt. 1 e 2 L. n. 222/1984.

Il servizio militare

Con l'entrata in vigore della nuova legge sul servizio militare volontario bisogna fare riferimento al D.M. 5 dicembre 2005 "Direttive tecniche riguardanti l'accertamento di imperfezioni e infer-

mità che sono causa di non idoneità al Servizio Militare”, ove l’epilessia (art. 15 comma d) è considerata causa ostativa a qualsiasi tipo di servizio militare incondizionato. Fanno eccezione le “pregresse e isolate CF semplici senza evoluzione”, forme che fanno inquadrare il soggetto nel profilo sanitario 2, permettendo, quindi, il giudizio di idoneità.

La patente di guida

Il Ministero delle infrastrutture e dei trasporti con il D.M. 30 settembre 2003 (G.U. n. 88 del 15.4.2004), recepisce la direttiva comunitaria 2000/56/CE e prevede norme minime concernenti l’idoneità fisica e mentale per la guida suddividendo i conducenti in due gruppi: Gruppo 1 (veicoli categoria A, B, B+E, A1, B1); Gruppo 2 (veicoli categoria C, C+E, D, D+E e sottocategorie).

Nell’allegato III del D.M. si specifica:

- le crisi di epilessia e le altre perturbazioni improvvise dello stato di coscienza costituiscono un pericolo grave per la sicurezza stradale allorché sopravvengono al momento della guida di un veicolo a motore
- la patente di guida può essere rilasciata o rinnovata, con esame effettuato da un’autorità medica competente e controllo medico regolare. Quest’ultima valuterà la natura reale dell’epilessia e di altri disturbi della coscienza, la sua forma e la sua evoluzione clinica (per esempio, nessuna crisi da 2 anni), il trattamento seguito e i risultati terapeutici
- la patente di guida non deve essere né rilasciata, né rinnovata al candidato o conducente che “abbia o possa avere crisi di epilessia o altre perturbazioni improvvise dello stato di coscienza”.

La Commissione medica locale, istituita presso l’ASL, è l’organismo preposto a rilasciare il nulla osta sanitario (L. n. 111 del 18.3.1988 – D.M. 286/1991). Per il Gruppo 2 la validità della patente non può essere superiore ai 2 anni.

E’ auspicabile che, come accade in Olanda e Germania, le restrizioni alla guida di autoveicoli siano correlate alla distinzione tra i vari tipi di crisi. In proposito il Consiglio Superiore di Sanità, sezione II, gruppo di lavoro sicurezza del traffico, nel 1998 aveva proposto l’autorizzazione alla patente di guida definitiva, non soggetta al controllo biennale, ai pazienti affetti da alcune sindromi epilettiche benigne.

Il porto d’armi

I requisiti psicofisici minimi per il rilascio e il rinnovo dell’autorizzazione al porto di fucile per uso di caccia, sono riportati all’art. 1 del D.M.S. 28 aprile 1988 (G.U. n. 143 del 22 giugno 1998), ove al comma 4 si indica l’“assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza o che abbiano ripercussioni invalidanti di carattere motorio, statico e/o dinamico”.

I requisiti psicofisici minimi per il rilascio e il rinnovo dell’autorizzazione al porto d’armi per uso difesa personale sono previsti all’art. 2 comma 4 del citato decreto: “assenza di alterazioni neurologiche che possano interferire con lo stato di vigilanza e che abbiano ripercussioni invalidanti

di carattere motorio, statico e dinamico. Non possono essere dichiarati idonei i soggetti che hanno sofferto negli ultimi 2 anni di crisi comiziali.

L'art. 3 del D.M.S. del 28 aprile 1988 stabilisce che l'accertamento dei requisiti psicofisici sia effettuato dagli uffici medico-legali o dai distretti sanitari delle unità sanitarie locali o dalle strutture sanitarie militari e della polizia di stato. Il richiedente è tenuto a presentare un certificato anamnestico di data non anteriore a 3 mesi, dovendosi sottoporre a tutti gli ulteriori specifici accertamenti ritenuti necessari e da effettuarsi in strutture sanitarie pubbliche.

Le attività sportive

La possibilità di praticare un'attività sportiva è condizionata dal tipo di epilessia, dalla persistenza o meno delle crisi, dalla presenza di eventuali fattori che possano scatenarle e dallo sport prescelto.

Relativamente all'attività sportiva agonistica non esistono in Italia precise disposizioni di legge e le commissioni medico-sportive tendono, generalmente, ad adottare criteri molto restrittivi. Per quanto riguarda le attività agonistiche, nella maggior parte dei casi, viene negato il giudizio di idoneità. Dal punto di vista legislativo esistono alcune norme per la tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica (DM 18/02/1982, GU del 05/03/1982) che contemplano:

- “ai fini della tutela della salute, coloro che praticano attività sportiva agonistica devono sottoporsi previamente e periodicamente al controllo dell'idoneità specifica allo sport, che intendono svolgere o svolgono” (art. 1)
- “ai fini del riconoscimento dell'idoneità specifica ai singoli sport, i soggetti interessati devono sottoporsi agli accertamenti sanitari previsti, in rapporto allo sport praticato, con la periodicità indicata nelle tabelle” (art. 3).

Per contro le attività ludiche e sportive non agonistiche possono essere liberamente praticate, pur esistendo limitazioni per gli sport che possono mettere a rischio l'incolumità del soggetto nell'evenienza di una crisi epilettica (per esempio alpinismo e paracadutismo) Non esistono limitazioni per l'attività sportiva nei minori anche se, alcune attività, nuoto e sci per esempio, devono essere praticati sotto la diretta sorveglianza di un adulto.

La disabilità

In caso di epilessia post traumatica derivante da eventi connessi alla circolazione dei veicoli a motore e dei natanti, quindi in ambito di responsabilità civile, la valutazione del danno permanente si fonda sul concetto di danno biologico. Il recente D.Lgs n. 209 del 7 settembre 2005, all'art. 138, prevede una tabella delle menomazioni ove l'epilessia è stata valutata percentualmente:

- epilessia in trattamento farmacologico, senza crisi, in età non evolutiva, a seconda dell'età e dell'entità delle alterazioni elettroencefalografiche: dal 7% al 10%
- epilessia controllata farmacologicamente, con crisi sporadiche documentate, senza significativa incidenza sulle ordinarie attività, ma con necessità di astenersi da attività potenzialmente pericolose per sé o per gli altri: dall'11% al 20%

- epilessia in trattamento farmacologico, ma con crisi da mensile a settimanale, a seconda del tipo di crisi (semplici, complesse o generalizzate) e a seconda del tipo di interferenza sulle attività quotidiane: dal 21% al 40%
- epilessia in trattamento farmacologico, ma con crisi plurime settimanali, alterazioni di tipo psichiatrico, rallentamento ideomotorio, disturbi comportamentali, notevole compromissione delle attività quotidiane, fino alla stato di male epilettico: >al 41%

Quando l'epilessia si associa a gravi deficit cognitivi o neuromotori la persona può ricorrere alle provvidenze istituite dalla legge sull'handicap, la L. n. 104 del 5 febbraio 1992, ove sono definiti i criteri guida per l'assistenza, l'integrazione sociale, i diritti della persona con handicap e i relativi benefici normativi.

Per promuovere nel modo più opportuno la presa in carico e i relativi interventi abilitativi e riabilitativi la Regione Toscana ha previsto la presenza in ogni ASL di un gruppo operativo interdisciplinare funzionale (GOIF) dove sono presenti le competenze specialistiche di diverse aree disciplinari, dalla neurologia alla riabilitazione funzionale, all'assistenza sociale, alla medicina e pediatria di base, con lo scopo di elaborare, programmare nelle diverse zone l'impostazione degli interventi. Il GOIF si articola a livello distrettuale, locale e comunale, nei diversi gruppi operativi multiprofessionali (GOM) che attivano lo specifico progetto abilitativo e riabilitativo globale (PARG) per ogni singolo caso, curando nell'evoluzione la verifica.

L'epilessia rientra nelle categorie delle patologie previste per ottenere l'esenzione dai ticket sanitari (DMS n. 329 del 28 maggio 1999), relativi all'assistenza farmaceutica per i FAE, al controllo dei farmaci stessi, alle visite specialistiche, agli esami ematochimici di routine, nonché all'EEG di base e agli esami neuroradiologici.

Le associazioni

In Italia è presente una società scientifica, la LICE,¹⁰ composta prevalentemente da medici, il cui obiettivo statutario è quello di contribuire alla cura e all'assistenza dei pazienti con epilessia, nonché al loro inserimento nella società, promuovendo e attuando ogni utile iniziativa per il conseguimento di tali finalità. La LICE opera in collaborazione con l'ILAE⁹ che è la maggiore organizzazione mondiale di medici e altri professionisti che ha come scopo la qualità dell'assistenza dei pazienti con epilessia.

Sono attive, inoltre, associazioni dei pazienti di cui la maggiore è l'AICE¹² che hanno lo scopo di promuovere e favorire l'integrazione sociolavorativa, l'assistenza e la cura delle persone con epilessia. L'AICE¹² e la LICE¹⁰ collaborano anche con l'IBE¹¹ che rappresenta l'organizzazione laica mondiale interessata agli aspetti medici e non medici dell'epilessia.

Sintesi e Raccomandazioni

Informazioni su questa linea guida

Sintesi 1

Lo scopo della presente linea guida è quello di fornire agli operatori sanitari e ai pazienti un accesso rapido alle informazioni. Il giudizio ultimo nel singolo caso deve essere sempre effettuato alla luce dei dati clinici presentati e delle opzioni diagnostiche e terapeutiche disponibili in quel momento

Sintesi 2

Le raccomandazioni riportate sono state classificate con un determinato grado di LDP e FDR espressi rispettivamente in 5 livelli con numeri romani e 3 livelli in lettere da A a C. Ai LDP superiori sono assegnati studi con una probabilità molto bassa di errori (per esempio studi di classe I: RCT con un numero ridotto di falsi positivi e negativi e/o metanalisi e revisioni sistematiche di RCT adeguatamente eseguiti). A quelli inferiori sono assegnati studi con crescente probabilità di errori, per disegno o conduzione. Agli studi non analitici (*case reports* o serie di casi) e alle opinioni degli esperti sono attribuiti i livelli più bassi (IV e V).

E' bene ricordare che, nel caso manchino studi controllati, la FDR sarà minore, ma ciò non implica che a livello dell'assistenza questo debba riflettere un comportamento da trascurare. La mancanza di studi controllati su uno specifico quesito non è sempre dovuta alla sua non rilevanza. Un comportamento chiaro e soddisfacente non ha bisogno di uno studio controllato per dimostrare la sua utilità. D'altra parte la mancanza di RCT per una terapia dubbia può riflettere la difficoltà di organizzazione o di finanziamenti per l'esecuzione dello studio. Si consiglia, pertanto, di seguire le raccomandazioni riportate in modo critico, annotando di volta in volta se e perché una singola raccomandazione viene disattesa e l'eventuale esito. Le informazioni derivanti da questa verifica potranno essere inviate al gruppo di lavoro di questa linee guida e contribuiranno in maniera significativa al processo di revisione continua delle conoscenze

Raccomandazione 1

- C** E' indicato che il personale sanitario conosca i principi dell'EBM e delle applicazioni delle linee guida basate su questo tipo di processo

Definizioni ed epidemiologia

Sintesi 1

Le crisi epilettiche e l'epilessia sono disturbi neurologici molto frequenti. L'incidenza di epilessia nei paesi industrializzati è di 24-53 casi per 100.000 con valori d'incidenza cumulativa compresi tra 1,7% e 3,1% all'età di 80 anni. La prevalenza è una misura epidemiologica che rappresenta la severità e la cronicità dell'epilessia rispetto alla sua frequenza nella popolazione. Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'epilessia attiva è compresa tra il 3,5 e 10,7 per 1.000 con un punto di prevalenza compreso tra 3,7 e 8

Sintesi 2

Gli studi epidemiologici più recenti mostrano alcune differenze di distribuzione in relazione all'età. Nei paesi industrializzati l'incidenza dell'epilessia e delle crisi non provocate è più alta nel primo anno, poi decresce e si riduce ulteriormente durante l'adolescenza rimanendo relativamente bassa durante l'età adulta per poi crescere di nuovo nell'età avanzata. Questo tipo di distribuzione è anche tipico delle crisi acute sintomatiche

Sintesi 3

I casi di epilessia a insorgenza in età infantile hanno prevalentemente un'etiologia genetica (epilessie idiopatiche) o sono secondari a un danno cerebrale non progressivo dovuto a cause occorse in epoca prenatale o perinatale. Fino ai 3-4 anni di vita la febbre è la causa acuta più frequente di crisi epilettiche, mentre nell'età adulta e nell'anziano prevalgono i casi sintomatici di traumi e di *stroke*. L'aumentata incidenza di crisi epilettiche e di epilessia nell'anziano è da porre probabilmente in relazione all'aumentata incidenza in questa età di malattie cerebrovascolari e di altre malattie legate all'invecchiamento

Sintesi 4

Vi sono sindromi epilettiche a prognosi buona, altre a prognosi incerta e cattiva. La prevalenza di pazienti che ha ancora crisi nonostante il trattamento farmacologico è stimata in circa un caso su 1.000

Sintesi 5

Le persone con epilessia hanno una maggiore mortalità rispetto a quelle senza epilessia. Il rischio è maggiore nelle persone con epilessia più grave

Sintesi 6

La definizione del tipo di crisi e degli eventuali fattori precipitanti fornisce informazioni sulla prognosi e ha importanti ripercussioni su come impostare la richiesta di esami diagnostici e sulla scelta del trattamento. Errori nella diagnosi di crisi epilettica e nella definizione della sindrome possono determinare un trattamento non appropriato e la persistenza delle crisi

Raccomandazione 1

C **E' indicato** che il personale sanitario utilizzi nella descrizione dei disturbi epilettici una terminologia comune per consentire la comunicazione fra coloro che si occupano di questi pazienti e per poter confrontare i dati e i risultati degli studi e delle ricerche

Diagnosi e protocolli di assistenza per i pazienti con crisi epilettiche

Sintesi 1

La diagnosi di crisi epilettica e di epilessia è prima di tutto clinica e, in assenza di un'osservazione diretta, si basa sulla storia del disturbo icitale riferito dal paziente o da un testimone. A volte può essere difficile stabilire una diagnosi corretta, poiché diverse condizioni possono simulare una crisi epilettica e, viceversa, il racconto di una crisi epilettica può essere simile a quello di un evento non epilettico (per esempio: sincope, aure emicraniche, crisi psicogene)

Raccomandazione 1

- C** Nel sospetto di crisi epilettiche **è indicato** che i medici di medicina generale, i pediatri di famiglia, il personale dei mezzi di soccorso, i medici dell'emergenza territoriale e dell'accettazione ospedaliera raccolgano dal paziente e/o dai testimoni delle crisi le informazioni utili a una diagnosi differenziale precoce e alla definizione del tipo di disturbo

I principi generali di comportamento per l'assistenza durante una crisi tonico-clonica generalizzata sono così specificati dal gruppo di lavoro di questa linea guida:

Raccomandazione 2

- C** Durante una crisi tonico-clonica generalizzata **è indicato**:
- proteggere da eventuali lesioni della testa e del corpo, togliere occhiali e allontanare gli oggetti pericolosi
 - aiutare a respirare slacciando indumenti stretti
 - rimanere vicino, osservare, descrivere la crisi e la durata
 - non cercare di: rialzare la persona o modificarne la posizione, contenere le convulsioni, aprire la bocca a forza e introdurre qualcosa tra i denti, dare qualcosa da bere, praticare la respirazione artificiale

Raccomandazione 3

- C** Dopo una crisi tonico clonica-generalizzata **è indicato**:
- posizionare la persona sul fianco (permette la fuoriuscita dalla bocca di saliva e vomito)
 - togliere dalla cavità orale eventuali impedimenti alla respirazione
 - restare accanto alla persona finché è confusa e proteggerla
 - non contenere e non somministrare farmaci se la crisi termina spontaneamente e, soprattutto, niente per bocca finché la persona non ha ripreso coscienza
 - rassicurare utilizzando calma, persuasione, gentilezza e sostegno psicologico

Sintesi 2

Le crisi di assenza e parziali non necessitano, in genere, di soccorsi speciali né della somministrazione di farmaci. Ricordare che:

- le assenze sono brevi e basta rimanere accanto alla persona per controllare che si risolvano spontaneamente e per saper descrivere successivamente quanto avvenuto
- in caso di crisi parziali complesse può essere necessario interagire con la persona allontanandola da luoghi pericolosi e proteggerla finché non ha ripreso coscienza o si avviano situazioni di pericolo
- non si deve gridare o scuotere la persona finché non si è ripresa

Raccomandazione 4

C Per lo più le crisi epilettiche cessano spontaneamente dopo pochi minuti e l'attivazione dell'emergenza è **indicata solo se**:

- si tratta di una prima crisi tonico-clonica o la crisi si verifica in corso di un evento acuto (per esempio trauma cranico, *stroke*, malattia infettiva) definito o sospetto
- la crisi convulsiva dura più a lungo del comune (2-3 minuti)
- la persona tarda a riprendere coscienza (>5 minuti)
- le crisi si ripetono
- la persona si è procurata lesioni
- la persona respira con difficoltà o ha problemi circolatori

Raccomandazione 5

C **E' indicato** che il personale sanitario conosca i principi del BLS e dell'utilizzo dei farmaci in situazioni acute e sappia assistere una persona con crisi epilettiche

Sintesi 3

In caso di crisi epilettiche il ricovero ospedaliero non è quasi mai necessario, salvo che non si sospetti che le crisi siano sintomatiche di un danno cerebrale acuto e/o non vi siano altri motivi legati alla situazione clinica e sociale del paziente

Raccomandazione 6

C **E' indicato** che a un paziente con esordio di crisi epilettiche sia offerta la possibilità che la fase di diagnosi e terapia iniziale sia gestita da un medico esperto in questo tipo di disturbi. Questi si identificano in neurologi dell'adulto o dell'età infantile che hanno conseguito durante la propria formazione un'esperienza specifica in epilessia e sono impegnati in un continuo aggiornamento professionale

Raccomandazione 7

C **E' indicato** classificare le crisi e, ove possibile, la sindrome epilettica attraverso uno schema diagnostico che consideri i seguenti elementi:

anamnesi con il paziente

- frequenza delle crisi
- circostanze, fattori scatenanti ed eventi morbosi acuti (per esempio: trauma cranico, intossicazioni, febbre, malattie in corso e stati di malessere, deprivazione di sonno)
- sintomi prima e durante le crisi (per esempio: auro sensoriali e psichiche, disturbi di coscienza)
- durata dei sintomi ictali
- sintomi successivi alle crisi (per esempio: amnesia per l'evento, confusione, sopore, sonnolenza, cefalea e dolori muscolari, paralisi di Todd, nausea o vomito)
- traumi, morso della lingua e incontinenza

anamnesi con il testimone

- frequenza delle crisi
- descrizione il più dettagliata possibile di quanto osservato prima e durante le crisi (per esempio: comportamento, grado di responsività, fenomeni motori, vocalizzazione, colore della cute, respiro, frequenza del polso)
- descrizione il più dettagliata possibile dei segni e del comportamento successivo alle crisi (per esempio: amnesia per l'evento, confusione, sopore, sonnolenza, cefalea e dolori muscolari, paralisi di Todd, nausea o vomito)

Raccomandazione 8

C **E' indicato** che l'anamnesi con il paziente e una persona informata comprenda le seguenti notizie:

- età, sesso
- storia familiare
- storia di sofferenza o infezioni prenatali e perinatali
- tappe e livello dello sviluppo fisico e neurologico
- età d'esordio e storia medica precedente, inclusi precedenti CF, infezioni del sistema nervoso, traumi cranici e altre malattie neurologiche o sistemiche
- comportamento, storia psichiatrica precedente, storia sociale
- uso di alcol e farmaci

Raccomandazione 9

C **E' indicato** che la ricerca dei segni all'esame obiettivo comprenda:

- la valutazione dello stato mentale e cognitivo e il rilievo di altri segni che possono essere espressione di un disturbo neurologico di cui le crisi epilettiche rappresentano un sintomo
- l'aspetto fenotipico del soggetto (che può indirizzare verso una sindrome genetica) che includa anche l'esame oculare e la valutazione della cute e degli annessi cutanei alla ricerca di alterazioni discromiche e dismorfiche. Nell'infanzia il fenotipo e i segni cutanei devono essere rivalutati nel tempo

Raccomandazione 10

C **E' indicato** fornire ai pazienti con epilessia adeguate informazioni circa il tipo di crisi e di sindrome epilettica. Esse devono riguardare:

- l'epilessia in generale
- le opzioni diagnostiche e terapeutiche
- i farmaci, la loro efficacia, gli effetti avversi e le cause di mancata risposta alla terapia
- il tipo di crisi, i fattori scatenanti e il loro controllo
- la gestione dell'assistenza e il tipo di cure
- la gestione dei rischi
- il primo intervento, la sicurezza e la prevenzione dei traumi a casa, a scuola e sul lavoro
- gli aspetti psicologici
- la sicurezza sociale, i benefici, gli aiuti e i servizi
- gli aspetti assicurativi e le facilitazioni sanitarie
- lo studio e la cura della salute a scuola
- l'impiego e la vita indipendente per gli adulti
- se rilevante per la sicurezza, l'importanza di non nascondere l'epilessia sul lavoro
- la sicurezza sulle strade e alla guida di veicoli
- la prognosi
- in caso di resistenza alla terapia farmacologiche, le possibili opzioni alternative consigliabili
- la morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP)
- la pericolosità e le modalità d'intervento nelle crisi in serie e negli SE
- lo stile di vita, il tempo libero e gli aspetti sociali (incluso l'uso di sostanze a scopo ricreazionale, di alcol, l'attività sessuale, la contraccezione e la privazione di sonno)
- la pianificazione familiare e la gravidanza

Indagini neurofisiologiche

Sintesi 1

In un elevato numero di casi con sospetto clinico di crisi epilettiche l'EEG permetterà di confermare la diagnosi. Se, invece, il sospetto clinico è orientato verso una manifestazione non epilettica, soprattutto la sincope, l'EEG sarà scarsamente informativo, se non disinformativo, a causa della possibilità di rilevare anomalie (aspecifiche o epilettiformi) anche in soggetti che non abbiano mai avuto crisi epilettiche. Nel caso di una prima crisi la presenza di alterazioni specifiche è predittiva di un maggior rischio di ricorrenze

Raccomandazione 1

C In età adulta e pediatrica l'esecuzione di un EEG è **indicata** nei pazienti con un sospetto clinico di crisi di natura epilettica per confermare la diagnosi e per effettuare l'inquadramento eziologico e sindromico dell'epilessia

Raccomandazione 2

- C** L'esecuzione di un EEG **non è indicata** nei casi in cui la clinica è suggestiva per una crisi non epilettica (sincope, disturbi psichiatrici). In queste situazioni sono più opportuni altri accertamenti (per esempio, in caso di sincope: ECG, ecocardiogramma, tilt-test eccetera)

Raccomandazione 3

- C** Se viene eseguito un EEG nel sospetto di sincope **è indicato** che il tecnico di neurofisiopatologia conduca l'esame assicurando la disponibilità di un canale poligrafico per eseguire un ECG contemporaneo alla registrazione EEG

Raccomandazione 4

- C** La registrazione in video-EEG è considerata **ottimale** sia nel sospetto di crisi epilettiche sia non epilettiche

Sintesi 2

Per aumentare la sensibilità dell'EEG è fondamentale eseguire l'esame a breve distanza di tempo dalla prima crisi. Nel caso in cui l'EEG standard non sia d'aiuto si rendono necessarie altre metodiche di registrazione per aumentare il contenuto informativo dell'indagine. Queste comprendono, soprattutto, la registrazione EEG durante il sonno o dopo la deprivazione di sonno

Raccomandazione 5

- C** Nel caso di una prima crisi **è indicata** l'esecuzione di un EEG il più precocemente possibile (entro 24-48 ore). Il *panel* di questa linea guida ritiene buona pratica clinica che tale tempo non ecceda le 2 settimane

Raccomandazione 6

- C** In caso di negatività di un primo EEG e/o di dubbio inquadramento diagnostico, **è indicato** che le modalità di nuovi esami (polisonnografia, deprivazione di sonno, EEG dinamico) siano consigliate da medici esperti in epilessia

Sintesi 3

Nei pazienti con epilessia non è quasi mai necessario ripetere un EEG o eseguire altre indagini neurofisiologiche al solo scopo di tenere sotto controllo l'andamento del disturbo. E', peraltro, incerto o prevalentemente limitato alle epilessie generalizzate del bambino il valore prognostico dell'esame per prevedere una ricorrenza delle crisi dopo la sospensione della terapia

Raccomandazione 7

C Nei pazienti con epilessia nota **è indicato** che l'esecuzione di esami neurofisiologici specifici (poligrafie, video-EEG, potenziali evocati eccetera) siano richiesti ed effettuati solo da medici esperti in epilessie per risolvere specifici quesiti come:

- variazioni della frequenza o semiologia delle crisi
- la comparsa di altri sintomi (per esempio: deterioramento cognitivo o sintomi psichici)
- diagnosi differenziale tra crisi epilettiche ed eventi non epilettici (per esempio: video-EEG in caso di sospetto di crisi psicogene)
- confermare la diagnosi di alcune forme di epilessia con alterazioni neurofisiologiche specifiche (per esempio *jerk back averaging* e PES nelle EPM)
- valutare il sospetto di tossicità da farmaci (sedazione, effetto paradosso)
- valutare l'efficacia della terapia nelle crisi di assenza e in alcune encefalopatie epilettiche (per esempio sindrome di West)

Raccomandazione 8

C La registrazione delle crisi tramite LTVEM **è indicata** solo nei casi selezionati da medici esperti in epilessia sia per distinguere le crisi epilettiche dagli eventi non epilettici sia per la localizzazione dell'area epilettogena nell'ambito di una valutazione prechirurgica

Neuroimmagini

Sintesi 1

La RM dell'encefalo è l'esame di scelta per identificare lesioni strutturali cerebrali. Nelle situazioni acute e nei pazienti scarsamente collaboranti, o che abbiano controindicazioni all'esecuzione di una RM, la TC del cranio è una valida alternativa. L'utilizzo di mezzi di contrasto aumenta la sensibilità di tali metodiche nel rendere visibili anomalie vascolari o processi espansivi. Nei neonati l'ecografia transfontanellare è considerato l'esame iniziale più opportuno. La TC è particolarmente utile quando si ricercano eventuali calcificazioni endocraniche, non sempre rilevabili dalla RM

Raccomandazione 1

C In caso di crisi epilettiche di nuova insorgenza **è indicata** l'esecuzione di una RM per definire l'eziologia delle crisi epilettiche nelle seguenti situazioni:

- esordio in qualsiasi età di crisi focali sulla base della storia o dell'EEG
- esordio di crisi inclassificabili o apparentemente generalizzate nel primo anno di vita o nell'adulto
- presenza di un deficit focale neurologico o neuropsicologico da definire come eziologia
- difficoltà a ottenere il controllo delle crisi con farmaci di prima scelta
- perdita del controllo delle crisi con i farmaci o variazioni nelle caratteristiche delle crisi che induca il sospetto di una malattia progressiva

L'intervallo di tempo con cui tale esame deve essere eseguito dipende dal contesto clinico. Il *panel* di queste linee guida ritiene buona pratica clinica che tale tempo non ecceda le 2 settimane

Raccomandazione 2

C In un paziente con crisi epilettiche o epilessia una valutazione tramite TC o RM è **indicata** come urgente in presenza di:

- nuovo deficit neurologico post ictale che non si risolve rapidamente e non è sostenuto da una causa metabolica evidente
- storia di trauma recente, cefalea persistente, neoplasia, disturbi della coagulazione, stati d'immuno-deficienza
- impossibilità di prevedere per il paziente un adeguato *follow up*

Sintesi 2

Nonostante non sia considerata necessaria l'esecuzione di neuroimmagini, in caso di diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica potrebbe essere opportuno sottoporre alcuni specifici pazienti (se il contesto clinico suggerisce un'atipicità del quadro) a RM allo scopo di rilevare la presenza di eventuali anomalie associate

Sintesi 3

Le immagini funzionali, SPECT, PET, RMf e altre metodiche forniscono informazioni circa il metabolismo e il flusso cerebrale. Esse possono essere utilizzate nello studio dei disturbi epilettici, ma sono di limitata utilità clinica nella maggioranza dei pazienti con epilessia. Hanno, invece, un importante ruolo complementare nello studio dei pazienti candidati a un intervento chirurgico

Indagini di laboratorio e genetica

Sintesi 1

Gli esami ematochimici generali sono spesso normali dopo una prima crisi non provocata o non mostrano alterazioni significative correlate alla malattia. Il dosaggio della creatinasi, della prolattina e la valutazione dell'equilibrio acido base possono essere d'aiuto per distinguere una crisi convulsiva da un evento non epilettico, ma nessuno di questi test è sufficientemente affidabile da poter essere utilizzato di routine per questo scopo

Raccomandazione 1

C In un paziente con una crisi epilettica l'esecuzione di esami ematochimici di routine è **indicata solo** quando si sospetti che tale evento sia stato provocato da un'alterazione metabolica soprattutto in presenza di anamnesi o di riscontro clinico di:

- vomito, diarrea o disidratazione
- difficoltà nel recuperare il livello di coscienza precedente

Raccomandazione 2

- C** In un paziente con una crisi epilettica l'esecuzione di una rachicentesi per l'esame del liquor **è indicata solo** se vi è il sospetto clinico che tale evento sia sintomatico di una meningite o di un'encefalite

Raccomandazione 3

- C** In un paziente con una crisi epilettica l'esecuzione di esami ematochimici per uno screening tossicologico **è indicato solo** quando vi sia il sospetto d'assunzione di farmaci o di abuso di sostanze che possono aver indotto tale evento

Sintesi 2

La maggioranza dei pazienti con epilessia non ha alterazioni metaboliche o genetiche conosciute

Raccomandazione 4

- C** L'esecuzione di specifici test metabolici di laboratorio e di genetica **è indicata solo** in casi valutati da medici esperti quando si sospetti che le crisi epilettiche siano sintomatiche di una malattia associata a tali alterazioni, spesso caratterizzata anche da:
- resistenza al trattamento, *pattern* EEG o di RM peculiare
 - arresto, regressione o ritardo di sviluppo psicomotorio
 - dismorfismi facciali o somatici

Sintesi 3

Nelle forme più comuni di epilessia sintomatica e idiopatica non vi sono controindicazioni a una nuova gravidanza, anche se il rischio di epilessia per il nascituro è maggiore rispetto a quello della popolazione generale ed è opportuno che le future madri ne siano a conoscenza

Sintesi 4

Mutazioni genetiche sono state individuate solo in rare e peculiari forme di epilessie idiopatiche o in alcune encefalopatie epilettiche, con ereditarietà mendeliana. Nelle più comuni forme di epilessie idiopatiche non vi è, al momento, un'eziologia genetica accertabile

Raccomandazione 5

- C** L'utilizzo di specifici test genetici ai fini di conferma diagnostica o di diagnosi prenatale **è indicata** nelle gravi forme di encefalopatie epilettiche quali l'epilessia mioclonica severa dell'infanzia e le EPM. Inoltre, alcune malformazioni cerebrali epilettogene come la sclerosi tuberosa e vari disturbi della migrazione neuronale possono talvolta giungere all'attenzione del medico ed essere diagnosticati solo in ragione della comparsa di crisi epilettiche. In questi casi una consulenza genetica individuale e familiare **è indicata** per definire il rischio di ricorrenza della malattia causativa

Neuropsicologia

Sintesi 1

L'esame neuropsicologico non è essenziale nella diagnosi di crisi epilettiche o di epilessia. La sua esecuzione può, tuttavia, risultare necessaria in relazione a specifici eventi che intervengono nel corso della vita di questi pazienti. Nella programmazione di ciascuna valutazione non si può prescindere dalle notizie che riguardano il tipo di crisi e di sindrome epilettica, la terapia in corso e il tipo di disturbi cognitivi eventualmente lamentati dal paziente

Raccomandazione 1

C Nell'adulto con epilessia l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è indicata solo come valutazione integrativa per:

- valutazioni globali del livello cognitivo in relazione alla necessità d'individuare disabilità o comunque condizioni di svantaggio nell'ambito dell'apprendimento e del conseguimento d'obiettivi scolastici o lavorativi
- valutazioni d'idoneità a compiti specifici nell'ambito delle attività quotidiane, lavorative e ricreative
- valutazione di disturbi soggettivi di rilevanza clinica (generalmente attenzione e memoria) che possono essere in relazione sia agli effetti del trattamento farmacologico sia all'occorrenza di crisi subcliniche

Raccomandazione 2

C Nel bambino con epilessia l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è indicata:

- come valutazione di un eventuale danno neurologico associato e per stabilire l'interferenza dell'epilessia sulle tappe dello sviluppo cognitivo e sull'apprendimento
- nel caso di sindromi epilettiche che comportano una regressione del funzionamento (per esempio LKS) soprattutto in relazione alle variazioni della terapia (per esempio corticosteroidi) per valutare l'evoluzione del disturbo
- nel caso di forme di epilessia con assenze o altre forme considerate benigne (per esempio: epilessia a parossismi rolandici, epilessia a parossismi occipitali) quando si sospetti, comunque, un'interferenza sulle funzioni cognitive da parte dell'epilessia

Raccomandazione 3

C Nel bambino e nell'adulto con epilessia, l'esecuzione di specifici test neuropsicologici è **indicata** in ambito pre chirurgico per la valutazione delle funzioni cognitive lobar

Terapia farmacologica

Sintesi 1

La somministrazione di FAE in modo continuativo riduce il rischio di ricorrenza delle crisi epilettiche ma non ha dimostrato, nell'uomo, d'interferire sull'epilettogenesi (il processo per il qua-

le il cervello diventa epilettico o inizia a produrre crisi in modo spontaneo) o di modificare la prognosi a lungo termine dell'epilessia

Sintesi 2

Dopo una crisi singola non provocata può essere difficile stabilire se si sia trattato di un evento isolato o della prima manifestazione di un'epilessia (crisi ricorrenti non provocate). La decisione di iniziare o meno un trattamento farmacologico continuativo deve tener conto sia dei possibili danni legati alla ricorrenza delle crisi sia ai potenziali effetti avversi dei FAE. Non ci sono prove che posticipare il trattamento a una seconda crisi modifichi la prognosi

Sintesi 3

Per la maggior parte dei pazienti un solo farmaco antiepilettico (monoterapia) è considerata la scelta iniziale preferibile. Il 50% circa dei pazienti ottiene una remissione completa delle crisi con una dose abbastanza bassa del primo FAE scelto

Raccomandazione 1

- C** **Non è indicato** trattare in modo continuativo (>7 giorni) con FAE le crisi provocate da sospensione di alcol, da fattori metabolici, da farmaci o da privazione di sonno. Nella maggioranza dei casi anche il trattamento in acuto non è necessario

Raccomandazione 2

- A** Il trattamento continuativo con FAE è indicato per ridurre il rischio di successive crisi quando la diagnosi d'epilessia è certa e/o, in caso di prima crisi non provocata, quando il medico, il paziente o, se minore, i genitori considerino tale rischio inaccettabile

Raccomandazione 3

- C** Il trattamento delle crisi nelle epilessie focali benigne dell'età evolutiva è indicato solo se:
- le crisi sono frequenti, pericolose o interferiscono con lo sviluppo cognitivo
 - i familiari dei bambini, adeguatamente informati circa le caratteristiche del disturbo e dei rischi/benefici della terapia, richiedano d'iniziare il trattamento

Sintesi 4

Lo sviluppo di linee guida per la terapia farmacologica è indirizzato a fornire agli operatori prove ottenute con studi controllati di buon livello per facilitare la scelta della "migliore" terapia per i pazienti con epilessia nelle diverse condizioni. Vanno considerate diverse variabili legate sia al tipo di farmaco (per esempio: efficacia, tollerabilità, maneggevolezza farmacocinetica, tipo di formulazione) sia al paziente (per esempio: fattori genetici, sesso, età, terapie associate, malattie coesistenti) e ai costi

Sintesi 5

In Italia i principali farmaci approvati come monoterapia iniziale per il trattamento delle crisi parziali e/o tonico-cloniche secondariamente generalizzate sono: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e valproato. Questi farmaci sono approvati anche come terapia d'associazione per le forme d'epilessia di difficile controllo. Altri farmaci che hanno mostrato efficacia come terapia d'associazione nelle crisi parziali e/o tonico-cloniche secondariamente generalizzate resistenti al trattamento sono: felbamato, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, tiagabina, vigabatrin e zonisamide. Felbamato e vigabatrin hanno un maggiore rischio di tossicità e non devono essere utilizzati al di fuori di specifiche indicazioni (negli spasmi infantili il vigabatrin, nella sindrome di Lennox Gastaut il felbamato). Lo zonisamide non è ancora in commercio in Italia.

I farmaci attivi sulle crisi delle sindromi generalizzate (assenze, crisi miocloniche, toniche, cloniche e tonico-cloniche) sono alcuni dei farmaci già citati, ma vi sono importanti differenze poiché un farmaco efficace sulle crisi tonico-cloniche potrebbe non essere attivo su altre crisi presenti in quella specifica sindrome e potrebbe aggravare le crisi (per esempio l'etosuccimide è attiva solo sulle assenze; carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, gabapentin, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalin, vigabatrin e tiagabina possono causare un aggravamento della frequenza delle crisi di assenza e/o delle crisi miocloniche). Le benzodiazepine (le più utilizzate nel trattamento cronico dell'epilessia sono clonazepam, clobazam e nitrazepam) hanno un ampio spettro d'efficacia ma, probabilmente, una minore efficacia nel lungo termine in quanto possono causare tolleranza.

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento delle crisi focali (parziali semplici, parziali complesse, secondariamente generalizzate) dell'adulto come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 4

- A** Carbamazepina, fenitoina (scelte preferibili) e valproato. Nelle crisi parziali il valproato ha mostrato una minore efficacia della carbamazepina

Raccomandazione 5

- B** Fenobarbital, gabapentin, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato. Possono essere utilizzati in alternativa, in base alle diverse specifiche variabili del farmaco e del paziente. Gabapentin e levetiracetam non hanno l'approvazione come monoterapia iniziale

Raccomandazione 6

- C** Primidone, clobazam e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto ad alcuni dei precedenti FAE, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e, per questo, sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento delle crisi focali (parziali semplici, parziali complesse, secondariamente generalizzate) del bambino come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 7

- A** Oxcarbazepina

Raccomandazione 8

- B** Carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, topiramato e valproato. Possono essere utilizzati in alternativa, in base alle diverse specifiche del farmaco e del paziente. Fenobarbital e fenitoina sono sconsigliati nell'infanzia in quanto il loro uso cronico è causa d'importanti effetti avversi

Raccomandazione 9

- C** Gabapentin, lamotrigina e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto ad alcuni dei precedenti FAE, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e, per questo, sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento dei bambini con epilessia benigna con punte centro-temporali (epilessia rolandica), se un farmaco deve essere utilizzato come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 10

- C** Valproato (scelta preferibile) e carbamazepina. La carbamazepina potrebbe aggravare l'evoluzione delle forme atipiche della sindrome

Raccomandazione 11

- C** Gabapentin, sultiame e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto a valproato e carbamazepina, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e per questo sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento delle crisi focali (parziali semplici, parziali complesse, secondariamente generalizzate) dell'anziano come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 12

- A** Lamotrigina (scelta preferibile) e gabapentin

Raccomandazione 13

- B** Carbamazepina, topiramato e valproato. Possono essere utilizzati in alternativa, in base alle diverse specifiche variabili del farmaco e del paziente

Raccomandazione 14

- C** Fenobarbital, fenitoina, oxcarbazepina e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto ad alcuni dei precedenti FAE, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e per questo sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Sintesi 6

Per il trattamento delle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche (con crisi d'assenza, mio-cloniche e tonico-cloniche) il valproato è la monoterapia iniziale preferibile perché efficace in tutti i tipi di crisi di queste sindromi.

Se il valproato non è tollerato, o controindicato, la scelta del farmaco alternativo dipende dal contesto clinico

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate dell'adulto come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 15

- B** Carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, topiramato, valproato (scelta preferibile per i pazienti <25 anni). Il valproato è preferibile nei pazienti più giovani nei quali non può essere esclusa la presenza di una sindrome epilettica idiopatica che potrebbe essere aggravata

Raccomandazione 16

- C** Gabapentin e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto ad alcuni dei precedenti FAE, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e per questo sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Basandosi solo sulle prove di efficacia e tollerabilità per il trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate del bambino come monoterapia iniziale **è indicato** l'uso di:

Raccomandazione 17

- B** Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, topiramato e valproato (scelta preferibile). Carbamazepina è utilizzabile solo se non sono presenti altri tipi di crisi (assenze e mioclonie) che potrebbero essere aggravate. Fenobarbital e fenitoina sono sconsigliati nell'infanzia in quanto il loro uso cronico è causa di effetti avversi importanti

Raccomandazione 18

- C** Lamotrigina, oxcarbazepina e altri farmaci. In questa popolazione, in confronto ad alcuni dei precedenti FAE, questi farmaci hanno minori, inadeguate o nessuna prova d'efficacia/tollerabilità e per questo sono sconsigliati o utilizzabili solo in casi particolari

Raccomandazione 19

- B** Oltre al valproato (scelta preferibile) per il trattamento come monoterapia iniziale delle crisi di assenza **sono indicati** etosuccimide e lamotrigina

Raccomandazione 20

- C** Oltre al valproato (scelta preferibile) per il trattamento come monoterapia iniziale dell'epilessia mioclonica giovanile **sono indicati** clonazepam, lamotrigina, levetiracetam, topiramato e zonisamide. La lamotrigina potrebbe aggravare le crisi miocloniche. Il clonazepam potrebbe causare tolleranza

Sintesi 7

Obiettivo della terapia è il controllo delle crisi a parità di qualità di vita e somministrando al paziente il minor numero di farmaci necessario. Quando si deve introdurre un altro farmaco è opportuno considerare, pertanto, la possibilità di sospendere la precedente terapia

Raccomandazione 21

- C** Se il primo farmaco utilizzato è inefficace prima di considerare una monoterapia alternativa o una biterapia è indicato valutare se il dosaggio del farmaco in corso è appropriato, la *compliance* e la diagnosi

Sintesi 8

Gli antiepilettici standard (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e valproato) sono utilizzati anche come terapia d'associazione, ma mancano o sono inadeguati gli studi controllati in questa specifica situazione. I nuovi FAE che hanno quest'indicazione (gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato e zonisamide) hanno, invece, prove d'efficacia rispetto al placebo soprattutto, se non esclusivamente, nel trattamento delle crisi focali e secondariamente generalizzate

Sintesi 9

Non vi sono prove sufficienti su quale sia l'associazione farmacologica preferibile nelle varie situazioni cliniche. In questo vanno considerati:

- le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci assunti dal paziente
- l'efficacia dei farmaci su quello specifico tipo di crisi e il loro meccanismo d'azione
- la tollerabilità e la sicurezza dei singoli farmaci e dell'associazione proposta nella specifica situazione

Se il paziente ha crisi parziali e/o tonico-cloniche secondariamente generalizzate non controllate da una monoterapia con un farmaco di prima scelta **è indicato** proporre:

Raccomandazione 22

- B** Una monoterapia alternativa. Lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina hanno mostrato maggiori prove d'efficacia/tollerabilità in questa situazione ma è, in ogni modo, opportuno che la scelta del farmaco da impiegare come monoterapia alternativa consideri le diverse caratteristiche del farmaco e del paziente

Raccomandazione 23

- C** L'associazione di 2 o più farmaci attivi sulle crisi parziali (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalin, tiagabina, topiramato, valproato e zonisamide). E' opportuno che la scelta dei farmaci da associare consideri le diverse caratteristiche dei farmaci e del paziente

Sintesi 10

Si ritiene che carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, gabapentin, oxcarbazepina, pregabalin e tiagabina siano potenzialmente efficaci sulle crisi tonico-cloniche delle sindromi generalizzate, ma non su altri tipi di crisi associate in queste sindromi. Utilizzando questi FAE le crisi potrebbero essere aggravate e, pertanto, il loro uso è sconsigliato e ammesso solo in casi particolari. Levetiracetam, lamotrigina, topiramato e zonisamide, assieme alle benzodiazepine, sono considerati i FAE con spettro d'azione più ampio, efficaci sulle crisi tonico-cloniche e con minor rischio d'aggravamento delle crisi d'assenza e miocloniche eventualmente associate

Se il paziente è affetto da crisi tonico-cloniche primariamente generalizzate non controllate da una precedente terapia **è indicato** associare:

Raccomandazione 24

- B** Topiramato

Raccomandazione 25

- C** Levetiracetam, lamotrigina, valproato e zonisamide. Il valproato è considerato una scelta standard nelle epilessie generalizzate ma, in questa specifica situazione, in confronto al topiramato, ha minori prove d'efficacia/tollerabilità. E' opportuno che la scelta dei farmaci da associare consideri le diverse caratteristiche dei farmaci e del paziente

Raccomandazione 26

- C** Se il paziente è affetto da crisi d'assenza non controllate da una monoterapia con valproato **è indicato** associare etosuccimide, lamotrigina o clonazepam

Sintesi 11

Le crisi presenti nelle sindromi epilettiche generalizzate sintomatiche (encefalopatie epilettogene dell'infanzia) sono di difficile trattamento e necessitano, spesso, di un'associazione di più farmaci

Raccomandazione 27

- A** Per il trattamento degli spasmi della sindrome di West **sono indicati** vigabatrin (scelta preferibile, ma con precauzioni d'uso per la tossicità retinica), ACTH o prednisone

Sintesi 12

Nel caso di terapia con il vigabatrin l'utilizzo del farmaco dovrebbe essere limitato solo ai *responders* per cicli di 6 mesi mentre i non *responders* dovrebbero passare alla terapia con steroidi già dopo 3 settimane. Utilizzando il vigabatrin va tenuta presente l'impossibilità di valutare in modo affidabile il campo visivo fino all'età di 7-9 anni

Per il trattamento delle crisi della sindrome di Lennox-Gastaut **sono indicati**:

Raccomandazione 28

- B** Lamotrigina e topiramato

Raccomandazione 29

- C** Benzodiazepine, levetiracetam, felbamato, valproato e zonisamide. Valproato e benzodiazepine sono considerate scelte standard per il trattamento delle crisi di questa sindrome ma non sono stati trovati studi controllati. Le benzodiazepine potrebbero causare eccessiva sedazione e complicare la gestione dell'epilessia. Il felbamato deve essere utilizzato solo in casi particolari per il maggior rischio di tossicità ematica e epatica

Per il trattamento delle crisi della sindrome di Dravet **sono indicati**:

Raccomandazione 30

- B** Lo stiripentolo in associazione al clobazam

Raccomandazione 31

- C** Benzodiazepine, fenobarbital, topiramato e valproato. La scelta del tipo di trattamento deve considerare le diverse caratteristiche dei farmaci e del paziente

Sintesi 13

La lamotrigina, al pari di carbamazepina e fenitoina, può aggravare le crisi miocloniche presenti nella sindrome di Dravet ed è controindicata. Altri FAE potrebbero essere potenzialmente efficaci, ma le prove sono minori, inadeguate o insufficienti

Raccomandazione 32

- C** Per il trattamento delle crisi della LKS e dell'ESESS **sono indicati** benzodiazepine, etosuccimide, valproato, ACTH e steroidi. La scelta del tipo di trattamento deve considerare le diverse caratteristiche dei farmaci e del paziente

Sintesi 14

Accanto ai prodotti commercializzati dalle varie industrie farmaceutiche (generatori) per alcuni FAE sono presenti sul mercato prodotti generici che riportano il nome della DCI e sono formulati in modo da soddisfare criteri standardizzati di “essenziale similarità” rispetto al prodotto originale. Soprattutto la bioequivalenza di questi prodotti potrebbe essere diversa dal prodotto originale ed esiste una notevole mancanza d'informazioni sulle prestazioni dei farmaci generici nella popolazione generale

Raccomandazione 33

- C** In relazione alla presenza sul mercato di prodotti generici dei FAE è **indicato** attenersi alle seguenti norme:
- informare il paziente dell'eventuale esistenza di prodotti generici che offrono vantaggi talora sensibili in termini di costi. Questi prodotti sono una scelta valida per i pazienti che iniziano un trattamento (monoterapia iniziale, monoterapia di sostituzione, terapia aggiuntiva)
 - nei pazienti già in trattamento con prodotto originatore e che hanno un controllo incompleto delle crisi può essere una scelta razionale, previa discussione con il paziente, sostituire il prodotto originatore con un generico. Nel corso della sostituzione può essere utile controllare i livelli del farmaco assunto
 - informare il paziente e, ove necessario, i familiari o i tutori sulla natura e le caratteristiche di tali prodotti e sulla rigidità della normativa che ne disciplina la commercializzazione
 - nei pazienti che abbiano ottenuto la remissione clinica, non è consigliata la sostituzione del prodotto generico assunto
 - nei pazienti in trattamento con un prodotto generico è preferibile evitare la sostituzione. E' opportuno, pertanto, indicare nella prescrizione il produttore del generico prescelto e la non sostituibilità. Se la sostituzione si rende necessaria può essere utile controllare i livelli plasmatici del farmaco assunto
 - per alcuni FAE sono disponibili formulazioni a rilascio modificato. Queste formulazioni non sono interscambiabili con formulazioni a rilascio immediato o con prodotti generici a rilascio immediato

Sintesi 15

I FAE possono causare eventi avversi che devono essere tenuti sotto controllo in base ai sintomi ai e segni clinici del paziente. E' opportuno incoraggiare il paziente a tenere un diario per annotare sia l'occorrenza delle crisi sia di altre situazioni o disturbi causati o meno dall'assunzione dei farmaci. In alcuni casi può essere opportuna l'esecuzione di test o esami di laboratorio, ma non vi sono prove che la loro esecuzione di *routine* (per esempio emocromo, transaminasi, ammoniemia, elettroliti, PTT, APTT, proteine, creatinemia, azotemia e altri) sia un vantaggio in ogni situazione

Raccomandazione 34

- C** E' **indicato** che la scelta degli esami da eseguire per accertare lo stato di salute di un paziente con epilessia in trattamento o meno con FAE sia effettuata sulla base della situazione clinica e dello specifico quesito cui rispondere

Raccomandazione 35

- C** La determinazione dei livelli plasmatici degli antiepilettici **è indicata solo**:
- per la valutazione della *compliance*, di eventuali effetti tossici, d'interazioni farmacocinetiche e della risposta terapeutica in pazienti in cui risulta difficile ottenere un controllo clinico degli effetti collaterali e/o delle crisi epilettiche
 - nel corso della sostituzione da un farmaco generatore a generico e, viceversa, da generico ad altra formulazione
 - per valutare variazioni della farmacocinetica legate alla presenza di patologie epatiche e renali, alla gravidanza, a particolari stadi della crescita

Raccomandazione 36

- C** Nei pazienti con crisi controllate che effettuano una monoterapia e con concentrazioni plasmatiche del farmaco al di sotto del *range* terapeutico **non è indicato** aumentare la posologia del farmaco. Viceversa nei casi con epilessia resistente è indicato aumentare la dose del farmaco fino al controllo completo delle crisi non considerando le concentrazioni plasmatiche, ma solo la tollerabilità

Sintesi 16

Dopo che le crisi sono state controllate dalla terapia antiepilettica è possibile, in alcuni casi, sospendere i FAE. Gli studi indicano che i fattori associati alla più alta probabilità di ricaduta sono:

- una storia di crisi generalizzate tonico-cloniche
- il trattamento con più di un FAE
- pazienti che hanno avuto una o più crisi dopo l'inizio della terapia
- una storia di crisi miocloniche
- presenza nella storia di sole crisi parziali che non hanno mai generalizzato
- una storia di crisi neonatali
- durata di trattamento maggiore di dieci anni

Un fattore che, viceversa, è associato a una probabilità di ricaduta più bassa è l'assenza di crisi per più di 5 anni

Raccomandazione 37

- C** E' **indicato** discutere con il paziente la possibilità di sospendere i FAE dopo che le crisi siano state controllate per almeno 2 anni

Raccomandazione 38

- C** Prima di procedere alla sospensione è **indicato** valutare tutti i fattori che possono meglio definire il rischio di ricaduta

Raccomandazione 39

- C** E' **indicato** valutare con il paziente tutte le possibili conseguenze, anche sociali e psicologiche, derivanti dalla scelta di sospendere o meno la terapia

Raccomandazione 40

- C** Se viene considerata la sospensione della terapia è **indicato** ridurre la dose giornaliera gradualmente, nel corso di alcuni mesi (3-12)

Sintesi 17

Se il paziente assume una politerapia, è preferibile procedere prima alla sospensione del farmaco ritenuto meno efficace. Per i farmaci a rischio di crisi da sospensione (benzodiazepine e fenobarbital) è opportuno procedere con tempi più lunghi

Raccomandazione 41

- C** Nelle epilessie generalizzate dell'età infantile-giovanile è indicato eseguire un EEG durante la sospensione della terapia. La ricomparsa o l'aggravamento di anomalie specifiche potrebbe rappresentare un fattore di rischio per la ricaduta

Altre terapie farmacologiche e terapie alternative

Sintesi 1

La VNS è una metodica impiegata nel trattamento dell'epilessia farmaco resistente. Tecnicamente consiste in una stimolazione intermittente del nervo vago di sinistra, a livello del collo, ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare

Raccomandazione 1

- B** La VNS è un'opzione terapeutica **indicata** nei pazienti con epilessia parziale resistente ad almeno 2 farmaci di prima scelta usati in monoterapia o in associazione che abbiano controindicazioni o rifiutino l'approccio chirurgico classico

Raccomandazione 2

- C** La VNS è un'opzione terapeutica **indicata** in pazienti con epilessia generalizzata sintomatica (sindrome di Lennox-Gastaut) con crisi atoniche farmaco resistenti prima di ricorrere a una callosotomia

Sintesi 2

La dieta chetogena ha mostrato una certa efficacia in particolare in pazienti in età pediatrica con epilessia farmaco resistente. Si tratta di una dieta ad alto contenuto di grassi e basso contenuto di proteine e carboidrati, misurata sul soggetto e rigidamente controllata dal medico e dal nutrizionista. Tale opzione terapeutica è gravata da importanti effetti collaterali

Raccomandazione 3

- C** E' **indicato** che la dieta chetogena sia proposta ed effettuata solo da personale esperto in pazienti pediatrici con epilessia farmaco resistente dopo che siano stati valutati i rischi e benefici di tale trattamento

Sintesi 3

Studi di laboratorio e osservazioni cliniche suggeriscono una genesi autoimmune per alcune forme d'epilessia sperimentale e umana. Le principali prove circa l'efficacia di terapie immunomodulanti riguardano l'uso del prednisone o dell'ACTH nel trattamento della sindrome di West

Raccomandazione 4

Le IgG per via venosa sono **indicate solo** per il trattamento di rare e specifiche forme di epilessia (per esempio encefalite di Rasmussen, la LKS) di particolare e difficile gestione selezionate da personale esperto

Sintesi 4

L'efficacia della flunarizina come antiepilettico è debole e il farmaco non è ben tollerato come terapia aggiuntiva. Non vi sono, inoltre, prove d'efficacia antiepilettica per altri calcio antagonisti come la nimodipina e la nifedipina

Sintesi 5

L'acetazolamide ha proprietà anticonvulsivanti nell'animale e nell'uomo. Tuttavia valutare la reale utilità di questo farmaco è difficile in quanto il trattamento cronico induce tolleranza

Sintesi 6

Nelle epilessie fotosensibili le crisi possono essere indotte da stimoli fotici dell'ambiente. Il possibile scatenamento delle crisi da parte di una televisione a 50 Hz si riduce aumentando la luce nell'ambiente e facendo guardare lo schermo a una distanza >2-5 metri. Le televisioni a 100 Hz sono molto meno provocative. Occhiali con vetri polarizzati si sono dimostrati efficaci nei casi più severi

Sintesi 7

E' ipotizzato che la SMT possa avere una certa efficacia nel ridurre la frequenza delle crisi epilettiche nei pazienti con epilessia farmaco-resistente. Non vi sono, tuttavia, prove sufficienti che giustificano il suo utilizzo a tale scopo

Sintesi 8

Non vi sono prove sufficienti per stabilire che la tecnica dello yoga sia efficace nel trattamento dell'epilessia

Sintesi 9

Non vi sono prove sufficienti per stabilire che l'agopuntura sia efficace nel trattamento dell'epilessia

Sintesi 10

Non vi sono prove sufficienti per stabilire se i trattamenti psicologici siano efficaci nel controllo delle crisi epilettiche

Sintesi 11

L'efficacia della marijuana come antiepilettico non è dimostrata nell'uomo

Raccomandazione 5

C Il *panel* degli esperti di queste linee guida considera **non indicati** nel trattamento delle epilessie: i calcio antagonisti, l'acetazolamide, la marijuana, la SMT, lo yoga, l'agopuntura e i trattamenti psicologici

Chirurgia delle epilessie

Sintesi 1

La chirurgia delle epilessie è un'opzione terapeutica applicabile in pazienti che abbiano crisi non trattabili con interventi medici o in cui l'uso cronico di FAE interferisca pesantemente con la qualità di vita, anche in assenza di una provata resistenza ai farmaci

Raccomandazione 1

- C** **E' indicato** che i pazienti con crisi epilettiche scarsamente controllate dal trattamento farmacologico che interferiscono con le attività quotidiane o le funzioni sociali e lavorative siano informati da medici esperti in epilessie riguardo alla possibilità di interventi chirurgici per l'epilessia

Sintesi 2

L'intervento di lobectomia temporale antero-mediale per un'epilessia temporo-mesiale è quello che ha mostrato risultati migliori. Anche gli interventi di lesionectomia e di corticectomia extra temporale danno buoni risultati se la resezione della zona epilettogena è completa. Interventi di chirurgia alternativa (callosotomia, resezioni multiple subpiali, interventi di DBS, di deafferentazione endoscopica di amartoma del *tuber* e interventi di emisferectomia) possono essere considerati se le prime opzioni non sono attuabili e il tipo d'intervento e i suoi esiti prevedibili siano stati valutati da neurologi esperti in epilessie in stretta collaborazione con il neurochirurgo

Raccomandazione 2

- C** **E' indicato** che l'eventuale scelta di uno specifico intervento di chirurgia dell'epilessia sia valutata appropriatamente da parte di neurologi esperti nelle seguenti procedure:
- valutazione della storia familiare, personale e dell'esame neurologico e psichiatrico
 - ricerca accurata dei segni e sintomi interictali/ictali, valutazione degli EEG interictali, video-EEG ictali e delle immagini di RM con lo scopo di stabilire la diagnosi di epilessia, la sua eziologia ed esatta localizzazione
 - documentazione della resistenza al trattamento farmacologico
 - documentazione di qualsiasi deficit funzionale e dei deficit potenziali rilevabili da test neuropsicologici appropriati e dalle neuroimmagini funzionali (PET, RMf eccetera)

Raccomandazione 3

- A** **E' indicato** offrire ai pazienti con epilessia temporale che soddisfino i criteri stabiliti per una resezione antero-mesiale del lobo temporale e che accettino i rischi e i benefici di questa procedura rispetto al solo trattamento farmacologico, la possibilità di effettuare l'intervento

Raccomandazione 4

- C** **E' indicata** la valutazione a opera di centri dedicati alla chirurgia dell'epilessia pediatrica dei casi di epilessia dell'infanzia farmaco-resistente e di encefalopatia epilettica, specialmente sotto i 2 anni di vita, al fine di identificare le possibili e molteplici opzioni terapeutiche chirurgiche

Crisi epilettiche acute

Sintesi 1

Crisi epilettiche acute possono essere indotte dalla febbre oppure da numerose altre condizioni che, nell'adulto e nel bambino, causano direttamente un danno o alterazioni della perfusione e/o del metabolismo cerebrale

Raccomandazione 1

- C** Se le crisi rimangono isolate **è indicato** il trattamento della condizione che ha causato la crisi ma non l'utilizzo di FAE

Raccomandazione 2

- A** Se le crisi si ripetono e, soprattutto, se si configura uno SE **è indicato** il trattamento in acuto con benzodiazepine e/o FAE maggiori

Sintesi 2

La diagnosi di CF si basa essenzialmente sull'esame obiettivo e sull'anamnesi. Nell'ambito delle CF si possono distinguere:

- CFS: crisi convulsiva generalizzata di durata non superiore a 15 minuti e non ripetuta nelle 24 ore
- CFC: crisi convulsiva focale o generalizzata prolungata, ovvero di durata superiore a 15 minuti o ripetuta entro le 24 ore, e/o associata ad anomalie neurologiche postictali, fra le quali, più frequentemente, una paresi post critica (paralisi di Todd)

Raccomandazione 3

- C** In caso di CF il ricovero ospedaliero **è indicato**:
- in un bambino che abbia una CFC, vista la grande variabilità di condizioni sottese a quest'evento
 - quando la CF si verifica in un paziente in cui le condizioni ambientali e/o socio-culturali sono inadeguate (per esempio bambini privi di contesto familiare affidabile)

Raccomandazione 4

- C** In caso di CF **sono indicati** gli esami di laboratorio volti all'identificazione della causa della febbre e delle eventuali alterazioni sistemiche sospette

Raccomandazione 5

- C** Nei casi di CF l'esecuzione di una rachicentesi per l'esame del *liquor* **è indicata solo** quando vi sia il sospetto clinico di encefalite o meningite

Sintesi 3

Nei casi di CF la presenza di encefalite o meningite deve essere fortemente considerata non solo in presenza di sintomi e segni specifici (cefalea, meningismo, alterazioni dello stato di coscienza eccetera) ma anche:

- in presenza di CFC
- quando il bambino sia stato trattato con antibiotici nei giorni precedenti per il possibile mascheramento di sintomi e segni di meningite
- in pazienti con età <12 mesi e, in misura minore, in soggetti di età tra i 12 e i 18 mesi

Raccomandazione 6

- C** L'esecuzione di un EEG o di neuroimmagini (TC o RM) **non è indicata** nei casi di CFS mentre **è indicata** nei casi di CFC

Raccomandazione 7

- C** L'esecuzione di una TC e/o RM **è indicata** come urgente nei casi di CFC associata a deficit neurologici focali o a prolungata non responsività dopo la crisi

Sintesi 4

Una CF non prolungata, in ragione della sua breve durata, non consente un trattamento in acuto

Raccomandazione 8

- B** Se la CF è prolungata **è indicato** il trattamento con le benzodiazepine (possibilmente in un tempo <5 minuti) per interrompere la crisi. Il diazepam per via rettale è considerato la scelta preferibile. Anche il lorazepam può essere somministrato per via rettale, ma il suo uso per questa via è meno standardizzato. Solo il midazolam può essere somministrato per via intramuscolare (anche nasale o per bocca), ma il suo uso è approvato solo in ospedale per la sedazione e anestesia

Sintesi 5

Non vi sono prove che la terapia profilattica continua con FAE (fenobarbital o valproato) sia utile in bambini che hanno avuto una o più CFS. In alternativa è stato proposto il diazepam, o altre benzodiazepine, per via orale al momento del rialzo febbrile; ma anche riguardo a questo tipo di profilassi non vi sono prove certe e il suo utilizzo è sconsigliato

Raccomandazione 9

C Nelle CFC la profilassi continua con il valproato **è indicata** per ridurre le ricorrenze di CF, ma è da valutare caso per caso, in presenza di:

- una precedente storia di episodi convulsivi ravvicinati o di lunga durata (<15 minuti) nei quali la somministrazione delle benzodiazepine, nonostante la corretta modalità d'esecuzione, abbia fallito
- genitori non in grado di somministrare in modo corretto e tempestivo la benzodiazepina

Sintesi 6

Nelle CFC il trattamento continuativo con il fenobarbital è efficace nel ridurre le ricorrenze di CF, ma deve essere considerato un'alternativa al valproato in quanto, probabilmente, meno tollerato. L'uso continuativo del fenobarbital in età pediatrica è quasi sempre controindicato perché gravato d'importanti effetti avversi cognitivi

Sintesi 7

Fenitoina e carbamazepina hanno dimostrato un'efficacia nel prevenire le crisi precoci dopo un trauma cranico severo (in genere pazienti con: con perdita di coscienza prolungata – Glasgow Coma Scale ≤ 8 – o amnesia, ematoma intracranico o contusione encefalica dimostrata alla TC e/o con frattura ossea depressa) ma, probabilmente, anche fenobarbital e valproato hanno un'efficacia comparabile. Tuttavia il loro utilizzo in questa situazione è opzionale in quanto le prove attuali non indicano che la prevenzione delle crisi precoci migliori l'esito di questi pazienti

Sintesi 8

Una maggiore potenzialità "antiepilettogenica" di alcuni FAE non è stata dimostrata in studi clinici controllati. Non vi sono dati conclusivi, neppure, che riguardino la profilassi nel trauma cranico lieve e moderato, nei bambini e sul ruolo dell'EEG come indicatore di prognosi. La registrazione EEGc in terapia intensiva può avere una certa importanza per il riconoscimento e il trattamento delle crisi stesse (pazienti in coma con SE elettrografico)

Raccomandazione 10

A Il trattamento profilattico delle crisi epilettiche precoci con la fenitoina (in dose di carico per via venosa) quanto più precocemente possibile dopo un trauma cranico severo **è indicato solo** se non sono presenti situazioni cliniche che potrebbero essere aggravate dall'uso del farmaco (ipotensione, aritmie cardiache)

Sintesi 9

In molte terapie intensive per la gestione della fase acuta del trauma cranico grave si utilizza la sedazione profonda con anestetici (per esempio midazolam e/o propofol) con l'obiettivo di ridurre la richiesta metabolica dell'attività icale che potrebbe aumentare la pressione endocranica e

compromettere ulteriormente il tessuto cerebrale a rischio di danno ischemico. Non sono stati trovati studi controllati rispetto a questa opzione terapeutica

Raccomandazione 11

- B** **Non è indicato** il trattamento profilattico con fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e valproato oltre i primi 7 giorni dal trauma allo scopo di ridurre il rischio d'insorgenza di crisi post traumatiche dopo tale periodo di tempo

Sintesi 10

Nei pazienti con nuova diagnosi di neoplasia cerebrale i FAE non sono efficaci nel prevenire una prima crisi e possono causare eventi avversi con una frequenza, probabilmente, più alta che in altri pazienti

Raccomandazione 12

- A** **Non è indicato** l'utilizzo di fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e valproato nei pazienti con nuova diagnosi di neoplasia cerebrale per prevenire una prima crisi epilettica

Raccomandazione 13

- C** Nei pazienti con neoplasia cerebrale con crisi epilettiche è **indicato** l'uso di FAE per ridurre il rischio di successive crisi

Raccomandazione 14

- A** Nei pazienti con neoplasia cerebrale che non abbiano avuto crisi epilettiche la profilassi con fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e valproato è **indicata solo** se il soggetto è sottoposto a craniotomia in quanto tali farmaci hanno mostrato la capacità di prevenire le crisi nel periodo perioperatorio

Raccomandazione 15

- C** Nei pazienti con neoplasia cerebrale che non hanno avuto crisi epilettiche dopo una craniotomia è **indicato** ridurre progressivamente fino alla sospensione i FAE dopo 7 giorni dall'operazione, particolarmente se il paziente è stabile e mostra eventi avversi correlati al loro utilizzo

Sintesi 11

Fenitoina e fenobarbital possono ridurre l'efficacia dei corticosteroidi, farmaci frequentemente utilizzati nei pazienti con tumore cerebrale. Altri FAE possono interagire con numerosi chemioterapici e causare una riduzione della loro efficacia o, viceversa, un aumento della loro tossicità. In considerazione di queste osservazioni alcuni consigliano di utilizzare nei pazienti con neoplasia cerebrale ed epilessia i FAE di più recente introduzione con minori potenzialità d'interazione farmacocinetica. Non sono state trovate sufficienti prove, tuttavia, in risposta a specifici quesiti d'efficacia e tollerabilità per nessuno dei nuovi FAE nei pazienti con tumori

Sintesi 12

Non vi sono prove sufficienti per stabilire i rischi e i benefici della somministrazione di FAE nelle donne con preeclampsia

Raccomandazione 16

- A** Nelle crisi epilettiche in corso d'eclampsia il solfato di magnesio **è indicato** come scelta preferibile rispetto al diazepam e alla fenitoina

Sintesi 13

Si sono dimostrati efficaci nella prevenzione di crisi sintomatiche:

- il fenobarbital nelle crisi associate alla malaria cerebrale
- il diazepam nelle crisi indotte da mezzi di contrasto

La loro utilità in queste specifiche situazioni non è, tuttavia, sufficientemente definita

Raccomandazione 17

- C** Nella prevenzione delle crisi da astinenza alcolica **è indicato** utilizzare il lorazepam. In caso di non disponibilità, altre benzodiazepine hanno, probabilmente, la stessa efficacia

Stati epilettici (SE)

Sintesi 1

Lo SEGC è un'emergenza da affrontare prontamente e in maniera adeguata per ridurre la morbilità e, possibilmente, anche la mortalità.

Raccomandazione 1

- A** **E' indicato** iniziare il trattamento dello SEGC quanto più precocemente possibile già nella fase di preospedalizzazione

Sintesi 2

Lo SENC focale complesso può, anch'esso, essere associato a un'alta morbilità. Mancano, tuttavia, per questa, e per altre specifiche forme di SE, studi e protocolli di trattamento condivisi

Raccomandazione 2

- C** E' **indicato** il trattamento dello SENC focale complesso a esordio acuto con gli schemi terapeutici utilizzati nello SEGC iniziale e definito

Raccomandazione 3

- C** Nel caso di SE in pazienti con epilessia nota che abbiano sospeso bruscamente la terapia antiepilettica è **indicato** l'utilizzo degli schemi terapeutici iniziali (benzodiazepine) e la rapida reintroduzione della terapia precedentemente assunta

Raccomandazione 4

- C** Nei pazienti con epilessia nota che abbiano ancora uno SEGC nonostante l'uso delle benzodiazepine e la reintroduzione della terapia precedentemente in atto, è **indicato** adottare lo schema di trattamento per lo SEGC definito ed eventualmente refrattario

Raccomandazione 5

- C** E' **indicato** il trattamento delle forme di SE di assenza, di SE mioclonici in corso di un'epilessia mioclonica, di SE focali non associati ad alterazione della coscienza e di SE focali complessi in pazienti con epilessia cronica con schemi terapeutici utilizzati nello SEGC iniziale e definito ma personalizzati in base alle diverse situazioni cliniche (per esempio negli SE di assenza e negli SE mioclonici in corso di un'epilessia generalizzata idiopatica l'uso del valproato potrebbe essere preferibile)

Raccomandazione 6

- C** In caso di SEGC mioclonico in pazienti con encefalopatia post anossica **non è indicato** un trattamento aggressivo che preveda l'uso di alte dosi di FAE o l'anestesia generale

Sintesi 3

Fenitoina, fenobarbital, diazepam, lorazepam e midazolam sono efficaci nel trattamento degli SEGC iniziali e definiti. Per la maggior maneggevolezza le benzodiazepine sono considerati i farmaci di primo impiego

Raccomandazione 7

- A** Lorazepam o diazepam per via endovenosa **sono indicati** per il trattamento dello SEGC iniziale. Lorazepam per via endovenosa è, probabilmente, la scelta preferibile

Sintesi 4

In fase di preospedalizzazione se non fosse possibile la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa il lorazepam e il diazepam possono essere somministrati per via rettale, ma non per via intramuscolare. Solo il midazolam può essere somministrato per via intramuscolare, ma il suo uso è approvato solo per la sedazione e anestesia

Raccomandazione 8

- A** In caso di SEGC se non fosse possibile la somministrazione delle benzodiazepine per via endovenosa è **indicata** la somministrazione del diazepam o del lorazepam per via rettale. Soprattutto nel bambino il diazepam per via rettale è, probabilmente, la scelta preferibile

Raccomandazione 9

- C** In caso di SEGC se le crisi persistono dopo la somministrazione del lorazepam o di un'altra benzodiazepina è **indicata** la somministrazione per via venosa di un antiepilettico a più lunga durata d'azione. Tra la fenitoina e il fenobarbital, fenitoina è, probabilmente, la scelta preferibile

Raccomandazione 10

- C** In caso di SEGC se fenitoina e fenobarbital non potessero essere utilizzati per via venosa è **indicato** l'uso del valproato per via venosa

Sintesi 5

Gli SEGC refrattari hanno un'alta mortalità correlata prevalentemente all'eziologia e, anche se la maggior parte dei protocolli prevede l'impiego l'uso di barbiturici, midazolam o propofol, non è ancora emerso un *consensus* circa la modalità di trattamento migliore

Raccomandazione 11

- C** E' **indicato** che la scelta dei pazienti con SEGC da sottoporre ad anestesia generale con barbiturici, propofol e midazolam, sia valutata caso per caso considerando i rischi e i benefici di tali procedure

Sintesi 6

Negli SEGC refrattari, l'infusione di farmaci anestetici fino a ottenere la soppressione dell'attività di fondo EEG (isoelettrica o *burst suppression*), sembra essere più efficace di altre strategie terapeutiche. Tuttavia tali interventi sono associati anche a un aumento della frequenza di ipotensione e non è stato osservato nessun effetto sulla mortalità

Raccomandazione 12

- C** E' **indicato** che la gestione complessiva di uno SEGC refrattario trattato in una terapia intensiva si avvalga della cooperazione tra il rianimatore e il neurologo esperto in questo tipo di procedure che deve prevedere:

- la scelta e la gestione della terapia
- le modalità di controllo EEG
- il piano d'assistenza alla dimissione

Raccomandazione 13

- C** Osservazioni non controllate mostrano che l'uso di altre opzioni terapeutiche (per esempio lidocaina e isoflurano) si sono dimostrate efficaci nel trattamento di alcuni SEGC. **E' indicato** che tali procedure siano effettuate solo quando le altre opzioni terapeutiche, utilizzate in modo adeguato, abbiano fallito e dopo aver valutato i fattori prognostici generali dello specifico caso da trattare

Sintesi 7

Lo SE può produrre una condizione di edema cerebrale. Il controllo intracranico della pressione può rendersi talvolta utile. La necessità di una terapia attiva (mannitolo, cortisone, ventilazione a pressione positiva fino alla decompressione chirurgica) è suggerita dalla causa sottostante più che dallo SE stesso

Raccomandazione 14

- C** Non esistono studi controllati che dimostrino l'utilità degli antiedema (mannitolo e cortisone) in tutti i casi di SE e tale terapia di supporto **è indicata solo** in base all'analisi completa del quadro clinico

Raccomandazione 15

- C** Per controllare la febbre e prevenire la rabdomiolisi (una complicanza sistemica delle crisi convulsive) in terapia intensiva possono essere impiegati farmaci bloccanti la placca neuromuscolare. Ove tale trattamento sia effettuato **è indicato** sottoporre il paziente a EEG

Epilessia nelle donne

Sintesi 1

Le donne con epilessia necessitano di attenzioni particolari, legate soprattutto alla scelta della terapia che può interferire sulla funzione endocrino-riproduttiva e sulla contraccezione

Raccomandazione 1

- C** Prima d'iniziare una terapia antiepilettica in una donna con epilessia **è indicato**:
- valutare la storia ginecologico-ormonale
 - chiarire i desideri della donna rispetto a un'eventuale contraccezione orale e scegliere il metodo più idoneo in relazione alla terapia antiepilettica più efficace per la paziente
 - chiarire i desideri della donna rispetto a un'eventuale gravidanza per programmare eventuali modifiche della terapia

Raccomandazione 2

- C** A una donna con epilessia che desideri programmare una gravidanza è **indicato** che siano fornite informazioni circa:
- la percentuale del rischio della trasmissione genetica della propria malattia
 - il rischio teratogeno dei farmaci assunti
 - il tipo e la sensibilità degli esami consigliati per la diagnosi precoce di malformazioni fetali
 - la gestione dell'epilessia durante lo svolgimento della gravidanza, il parto e il puerperio

Raccomandazione 3

- C** In una paziente con epilessia in trattamento con FAE è **indicato** pianificare la gravidanza in modo da:
- sospendere eventualmente la terapia qualora l'epilessia sia considerata guarita oppure le crisi siano tali da non mettere a rischio la madre o la prosecuzione della gravidanza
 - sostituire i farmaci fino ad allora assunti, se a più alto rischio teratogeno come il valproato, con altri per i quali vi siano relative sicurezze d'impiego nel primo trimestre (periodo dell'organogenesi)
 - ridurre il numero dei farmaci utilizzati e cercare di attuare una monoterapia

Raccomandazione 4

- A** In prospettiva di una gravidanza è **indicato** che una donna con epilessia assuma da 0.4 a 5 mg/die di acido folico per bocca allo scopo di prevenire la spina bifida

Raccomandazione 5

- C** Nella maggior parte delle pazienti in trattamento con il valproato e intenzionate a intraprendere una gravidanza il *panel* d'esperti di queste linee guida **considera indicate**, come possibili alternative, fenobarbital e lamotrigina. Va considerato, tuttavia, che entrambi i farmaci proposti possono interagire con gli steroidi sessuali e il loro uso in gravidanza e durante l'allattamento necessita di attenzione

Sintesi 2

Le variazioni e le sostituzioni della terapia antiepilettica andrebbero completate, se possibile, almeno 6 mesi prima del concepimento

Raccomandazione 6

- C** In una paziente in trattamento con FAE, è indicato durante la gravidanza:
- continuare l'assunzione di folati almeno per tutto il primo trimestre
 - non modificare la terapia in corso con il solo presupposto di modificare il rischio teratogenico
 - effettuare controlli clinici-strumentali mirati a rilevare le forme più gravi di malformazioni associate all'uso di antiepilettici (ecografia di secondo livello alla 14-20 settimana di gestazione, dosaggio ematico dell'alfa-fetoproteina alla 14-16 settimana di gestazione e, se appropriato, amniocentesi per dosaggio alfa-fetoproteina)

- frazionare la posologia giornaliera dei farmaci in diverse assunzioni nell'arco delle 24 ore, per ridurre i picchi plasmatici che si ipotizzano correlati alla frazione di assorbimento transplacentare
- somministrare 10 mg/die di vitamina K alle gestanti che assumano FAE induttori nell'ultimo mese di gravidanza per prevenire rischi emorragici nel neonato
- somministrare alle gestanti che assumano FAE induttori 48 mg di beclometasone se sussiste rischio di una nascita prematura come prevenzione della sindrome da distress respiratorio neonatale

Sintesi 3

La presenza di sola epilessia non deve essere considerata una controindicazione all'espletamento del parto per vie naturali

Raccomandazione 7

- C** Il ricorso al parto cesareo **è indicato solo** in caso di un aggravamento delle crisi a termine di gravidanza tale da essere considerato un rischio fetale o quando tale modalità di espletamento del parto sia suggerita da altra malattia o condizione morbosa associata di cui l'epilessia potrebbe essere un sintomo

Sintesi 4

Non esistono controindicazioni dovute all'epilessia per il ricorso all'anestesia spinale in caso di parto cesareo

Sintesi 5

L'assunzione di FAE non deve essere considerata una controindicazione all'allattamento. Lo diventa solo se compaiono o vi sia un rischio reale di eventi avversi nel neonato

Raccomandazione 8

- C** **E' indicato** che le pazienti con epilessia sensibili alla privazione di sonno evitino la "poppata" notturna, suggerendo possibili alternative come l'allattamento condotto da altre persone con latte materno, estratto e conservato, o latte artificiale

Raccomandazione 9

- C** Durante la gravidanza **è indicato** controllare i livelli plasmatici di lamotrigina, se la madre assume un'alta dose del farmaco, data la modifica importante della sua *clearance* tra la gravidanza e il puerperio

Sintesi 6

La menopausa è un fattore di rischio per osteoporosi e osteomalacia ed è stato segnalato un maggiore rischio di questi disturbi nelle donne con epilessia che assumono FAE. L'uso del cerotto di estrogeni è sconsigliato alle donne con epilessia poiché potrebbe facilitare l'insorgenza di crisi

Raccomandazione 10

- C** Nelle donne in menopausa che assumono FAE in modo cronico è **indicato** accertare lo “stato di salute delle ossa” e trattare questa condizione modificando la terapia antiepilettica, consigliando una dieta ricca di calcio e, quando opportuno, con un supplemento di vitamina D e bifosfonati

Problemi medici e anestesiolgici in pazienti con epilessia

Sintesi 1

I pazienti con epilessia hanno più frequentemente della popolazione generale problemi medici e chirurgici. Per la gestione dello stato di salute di queste persone devono essere considerati congiuntamente sia gli aspetti legati all'epilessia e al suo trattamento, sia la modalità di esecuzione delle diverse procedure mediche e anestesiolgiche

Raccomandazione 1

- C** Nei pazienti con epilessia e comorbidità è indicata la scelta del trattamento farmacologico più opportuno per il quale vanno considerati:
- l'efficacia dei FAE sul tipo specifico di crisi
 - le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tutti i farmaci assunti
 - le caratteristiche della malattia associata che può condizionare l'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo dei farmaci
 - la tollerabilità e la sicurezza dei singoli farmaci e dell'associazione proposta nella specifica situazione

Raccomandazione 2

- C** Nei pazienti con epilessia in cui è necessario un intervento chirurgico sono indicate attenzioni specifiche alla conduzione dell'anestesia e all'assistenza nel post operatorio (risveglio, continuazione della terapia eccetera)

Disturbi psichiatrici ed epilessia

Sintesi 1

La prevalenza dei disturbi psichiatrici è maggiore nei pazienti con epilessia rispetto alla popolazione generale. In particolare i disturbi depressivi sono più frequenti nei soggetti con epilessia e gli episodi di depressione maggiore, insieme alle terapie a essa correlate, sono un fattore di rischio per la comparsa di crisi epilettiche

Raccomandazione 1

- C** Nei pazienti con epilessia **è indicato** verificare l'eventuale presenza di una comorbidità psichiatrica anche allo scopo di scegliere, tra le possibili opzioni terapeutiche, quella più appropriata sia per l'epilessia sia per il disturbo psichico

Raccomandazione 2

- C** Nei disturbi di personalità, nei disturbi d'ansia e nel disagio in età evolutiva **è indicata** la psicoterapia e l'intervento sulla rete familiare e sociale. Negli altri disturbi psichici queste tecniche possono affiancare la terapia farmacologia

Sintesi 2

L'assunzione di molti farmaci psicotropi si può associare a crisi epilettiche ma, anche se vi sono probabilmente importanti differenze, non vi sono controindicazioni assolute all'utilizzo dei principali farmaci psicotropi in questi pazienti

Raccomandazione 3

- C** Nei pazienti con epilessia in cui è necessaria la somministrazione di farmaci psicotropi **è indicato**:
- scegliere i farmaci che hanno meno interferenze farmacocinetiche con i FAE
 - escludere i farmaci che più frequentemente sono stati associati a rischio di crisi
 - evitare una titolazione rapida dei farmaci a maggior rischio di convulsioni utilizzando la dose minima efficace

Sintesi 3

La diagnosi di crisi psicogene può essere difficile e richiedere, in taluni casi, la registrazione contemporanea dell'EEG o della video-EEG durante la crisi. Nei casi sospetti può essere consigliato ai familiari di riprendere il comportamento del paziente in video o in sequenze fotografiche

Raccomandazione 4

- C** Una volta esclusa la natura epilettica e definita la natura solo psicogena delle crisi è indicato il confronto con la diagnosi e l'astensione da ricoveri, esami, farmaci e visite non necessarie

Modelli di assistenza, problematiche sociali, lavorative e medico legali

Sintesi 1

Alcuni pazienti con epilessia hanno disabilità significative e complicazioni fisiche, neuropsicologiche e comportamentali. La conoscenza della dimensione del problema appare necessaria per la programmazione sanitaria e per contribuire ad allocare le risorse nei vari settori (farmaceutico, diagnostico, riabilitativo, sociale eccetera) che consideri i reali costi-benefici degli interventi

Sintesi 2

In Italia i servizi sanitari che si rivolgono ai pazienti con epilessia sono strutturati in modo vario e prevedono, in genere, la presenza di medici esperti in questa malattia, neurologi dell'adulto o dell'età evolutiva, che lavorano in ambulatori dedicati, oppure la cooperazione integrata tra i medici esperti e altri professionisti come gli psicologi, i tecnici di neurofisiopatologia, gli infermieri professionali e altre figure che operano in centri per la diagnosi e terapia delle epilessie. Questa seconda modalità di assistenza ha lo scopo di fornire una risposta comprensiva alle diverse esigenze e sembrerebbe essere la più vantaggiosa per i pazienti. Non sono state trovate prove, tuttavia, riguardo ai reali vantaggi di una modalità d'assistenza rispetto a un'altra. E' auspicabile che i centri si organizzino in una rete che abbia lo scopo di fornire un'assistenza qualificata e uniforme, sforzandosi di garantire le "migliori" prestazioni disponibili all'interno della stessa rete o, se non possibile, al di fuori di essa. In questa organizzazione devono essere coinvolti i medici della medicina generale e i pediatri che operano sul territorio e che rappresentano all'interno del SSN la figura centrale sia per controllare una malattia cronica ad alta incidenza e gravità come l'epilessia sia per gestire i rapporti tra il paziente e la struttura specialistica di riferimento

Raccomandazione 1

- C** **E' indicata** la costituzione a livello delle varie realtà sanitarie regionali, o tra più regioni, di una rete di strutture specializzate (centri per la diagnosi e terapia delle epilessie) che abbia lo scopo di fornire una risposta comprensiva alle diverse esigenze dei pazienti con epilessia

Raccomandazione 2

- C** **E' indicato** che le modalità di gestione dei pazienti con epilessia siano conosciute da tutto il personale sanitario e che i medici della medicina generale e i pediatri che operano sul territorio abbiano un collegamento privilegiato con le strutture specialistiche di riferimento

Raccomandazione 3

- C** **E' indicato** sensibilizzare le istituzioni sanitarie a fornire le risorse per le campagne d'informazione pubblica sull'epilessia

Raccomandazione 4

- C** **E' indicato** favorire campagne d'informazione e corsi di aggiornamento per il personale sanitario, la famiglia e gli insegnanti affinché sia loro possibile sia identificare i disturbi, inclusi quelli emotivi, presentati dalle persone con epilessia sia fare riferimento a personale esperto

Raccomandazione 5

- C** **E' indicato** sensibilizzare gli organi politici a una legislazione più moderna che preveda una migliore corrispondenza tra gravità del tipo d'epilessia, limitazioni legislative e regolamenti in tema di diritto allo studio, lavoro, patente di guida e partecipazione ad attività ludiche e sportive

Appendici

Appendice 1

Crisi epilettiche

Crisi autolimitate

Crisi generalizzate

Tonico-cloniche (comprendono le varianti che iniziano con una fase clonica o mioclonica): improvvise e brusche contrazioni muscolari che determinano la caduta. Durante la contrazione tonica la respirazione s'interrompe. Vi può essere *morsus* della lingua e incontinenza. Seguono movimenti clonici. Perdita di coscienza che dura tutto questo periodo (in genere circa un minuto) cui segue una fase di confusione e sopore

Cloniche (con o senza componente tonica): convulsioni generalizzate in cui può mancare la componente tonica. Sono caratterizzate da scatti clonici ripetitivi. La fase post ictale è solitamente breve. Alcune crisi possono iniziare con una fase clonica e passare poi a una fase tonica

Assenze tipiche: brevi turbe di coscienza a inizio e fine improvvisa che durano in media 10-12 secondi. Si possono associare perdita della mimica facciale, automatismi, componenti toniche o atoniche, mioclonie e disturbi autonomici. Si riscontrano nelle epilessie con assenze del bambino e in altre epilessie generalizzate idiopatiche

Assenze atipiche: sono caratterizzate da un offuscamento più che da una perdita di coscienza, con inizio e fine graduali. Spesso si manifesta una perdita del tono posturale del tronco o della testa (oppure i muscoli della testa e del tronco s'irrigidiscono), mioclono delle palpebre e periorale, scosse della testa o degli arti e movimenti ritmici della testa. Si riscontrano nella sindrome di Lennox-Gastaut, nell'epilessia con crisi mioclono-astatiche e in altre epilessie generalizzate sintomatiche

Assenze miocloniche: la turba di coscienza è più o meno accentuata e si associa a scatti mioclonici ritmici, prevalentemente delle spalle, delle braccia e delle gambe con una contrazione tonica concomitante. Gli scatti e le contrazioni toniche possono essere asimmetriche o unilaterali e la deviazione della testa e del corpo da un lato può essere costante in alcuni pazienti. Sono caratteristiche della sindrome delle assenze miocloniche

Toniche: sensibile aumento della contrazione muscolare che dura da pochi secondi a minuti. Vi può essere una deviazione degli occhi e della testa verso un lato cui può seguire una rotazione di tutto il corpo. Il coinvolgimento dei muscoli del torace determina arresto della respirazione

Spasmi: improvvisa flessione, estensione o flesso-estensione che interessa, principalmente, i muscoli prossimali e del tronco. Vi possono essere forme limitate con smorfie facciali o movimenti della testa. Quasi costantemente si verificano in serie, che durano vari minuti, spesso al risveglio

Miocloniche: contrazioni involontarie brevi e improvvise, singole o multiple di gruppi muscolari con varia topografia (assiale, prossimale, distali). Possono causare caduta improvvisa o, più spesso, semplici scosse muscolari

Mioclonie palpebrali (con o senza assenze): scosse palpebrali spesso associate a scatto degli occhi verso l'alto e repulsione della testa (senza assenze). Questo *pattern* può essere associato a una turba di coscienza (con assenze). I pazienti hanno fotosensibilità

Mioclono negativo: interruzione di un'attività muscolare tonica per <500 ms senza prove di una precedente mioclonia. Può causare improvviso cedimento posturale dei segmenti interessati

Atoniche: improvvisa perdita o diminuzione del tono posturale non preceduta da eventi tonici o mioclonici apparenti, che dura circa 1-2 secondi e che può coinvolgere la testa, il tronco, la mandibola o la muscolatura degli arti. Se vi è perdita di coscienza questa è estremamente breve. La brusca caduta, conosciuta come *drop attack*, determina spesso ferite traumatiche soprattutto al volto. Vi possono essere attacchi minori limitati alla testa o cadute sulle ginocchia

Crisi riflesse (*) nelle sindromi epilettiche generalizzate: sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività. Le crisi tipiche di questi pazienti, in ordine di frequenza, sono: miocloniche, assenze, tonico-cloniche

Crisi focali

Sensoriali con sintomi elementari (per esempio crisi parietali e occipitali) e con sintomi esperenziali (per esempio crisi della giunzione temporo-occipitale): sono caratterizzate da sintomi soggettivi (aure) di breve durata ma che possono durare alcuni minuti. Possono essere isolate da altri segni ictali e, se così, durare più a lungo. Aure tipiche del lobo parietale comprendono sensazioni tattili, di scossa elettrica confinate o che diffondono secondo una modalità Jaksoniana. Le crisi occipitali comprendono sia fenomeni negativi (scotomi, emianopsia, amaurosi) sia, più comunemente, positivi (lampi, fosfeni). Aure uditive, olfattive, gustative sono spesso descritte in pazienti con epilessia del lobo temporale. Allucinazioni più elaborate o associate a distorsioni complesse della percezione, sintomi affettivi e mnesici, incluse sensazioni di depersonalizzazione, *déjà vu* o *jamaïs vu*, caratterizzano le aure esperenziali

Motorie con segni motori elementari clonici, crisi motorie asimmetriche (per esempio crisi motorie supplementari), automatismi tipici (per esempio crisi della parte mesiale del lobo temporale), automatismi ipercinetici, mioclono focale negativo e manifestazioni motorie inibitorie: coinvolgono la muscolatura in ogni forma. Le crisi della corteccia motoria (con o senza marcia Jaksoniana) originano dall'area rolandica controlaterale e i segmenti distali sono più spesso interessati dei prossimali. Le crisi delle aree supplementari motorie consistono in improvvise e brusche variazioni posturali, bilaterali e asimmetriche spesso associate a contraversione degli occhi e della testa e arresto del linguaggio. Gli automatismi oroalimentari e gestuali si osservano comunemente quando vi è una turba di coscienza e sono tipici delle crisi del lobo temporale ma anche delle crisi che originano da altre aree cerebrali (per esempio cingolo, corteccia orbitofrontale). Gli automatismi ipercinetici possono verificarsi in assenza di una turba di coscienza e sono considerati in relazione con focolai epilettogeni frontali

Gelastiche: attacchi di riso o sorriso in assenza di un appropriato tono affettivo. Le crisi possono essere molto brevi e associarsi a un amartoma ipotalamico o ad altre lesioni occupanti spazio in questa regione (in alcuni pazienti vi può essere pubertà precoce). In altri casi le crisi gelastiche possono avere un'origine dal lobo temporale o frontale

Emicloniche: sono crisi cloniche che interessano una delle metà del corpo

Secondariamente generalizzate: sono crisi tonico-cloniche, toniche o cloniche precedute da un'aura o da altri segni o sintomi sensitivo-motori. L'inizio focale della crisi può essere difficile da cogliere

Crisi riflesse (*) nelle sindromi epilettiche focali: sono evocate da uno specifico stimolo afferente o da un'attività

(*) Stimoli che scatenano le crisi riflesse: 1) visivi (lampi di luce – indicare il colore – *pattern*, altri); 2) pensiero; 3) musica; 4) mangiare; 5) movimento; 6) somatosensoriali; 7) propriocettivi; 8) lettura; 9) acqua calda; 10) *startle*

Crisi continue

SE generalizzati

SE generalizzato tonico-clonico, clonico, tonico (SEGC): è improbabile che una crisi generalizzata convulsiva termini spontaneamente se si protrae oltre i 5 minuti. Il perdurare della crisi o il non recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra comporta la necessità di trattare quanto prima il paziente per impedire il verificarsi di danni cerebrali successivi. Nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche lo stato epilettico convulsivo è raro. Gli SEGC sono spesso sintomatici di patologie acute

SE di assenza: sono SENC caratterizzati da compromissione del contenuto della coscienza (assenza) e da scariche generalizzate di P e PPO all'EEG. Possono essere presenti altre manifestazioni come scatti mioclonici, mioclonie delle palpebre e periorali, componenti atoniche e toniche che portano alla caduta o alla retropulsione della testa, automatismi e componenti autonome. Analogamente a come si distingue tra assenze tipiche e atipiche, lo stato di assenza si definisce tipico nelle sindromi epilettiche generalizzate idiopatiche e atipico nelle sindromi generalizzate sintomatiche o probabilmente sintomatiche. Lo stato d'assenza può essere anche sintomatico di un'anossia o di altre patologie che provocano un danno cerebrale e vi sono alcuni casi da classificare come correlati a una situazione (sospensioni di farmaci, intossicazioni, disordini elettrolitici o metabolici) e che non richiedono, per questo, una diagnosi di epilessia

SE mioclonico: è caratterizzato da mioclonie continue o in serie che possono alternarsi ad assenze. Si può verificare durante sindromi epilettiche idiopatiche (epilessia mioclonica giovanile, epilessia mioclono astatica) e sintomatiche (sindrome di Lennox Gastaut, stato mioclonico in encefalopatie non progressive). Uno SE mioclonico, in un paziente in coma o con grave compromissione della coscienza, può essere l'evoluzione di uno SEGC refrattario oppure l'espressione di una sofferenza cerebrale diffusa dovuta a ischemia/anossia, a importanti disturbi elettrolitici e metabolici, a malattie degenerative, a encefaliti o altre malattie trasmissibili (per esempio malattia di Creutzfeldt Jakob)

SE focali

Epilessia parziale continua (di Kozhevnikov): la principale caratteristica è la presenza di clonie di origine corticale, spontanee e regolari o irregolari, che interessano prevalentemente i muscoli della faccia e della mano. Possono durare ore, giorni o settimane e alcune volte possono essere aggra-

vate dai movimenti o da stimoli sensoriali. Vi sono molte e diverse cause del disturbo che includono lesioni focali o multifocali di varia origine (neoplastica, vascolare eccetera) e altre malattie sistemiche e metaboliche che interessano il cervello. La sindrome di Kozhevnikov-Rasmussen e i disturbi dello sviluppo corticale sono la causa più frequente nei bambini. L'iperglicemia non chetotica è la causa reversibile più frequente

Aura continua: è una crisi sensoriale di varia origine (parietale: somatosensoriale, occipitale: visiva, temporale laterale: uditiva eccetera) che dura più di 30 minuti

SE limbico (psicomotorio): è una crisi che trae origine dalle strutture del lobo limbico ed è caratterizzata, tipicamente, da confusione e offuscamento di coscienza, automatismi, sintomi viscerali eccetera. Per poter definire uno SE, una singola crisi deve durare più di 30 minuti oppure devono verificarsi più crisi senza recupero delle funzioni neurologiche tra una crisi e l'altra

Emiconvulsivo con emiparesi: è uno stato di male focale che caratterizza la sindrome HHE

Appendice 2

Sindromi epilettiche e condizioni correlate

Crisi neonatali familiari benigne: esordio prevalente nel secondo, terzo giorno di vita ma possibili fino al terzo mese. Crisi con ipertono, breve apnea e/o manifestazioni neurovegetative, spesso seguite da movimenti clonici simmetrici o asimmetrici. EEG intercritico nella norma o solo moderatamente alterato. Stato neurologico normale. **Eziologia:** trasmissione AD. Sono state individuate mutazioni in due canali del potassio voltaggio-dipendenti: KCNQ2 e KCNQ3. **Prognosi:** sviluppo psicomotorio nella norma. Rischio di epilessia successiva nell'11% dei casi

Encefalopatia mioclonica precoce: esordio nel periodo neonatale. Mioclono erratico, parziale o frammentario, crisi parziali motorie, spesso mioclono massivo e più tardi spasmi clonici ripetitivi. EEG con *pattern* di *suppression-burst*, più accentuato nel sonno. Compromissione neurologica grave. **Eziologia:** prevalentemente metabolica, più raramente criptogenica. **Prognosi:** infausta

Sindrome di Ohtahara: esordio precoce entro i primi 3 mesi, spesso entro i primi 10 giorni di vita. Spasmi tonici e crisi parziali, raramente mioclono massivo. EEG con *pattern* di *suppression-burst* in veglia e sonno. Spesso evoluzione in spasmi infantili e ipsaritmia. **Eziologia:** danni strutturali, soprattutto malformazioni. **Prognosi:** a lungo termine compromissione neurologica e mentale grave con epilessia intrattabile

Crisi parziali migranti dell'infanzia: esordio nei primi 6 mesi di vita. Frequentissime crisi parziali migranti che coinvolgono aree multiple indipendenti di entrambi gli emisferi con arresto dello sviluppo psicomotorio. EEG intercritico non specifico (rallentamento del ritmo di fondo con asimmetria fluttuante e P multifocali). **Eziologia:** sconosciuta. **Prognosi:** epilessia intrattabile con arresto dello sviluppo psicomotorio e grave deterioramento

Sindrome di West e sindrome degli spasmi infantili: età di esordio più frequente dai 3 ai 7 mesi di vita (con estremi dalla nascita a 5 anni). La sindrome di West è caratterizzata dalla triade sintomatologica spasmi infantili, arresto psicomotorio e ipsaritmia all'EEG. Tuttavia il tracciato ipsaritmico può non essere presente (sindrome degli spasmi infantili). Lo sviluppo psicomotorio precedente può essere normale o con deficit. Gli spasmi sono brevi, improvvisi movimenti assiali, più spesso in flessione ma anche in estensione o misti, in salve di 20-40 talora fino a 100, con frequenza di 1-10 salve al giorno. L'EEG intercritico è caratterizzato da disordinate O lente e P di alto voltaggio (ipsaritmia), estremamente variabili per sede e durata. L'ipsaritmia non è presente in tutti i soggetti, può essere atipica, presente solo nel sonno o sostituita da anomalie focali o multifocali in veglia con generalizzazione secondaria nel sonno. Il *pattern* elettroclinico dipende in parte dalla eziologia. Nel 60-90% dei casi vi è un danno cerebrale preesistente di origine pre-, peri o post natale (encefalopatia ipossico ischemica, malformazioni cerebrali eccetera). **Prognosi:** gli spasmi infantili sono una manifestazione limitata nel tempo, sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia, tuttavia 50-60% dei soggetti avranno una successiva epilessia e il 71-81% ritardo mentale di grado variabile. Sono descritti anche autismo e comportamento iperinetico. La prognosi è strettamente collegata all'eziologia

Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia: età di esordio fra 4 mesi e 3 anni. Brevi crisi miocloniche che interessano tronco e arti, provocando caduta o lieve flessione in avanti del capo, abdu-

zione ed elevazione degli arti superiori, talora rotazione dei bulbi oculari, non accompagnate da altri tipi di crisi (salvo rare CF). Le crisi sono, talora, scatenate da rumori, da stimoli tattili improvvisi o dalla SLI. Sviluppo psicomotorio nella norma. EEG intercritico: rare PO in veglia accentuate dalla sonnolenza. **Prognosi:** buona nella maggioranza dei casi se trattate all'esordio. Alcuni pazienti presenteranno ritardo cognitivo

Crisi infantili familiari benigne: esordio generalmente nel primo anno di vita. Crisi parziali, caratterizzate da arresto motorio, perdita di contatto, sguardo fisso o sguardo e capo deviato da un lato, con generalizzazione secondaria; crisi a grappolo o più raramente isolate. EEG intercritico nella norma; EEG critico scariche a origine dalle regioni parieto-occipitali. **Prognosi:** buona per le crisi, sviluppo psicomotorio nella norma; talora associazione con successiva coreo-ateosi parossistica. **Eziologia:** trasmissione AD con penetranza variabile. In alcune famiglie, con forme clinicamente simili ma con precoce inizio degli episodi dai 2 giorni ai 3 mesi (classificate come crisi neonatali-infantili familiari benigne) sono state individuate mutazioni nella subunità alfa 2 del canale voltaggio-dipendente del sodio (SCN2A)

Crisi infantili benigne (non familiari): Esordio nel primo, secondo anno di vita. Crisi parziali complesse o secondariamente generalizzate con caratteristiche cliniche simili alla forma precedente. EEG intercritico nella norma. EEG critico: scariche spesso a origine dalle regioni temporali o variabile. **Prognosi:** buona. Sviluppo cognitivo nella norma

Epilessia mioclonica severa dell'infanzia (Sindrome di Dravet): esordio nel primo anno di vita. Crisi febbrili e afebrili cloniche o tonico-cloniche generalizzate e unilaterali prolungate; in seguito crisi miocloniche spesso associate a mioclonie segmentali intercritiche, assenze atipiche e crisi parziali. Frequenti SE. Tutti i tipi di crisi sono resistenti alla terapia. Ritardo psicomotorio evidente dal secondo anno di vita. EEG intercritico: le anomalie parossistiche sono generalizzate, focali e multifocali ma possono essere assenti. Frequente fotosensibilità. **Eziologia:** sono state individuate mutazioni *de novo* nel gene della subunità alfa 1 del canale voltaggio-dipendente del sodio SCN1A in oltre il 50% dei soggetti affetti. **Prognosi:** persistenza delle crisi associata a compromissione cognitiva spesso grave, talvolta con quadro autistico

Sindrome HHE: esordio fra i 6 mesi e i 4 anni. Sia spontaneamente sia in rapporto alla terapia, compaiono convulsioni emicloniche di lunga durata in corso di febbre, seguite da emiplegia flaccida ipsilaterale, di durata variabile, che può evolvere in emiplegia spastica definitiva e da epilessia con crisi focali, generalmente a origine dal lobo temporale

Stato mioclonico in encefalopatie non progressive: insorgenza fra i 4 mesi e i 5 anni; può essere a lungo misconosciuto a causa del grave ritardo mentale e della paralisi cerebrale con sindrome distonica-iperkinetica presente nella maggior parte dei soggetti. Caratterizzato da mioclonie subcontinue, ritmiche, spesso associate ad assenze, documentate dall'EEG poligrafico (scariche di PO diffuse su un tracciato di fondo costituito da attività teta-delta con P sovrimposte)

Epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali: conosciuta anche come epilessia Rolandica. Esordio tra uno e 14 anni. Crisi focali per lo più rare, spesso isolate, ma talvolta frequenti, con sintomi sensitivo-motori facciali unilaterali, manifestazioni orofaringee, arresto del linguaggio e ipersalivazione e, in alcuni casi, secondaria generalizzazione tonico-clonica. EEG intercritico: P centro-temporali, ovvero complessi PO lenta di elevato voltaggio registrate sugli elettrodi centrali o medio-temporali, uni o bilaterali. **Prognosi:** benigna; remissione entro 2-4 anni dal-

l'esordio e prima dei 16 anni di età; evoluzione in sindromi più severe in meno dell'1% dei casi
Epilessia occipitale benigna della fanciullezza a insorgenza precoce (tipo Panayiotopoulos): esordio tra uno e 14 anni. Crisi con sintomi autonomici di vario tipo, più frequentemente vomito, spesso associati a deviazione unilaterale degli occhi e scosse unilaterali. Le crisi possono avere una durata di vari minuti e simulare un problema gastroenterico acuto. EEG intercritico: complessi PO lenta, posteriori, di ampio voltaggio. EEG critico: attività delta o teta ritmica, frammista a piccole P. **Prognosi:** benigna con remissione entro 1-2 anni dall'esordio

Epilessia occipitale della fanciullezza a insorgenza tardiva (tipo Gastaut). Esordio tra 3 e 15 anni. Crisi con allucinazioni visive elementari o amaurosi, di breve durata (da pochi secondi a 3 minuti), spesso associate a cefalea post ictale o ictale. EEG intercritico: parossismi occipitali, che possono scomparire alla fissazione. EEG critico: scomparsa dei parossismi occipitali e comparsa di ritmi rapidi o P occipitali. **Prognosi:** favorevole, remissione entro 2-4 anni dall'esordio nel 50% dei casi e buona risposta alla terapia. *Pattern* elettroclinico non patognomonico

Epilessia con assenze miocloniche: più spesso sintomatica o probabilmente sintomatica. Esordio: tra un mese e 12-13 anni. Crisi con assenze miocloniche: alterazione della coscienza solo parziale e scosse miocloniche ritmiche, per lo più delle spalle e braccia con contrazione tonica debole concomitante, più volte al giorno, molto sensibile alla iperventilazione. EEG intercritico: normale o con brevi sequenze di PO generalizzate, focali o multifocali. EEG critico: sequenze di P/PO a 3 Hz, generalizzate. **Prognosi:** frequente compromissione cognitiva

Epilessia mioclonico-astatica: esordio tra 7 mesi e 6 anni. Crisi mioclonico-astatiche (scosse miocloniche simmetriche, seguite da perdita del tono muscolare), atoniche, miocloniche e assenze. Non sono presenti crisi toniche, frequente lo SENC. EEG intercritico: normale o solo attività teta ritmica nelle derivazioni parasagittali; scariche generalizzate di PO a 2-3 Hz o PPO. EEG critico: scariche di P o PPO irregolari o a 2-3 Hz. Diagnosi differenziale con la sindrome di Lennox-Gastaut e altre forme generalizzate sintomatiche e idiopatiche. **Prognosi:** estremamente variabile e imprevedibile. Possibile sia remissione a breve termine sia evoluzione in encefalopatia epilettica

Sindrome di Lennox-Gastaut: encefalopatia epilettica dell'infanzia caratterizzata da crisi intrattabili di vario tipo (per lo più toniche, atoniche e con assenze atipiche, rare le crisi miocloniche), deficit cognitivo e disturbi del comportamento, PO lente diffuse e parossismi rapidi all'EEG. Esordio tra uno e 7 anni; rappresenta, talvolta, l'evoluzione di una sindrome di West o di altra encefalopatia epilettica. Le crisi più caratteristiche sono quelle toniche (simmetriche, brevi, anche molto violente) nel sonno, ma anche in veglia con conseguenti cadute multiple; frequente lo SENC. EEG intercritico: anomalie del fondo; parossismi di ritmi rapidi e scariche di PO lente (<2,5 Hz) generalizzate. EEG critico: PO lente (<2,5 Hz) generalizzate nelle assenze; attività rapide nelle crisi toniche; P, PP, PO generalizzate o ritmi rapidi, nelle crisi atoniche; PP generalizzate, con o senza O lente e ritmi rapidi. **Eziologia:** variabile; spesso malformativa. **Prognosi:** sfavorevole, persistenza delle crisi nell'80-90% e grave compromissione cognitiva nell'85-92%

Sindrome di Landau-Kleffner (LKS): esordio per lo più prima dei 6 anni, subacuto progressivo o a gradini. Agnosia uditiva verbale o altri disturbi del linguaggio, acquisiti, con andamento fluttuante, spesso associati ad altri disturbi cognitivi e del comportamento. Diagnosi differenziale con autismo e sordità. Crisi epilettiche di vario tipo in tre quarti dei pazienti, spesso rare e ben controllate. EEG intercritico: focalità temporali posteriori di PO, facilitate dal sonno profondo. **Prognosi:**

le crisi epilettiche, non sempre presenti, e alterazioni EEG tendono a scomparire prima dei 15 anni, ma i disturbi del linguaggio e cognitivo-comportamentali, seppure migliorino alla stessa età, regrediscono completamente solo nel 10-20% dei casi

Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep (ESESS): caratterizzata da PO continue nel sonno lento all'EEG, crisi epilettiche e decadimento cognitivo. Esordio delle crisi: tra uno e 10 anni (esordio delle alterazioni EEG: tra 3 e 14 anni). Evoluzione clinica in 3 stadi: 1) rare crisi notturne motorie focali e alterazioni EEG focali; 2) entro 1-2 anni comparsa di alterazioni EEG generalizzate, comparsa di assenze atipiche, anche con componente atonica e di disturbi cognitivi e del comportamento; 3) dopo mesi-anni scomparsa delle crisi e delle alterazioni EEG, ma miglioramento cognitivo solo in alcuni casi. **Eziologia:** spesso sintomatica. Diagnosi differenziale con la sindrome di LKS e la sindrome di Lennox-Gastaut. **Prognosi:** le crisi scompaiono, anche se possono rimanere intrattabili per anni; i disturbi cognitivi migliorano, ma spesso persiste un quadro deficitario cognitivo

Epilessia con assenze del bambino: esordio tra 2 e 10 anni. Frequenti assenze tipiche (decine fino a centinaia al giorno) tipicamente scatenate dall'iperventilazione. EEG intercritico: fondo normale, a volte attività delta ritmica posteriore. EEG critico: complessi PO generalizzati, di alto voltaggio, a 3 Hz. **Eziologia:** geneticamente determinata, a trasmissione multifattoriale. **Prognosi:** buona, remissione prima dei 12 anni; meno del 10% sviluppa crisi tonico-cloniche generalizzate o continua ad avere assenze da adulto

Epilessie miocloniche progressive (EPM): gruppo di malattie rare, caratterizzate clinicamente da miocloni, crisi epilettiche, segni cerebellari e, spesso, deterioramento mentale. Si distinguono 5 tipi principali: malattia di Lafora, ceroidolipofuscinosi, patologie mitocondriali (tra cui MERRF), sialidosi, malattia di Unverricht-Lundborg. Esordio: tra prima infanzia e adolescenza (qualsiasi età per le mitocondriali). EEG intercritico: all'esordio fondo conservato con anomalie parossistiche generalizzate, nell'evoluzione deterioramento di vario grado a seconda delle forme; frequente la fotosensibilità. Presenza di PES giganti. Patognomonica la biopsia cutanea nella malattia di Lafora e la biopsia muscolare nella MERRF. **Eziologia:** malattie genetiche, per lo più a trasmissione AR, salvo rare eccezioni a trasmissione AD e le malattie mitocondriali a trasmissione materna. Nella malattia di Unverricht-Lundborg sono state individuate mutazioni nel gene che codifica la Cistatina B (EPM1), nella malattia di Lafora sono state individuate mutazioni nei geni che codificano per la Laforina (EMP2A) e per la Malina (EPM2B). Nella MERRF le mutazioni prevalenti sono costituite da una sostituzione di una base del nucleotide 8344 del gene tRNA Lys. Mutazioni geniche sono state individuate anche nelle diverse forme di ceroidolipofuscinosi e di sialidosi. **Prognosi:** variabile secondo la malattia, più severa per la malattia di Lafora, con *exitus* a 2-10 anni dall'esordio

Epilessie idiopatiche generalizzate con fenotipi variabili: comprendono 3 sindromi: epilessia giovanile con assenze, epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz), epilessia con crisi solo tonico-cloniche generalizzate.

La forma con assenze esordisce tra i 9 e i 13 anni. Le assenze tipiche si manifestano più volte al giorno; sono costanti e in una percentuale variabile possono osservarsi anche crisi tonico-cloniche e mioclonie; possibile anche lo SE di assenza. Fattori scatenanti: risveglio mentale e psicologico per le assenze; deprivazione di sonno, stress, alcool, luce, per le crisi tonico-cloniche; rara la

fotosensibilità. EEG intercritico: normale o con lievi anomalie; EEG critico: P o PPO generalizzate a 3-4 Hz. **Eziologia:** genetica, a trasmissione non definita. **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia.

La sindrome di Janz è caratterizzata da 3 tipi di crisi: scosse miocloniche al risveglio, crisi tonico-cloniche (quasi sempre sempre presenti e assenze tipiche (in un terzo dei pazienti). Esordio: 5-16 anni per le assenze; dopo 1-9 anni (in genere verso i 14-15 anni) compaiono le scosse miocloniche e dopo alcuni mesi da questo le crisi tonico-cloniche. Le crisi, soprattutto le mioclonie, si presentano principalmente il mattino a risveglio. Fattori scatenanti: deprivazione di sonno, stress, alcol, ma anche stress emotivo eccetera. EEG intercritico: scariche generalizzate di P/PPO irregolari a 3-6 Hz; frequente la fotosensibilità. EEG critico: nelle mioclonie, *burst* di P multiple generalizzate; nelle assenze P o PP che precedono o si inseriscono su O lente, di ampiezza variabile, a frequenza irregolare tra 2 e 10 Hz. **Eziologia:** trasmissione genetica complessa. In una famiglia con trasmissione AD è stata individuata una mutazione nel gene codificante la subunità alfa 1 del recettore A del GABA e in alcune famiglie messicane è stata individuata una mutazione del gene EFHC1 che appare coinvolto nella apoptosi neuronale. Va segnalato, inoltre, che in 3 famiglie tedesche con presenza nella famiglie di diversi fenotipi di epilessia generalizzata idiopatica (epilessia con assenze dell'infanzia, con assenze giovanili, miocloniche giovanili e con crisi tonico-cloniche) sono state individuate mutazioni del canale voltaggio dipendente del Cloro (CLCN2). **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione della stessa. L'epilessia con crisi tonico-cloniche al risveglio esordisce tra i 6 e 17 anni. Crisi tonico-cloniche scatenate da deprivazione di sonno, stress e alcol. EEG intercritico: spesso presenta scariche generalizzate di P/PPO. **Prognosi:** le crisi sono ben controllate dalla terapia, ma tendono a ripresentarsi alla sospensione della stessa

Epilessie riflesse: comprendono l'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale, altre epilessie visive sensibili, l'epilessia primaria da lettura e l'epilessia da trasalimento. Sono sindromi in cui le crisi epilettiche sono precipitate da stimoli sensitivi. Le varie sindromi sono definite, anche, dallo stimolo scatenante specifico e dalla risposta elettro-clinica.

L'epilessia idiopatica fotosensibile del lobo occipitale esordisce tra i 15 mesi e i 19 anni. Le crisi sono indotte da videogiochi o dalla televisione o altri stimoli luminosi e sono caratterizzate da allucinazioni visive circolari multicolori, spesso associate a cecità, della durata di alcuni minuti; talvolta si prolungano con sintomi autonomici e secondaria generalizzazione. Possibili anche crisi spontanee o altri tipi di crisi. EEG intercritico: scariche di P o PP confinate alle regioni occipitali, oppure P/PPO generalizzate con predominanza occipitale, indotte dalla SLI; possibili anche P occipitali spontanee. EEG critico: scariche a partenza occipitale, che diffondono alle regioni temporali. **Eziologia:** idiopatica. **Prognosi:** estremamente variabile; fondamentale è evitare i fattori scatenanti.

L'epilessia primaria della lettura ha un esordio: tra i 12 e i 15 anni. Le crisi sono caratterizzate da brevi scosse miocloniche, per lo più ristrette ai muscoli masticatori e periorali, che insorgono da alcuni minuti a qualche ora dopo una lettura (in silenzio o ad alta voce). Raramente, nel caso in cui il paziente non interrompa la lettura, le mioclonie possono diffondere al tronco e agli arti fino a dare una crisi tonico-clonica. In alcuni pazienti possono essere scatenate da altre attività legate al linguaggio (parlare, scrivere, leggere la musica, masticare). EEG intercritico: solitamente nor-

male. EEG critico: breve scarica di O aguzze bilaterali, con prevalenza nelle regioni temporo-parietali di sinistra. **Prognosi:** favorevole. **Eziologia:** probabilmente geneticamente determinata.

L'epilessia da trasalimento esordisce tra 1 e 16 anni. Le crisi sono provocate da stimoli improvvisi e inaspettati, per lo più sonori; la risposta è di breve durata (fino a 30 secondi) e consiste in contrazioni muscolari toniche (più raramente atoniche o miocloniche) assiali, che producono spesso cadute, anche traumatiche. Diagnosi differenziale con la *startle disease*. Molti pazienti hanno segni neurologici e deficit cognitivo, spesso è presente emiplegia infantile. EEG intercritico: anomalie focali o diffuse. EEG critico: iniziale scarica al vertice, seguita da un appiattimento o attività ritmica di basso voltaggio a circa 10 Hz. **Prognosi:** le crisi tendono a persistere. **Eziologia:** varie patologie cerebrali localizzate o diffuse, tipicamente occorse nei primi due anni di vita; comune nella sindrome di Down

Epilessia notturna del lobo frontale: esordio da 2 mesi a 56 anni, ma per lo più tra i 7 e i 12 anni. *Clusters* di crisi notturne motorie, con caratteristiche ipercinetiche/distoniche o toniche; talvolta con deambulazione o manifestazioni di paura. Fattori scatenanti stress e alcol; ampia variabilità clinica inter e intra familiare. Diagnosi differenziale con parosonnie, *pavor nocturnus*, disturbi psichiatrici e distonie parossistiche. EEG critico e intercritico spesso nella norma. **Prognosi:** persistenza delle crisi, anche se con andamento variabile. **Eziologia:** spesso a trasmissione AD a penetranza variabile, con eterogeneità genetica. Sono state individuate mutazioni della subunità alfa 4, alfa 2 e beta 2 del recettore nicotinico dell'acetilcolina (CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2)

Epilessie familiari del lobo temporale: esordio nella seconda decade, età giovanile e adulta. Crisi parziali semplici o complesse (con sintomatologia esperienziale, autonoma e somatosensoriale). EEG intercritico: normale o, più raramente, con O lente o complessi PO temporali uni-laterali. La RM è di solito normale; raramente mostra atrofia ippocampale (familiare). Diagnosi differenziale con l'epilessia limbica con sclerosi ippocampale. **Prognosi:** per lo più buona con risposta alla terapia. **Eziologia:** malattia genetica a trasmissione AD a penetranza incompleta. Si differenziano due forme: la forma laterale e la forma mesiale. Nella forma laterale, le cui crisi sono di tipo uditivo e talora afasico, sono state individuate mutazioni del gene Epitempina (LG11) che codifica per una proteina ricca di leucina inattivata nei tumori gliali. Nessuna mutazione genica è stata individuata nella forma mesiale

Epilessie generalizzate con crisi febbrili plus. E' una sindrome caratterizzata dalla presenza nella stessa famiglia di crisi febbrili che persistono oltre i 6 anni e si associano a crisi afebrili (crisi febbrili *plus*) e a diverse forme di epilessie generalizzate idiopatiche, ma talvolta anche a encefalopatie epilettiche e talora epilessie focali. **Eziologia:** trasmissione AD a penetranza variabile. Sono state individuate mutazioni in diversi canali voltaggio dipendenti del sodio (SCN1A, SCN1B e SCN2A) e nella subunità gamma 2 del recettore GABA.A (GABRG2)

Epilessia focale familiare con foci variabili: età di esordio tra i primi mesi e dopo i 40 anni (media 13). Crisi focali a differente localizzazione (temporale, frontale, centroparietale, occipitale) nei membri della stessa famiglia, spesso notturne. EEG intercritico: focalità variabili per localizzazione da un individuo a un altro, ma costante nel tempo per ogni soggetto. Sono stati osservati anche individui asintomatici, ma con *focus* all'EEG, all'interno della famiglia. **Prognosi:** buona, crisi ben controllate dalla terapia. **Eziologia:** malattia AD con penetranza variabile

Epilessie focali sintomatiche (o probabilmente sintomatiche): comprendono le epilessie limbiche (epi-

lessia mesiale del lobo temporale con sclerosi ippocampale e l'epilessia mesiale del lobo temporale definita da eziologie specifiche), altri tipi definiti da topografia ed eziologia e le epilessie neocorticali inclusa la sindrome di Rasmussen.

L'epilessia temporale con sclerosi mesiale esordisce nella tarda infanzia, adolescenza. Crisi febbrili e crisi focali semplici precedono spesso le crisi parziali complesse (aura epigastrica, paura, automatismi oroalimentari, ma anche automatismi gestuali, sintomi esperienziali e autonomici). EEG intercritico: normale nei due terzi dei casi. EEG critico: attività lenta ritmica (4-7 Hz) sulla regione temporale corrispondente. **Prognosi:** variabile, in alcuni casi la risposta farmacologica è soddisfacente; i casi farmacoresistenti sono da considerare potenziali candidati chirurgici. **Eziologia:** sclerosi ippocampale unilaterale (ipocellularità e gliosi) all'istologia, riscontrabile con opportune sequenze di RM. La lesione ippocampale è raramente bilaterale. La forma senza sclerosi mesiale non è distinguibile dalla precedente clinicamente o elettrograficamente. Per entrambe le forme diagnosi differenziale con la RM encefalo (sensibilità circa il 90%) include: neoplasie benigne e maligne, cicatrici vascolari, malformazioni, lesioni infettive o di altra natura.

La sindrome di Rasmussen è molto rara. Esordisce tra uno e 10 anni, raramente nell'adolescenza o in età adulta, con crisi focali motorie. Seguono epilessia parziale continua, crisi focali polimorfe, crisi tonico-cloniche di un emi-lato o generalizzate ed emiplegia, inizialmente postcritica e poi permanente. Il decorso è progressivo con: aumento nella frequenza delle crisi, comparsa di deficit mentali e neurologici lateralizzati permanenti e progressivi; scarsa risposta alla terapia farmacologica; l'emisferectomia o l'emisferotomia può essere l'unica terapia efficace. Nessun esame strumentale o di laboratorio risulta patognomonico; la diagnosi è possibile sulla base del decorso clinico e dei dati strumentali nel loro insieme. EEG intercritico: graduale comparsa di O delta polimorfe di ampio voltaggio, inizialmente dal lato affetto e poi bilateralmente con predominanza emisferica; costanti P o PO intercritiche. EEG critico: variabile, spesso multifocale, a volte senza modificazioni. RM: emiatrofia progressiva, a inizio per lo più dalla regione temporo-insulare. **Eziologia:** sconosciuta; probabile encefalite cronica di possibile natura autoimmune

Condizioni con crisi epilettiche che non richiedono una diagnosi di epilessia: comprendono le crisi neonatali benigne (non familiari), le crisi febbrili, le crisi riflesse, le crisi da abuso di alcol, le crisi indotte da farmaci o da altre sostanze chimiche, le crisi subitane e precoci post traumatiche, le crisi isolate o gruppi isolati di crisi e le crisi raramente ripetute (oligoepilessia).

Le crisi neonatali benigne esordiscono tra uno e 7 giorni di vita (per lo più 4-5). EEG: *pattern* teta puntuto, alternante. EEG critico: P o O lente ritmiche, per lo più nelle regioni rolandiche, unilaterali o generalizzate. **Prognosi eccellente:** non ricorrenza delle crisi e normale sviluppo; talvolta deficit minori della sfera cognitiva. **Eziologia:** sconosciuta ma probabilmente ambientale.

Le crisi febbrili esordiscono tra: 6 mesi e 5 anni. Crisi generalizzate, per lo più cloniche, ma anche toniche o con ipotonia, raramente unilaterali o a insorgenza focale, scatenate dalla febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), in assenza di infezioni o altre cause neurologiche; legate all'età. Le crisi sono distinte in: febbrili semplici (cloniche generalizzate, di durata <15 minuti, senza ricorrenza entro 24 ore o nello stesso episodio febbrile) e febbrili complesse (durata >15 minuti o ricorrenza nelle 24 ore o caratteristiche focali o lateralizzate). **Eziologia:** trasmissione genetica complessa. Prevalenza intorno al 2-4%. Alta familiarità con rischio nei fratelli e nei figli di un affetto di oltre 3 volte rispetto alla popolazione generale. **Prognosi:** rischio di sviluppare crisi afebrili e epilessia di 6 volte maggio-

re rispetto alla popolazione generale; sviluppo psicomotorio nella norma.

Le crisi riflesse sono crisi che sono obiettivamente e consistentemente dimostrate essere scatenate da uno stimolo afferente specifico (elementare, come flash luminoso, *startle*, tono, oppure strutturato) o da un'attività del paziente (semplice, come un movimento, oppure elaborato come un'attività cognitiva, per esempio leggere o giocare a scacchi). Possono avere un'eziologia idiopatica, sintomatica o probabilmente sintomatica.

Le crisi acute sono causate da una condizione morbosa che determina un danno strutturale o metabolico encefalico. Il trattamento non è necessario se le crisi rimangono isolate. Anche per le crisi da sospensione di alcol non è necessario un trattamento continuativo con antiepilettici.

Alcuni soggetti possono presentare in modo isolato una crisi o anche uno SE. Altri possono avere, a prescindere dal trattamento, solo poche crisi nell'arco della vita. Anche in questi casi il trattamento profilattico può non essere indicato.

Appendice 3

Malattie spesso associate a crisi e sindromi epilettiche

Epilessie miocloniche progressive (EPM):

- ceroido lipofuscinosi
- sialidosi
- malattia di Lafora
- malattia di Unverricht-Lundborg
- distrofia neuroassonale
- MERF
- atrofia dentatorubropallidoluisiana
- altre

Disturbi neurocutanei:

- complesso della sclerosi tuberosa
- neurofibromatosi
- ipomelanosi di Ito
- sindrome del nevo epidermico
- sindrome di Sturge-Weber

Malformazioni dovute ad anomalie dello sviluppo corticale:

- lissencefalia isolata
- sindrome di Miller-Dieker
- lissencefalia *X-linked*
- eterotopia subcorticale a banda
- eterotopia nodulare periventricolare
- eterotopia focale
- emimegalencefalia
- sindrome bilaterale perisilviana
- polimicrogiria unilaterale o bilaterale
- schizencefalia
- displasia corticale focale o multilobare
- microdisgenesia

Altre malformazioni cerebrali:

- sindrome di Aicardi
- sindrome PEHO
- sindrome acrocallosa
- altre

Tumori:

- DNET
- gangliocitoma
- ganglioglioma
- angioma cavernoso
- astrocitoma
- amartoma ipotalamico (con crisi gelastiche)
- altri

Anomalie cromosomiche:

- monosomia parziale 4P o sindrome di Wolf-Hirshhorn
- trisomia 12 p
- sindrome da inversione duplicazione 15
- cromosoma 20 ad anello
- sindrome di Angelman
- altre

Malattie monogeniche mendeliane con meccanismi patogenetici complessi:

- sindrome del cromosoma X fragile
- sindrome di Rett
- altre

Malattie metaboliche ereditarie:

- iperglicinemia non chetotica
- acidemia p-glicerica
- acidemia propionica
- deficienza di solfito-ossidasi
- deficienza di fruttosio 1-6 difosfatasi
- altre acidurie organiche
- deficienza di piridossina
- aminoacidopatie (fenilchetonuria, urine a sciroppo d'acero eccetera)
- disordini del ciclo dell'urea
- disordini del metabolismo di carboidrati
- disordini del metabolismo della biotina
- disordini del metabolismo dell'acido folico e della B12
- deficienza della proteina di trasporto del glucosio
- malattia di Menkes
- disordini da accumulo di glicogeno
- malattia di Krabbe
- deficienza di fumarasi
- disordini dei perossisomi
- sindrome di San Filippo

- malattie mitocondriali (deficienza della piruvato deidrogenasi, difetti della catena respiratoria, MELAS)

Encefalopatie non progressive dovute a lesioni cerebrali ischemiche, anossiche o infettive occorse in epoca prenatale o perinatale:

- porencefalia
- leucomalacia periventricolare
- microcefalia
- calcificazioni e altre lesioni dovute a toxoplasmosi, MCV, HIV eccetera

Infezioni postatali:

- cisticercosi
- encefalite da *Herpes*
- meningite batterica
- altre

Altri fattori postatali:

- trauma cranico
- abuso di alcol e droghe
- *stroke*
- altre

Miscellanea:

- malattia celiaca (epilessia con calcificazioni occipitali e malattia celiaca)
- sindrome dell'epilessia del nord
- sindrome di Coffin-Lowry
- malattia di Alzheimer
- malattia di Huntington
- malattia di Alper

Appendice 4

Disturbi in diagnosi differenziale con le crisi epilettiche

Fenomeni normali: possono non essere correlate a patologie sensazioni somatosensoriali, visive, uditive, olfattive, gustative, autonome, addominali o psichiche (*déjà vu e jamais vu*) anche se ricorrenti e stereotipate

Sincopi: una sincope può essere associata a scosse cloniche, revulsione oculare e brevi automatismi. Una crisi epilettica può essere caratterizzata da sintomi autonomi e sincopali

Spasmo affettivo (spasmo cianotico): in bambini con esordio tra i 6 e 18 mesi. In seguito a un evento spiacevole di diversa natura si osserva pianto con interruzione della respirazione in inspirazione, apnea, cianosi labbra e volto. E' possibile perdita di coscienza e ipotonia, raramente seguite da ipertono generalizzato o qualche clonia. Dura meno di un minuto con risoluzione spontanea

Spasmo pallido (sincope riflessa vaso vagale): in seguito a traumi di lieve entità, soprattutto della testa, non preceduto da pianto, caratterizzato da pallore intenso, sudorazione fredda e perdita di coscienza, talora seguiti da ipertono, con opistotono o breve crisi clonica. Più frequente fra i 12 e i 18 mesi di vita, durante l'acquisizione della marcia

Attacchi di panico: paura, parestesie, sintomi di depersonalizzazione e psicosensoriali si possono verificare in situazioni che inducono ansia ma anche senza apparente causa scatenante

Crisi psicogene: una crisi psicogena può imitare una crisi epilettica. Alcuni comportamenti bizzarri possono essere causati da crisi epilettiche

Ipoglicemia: si può verificare in pazienti diabetici per utilizzo sbagliato dei farmaci o in alcolisti dopo un'abbondante bevuta. Caratteristiche: confusione, sonnolenza, sudorazione, tremore e, più di rado, crisi epilettiche

Attacchi ischemici transitori (TIA): in alcuni pazienti anziani può essere difficile distinguere un TIA da alcune crisi focali somatosensoriali

Disturbi parossistici del movimento: sono rari; si manifestano con improvvisi attacchi distonici o coreoatetosici, più frequentemente indotti da movimenti e devono essere distinti dalle crisi focali motorie

Spasmi tonici in altre malattie neurologiche: contrazioni muscolari, intense che durano alcuni minuti si possono osservare in pazienti in coma, con sclerosi multipla, malattia di Parkinson, parkinsonismi eccetera

Tic: tic multipli possono essere confusi con mioclonie. Nella sindrome di Gilles de La Tourette, è presente un comportamento compulsivo che si associa a vocalizzazione

Iperexplexia: malattia ereditaria con risposta esagerata a stimoli tattili, uditivi, visivi. Gli attacchi possono determinare perdita di tono. Nella prima infanzia predominano ipertono e apnee

Drop attack: caduta senza perdita di coscienza che si osserva durante l'età adulta. Le crisi epilettiche atoniche si verificano, essenzialmente, nei bambini e nei giovani adulti che hanno anche altri tipi di crisi

Emicrania: una marcia che dura meno di un minuto suggerisce una crisi epilettica, molti minuti un'aura emicranica. Alcune crisi occipitali che si manifestano con allucinazioni visive elementari,

amaurosi, vomito e cefalea da sole o in combinazione devono essere distinte dall'emicrania con aura o dall'emicrania basilare

Amnesia globale transitoria: si osserva in età adulta ed è caratterizzata da un'amnesia che dura da 30 minuti ad alcune ore

Mioclonie ipniche: si verificano all'addormentamento

Mioclono neonatale benigno: clonie erratiche sincrone o asincrone mono o bilaterali. Scompaiono generalmente entro il secondo, terzo mese di età

Paralisi del sonno: associati a spavento si verificano al risveglio o all'addormentamento. Sono tipiche della narcolessia

Movimenti periodici delle gambe durante il sonno: si possono osservare in pazienti anziani. Sono caratterizzati da brevi flessioni delle gambe che durano pochi secondi, con brevi intervalli in *cluster* di molti minuti

Pavor nocturnus: è tipico nei bambini. Avviene più spesso nel primo terzo della notte, durante il sonno lento. È caratterizzato da risveglio improvviso, espressione terrorizzata, confusione e disorientamento, resistenza ai tentativi di contatto, accompagnati da sintomi di attivazione del sistema nervoso autonomo. Amnesia dell'evento

Disturbi comportamentali del sonno REM: nell'età adulta e nell'anziano. È una parasonnia della fase REM caratterizzata da attività motorie di lotta, auto ed eteroaggressive durante la fase REM. È come se il paziente agisse in un sogno. Vi è amnesia dell'evento

Sonnambulismo: è una parasonnia della fase non REM più frequente nel bambino. Il soggetto sembra svegliarsi e compie attività semiautomatiche, quali mangiare, aprire le porte, vestirsi, cercare. Vi è amnesia dell'evento

Mioclono benigno della prima infanzia: flessione del capo e degli arti superiori in salve, tipico della prima infanzia, a risoluzione spontanea

Attacco di brivido (*shuddering*): durante la veglia tremori ritmici frequenti, di bassa ampiezza della testa, braccia e tronco, più raramente delle gambe (simili a brividi). Nella prima infanzia

Spasmo nutans: scuotimento della testa, torcicollo e nistagmo (anche monoculare). Esordio alla fine del primo anno di vita, remissione spontanea a 2-3 anni

Sindrome di Sandifer: episodi di estensione assiale e torsione laterale del capo, in vicinanza dei pasti, legati a reflusso gastro-esofageo. Tipico dell'infanzia

Torcicollo parossistico: inclinazione della testa spesso di breve durata, a risoluzione spontanea, preceduta da pianto, vomito, agitazione e pallore. Tipico della prima infanzia

Vertigine parossistica benigna: episodi ricorrenti non provocati di vertigine e perdita di equilibrio, nistagmo, vomito, pallore, sudorazione. Inizio nei primi 5 anni, scomparsa entro i 10 anni

Comportamenti autostimolatori, inclusa la masturbazione parossistica: adduzione delle cosce, irrigidimento, rossore, sguardo vuoto, talora contrazione ritmica degli arti e del tronco. Più frequente nelle bambine, se poste in contatto con uno stimolo inguinale casuale (tipicamente la cintura di contenimento del passeggino o del seggiolone)

Sindrome di Munchausen by proxy: crisi riferite come epilettiche e testimoniate solo da un genitore, più frequentemente dalla madre. È un disturbo psichico del genitore che fabbrica sintomi nel figlio o causa una malattia che richiede ripetuti esami o ospedalizzazione

Appendice 5

Principali farmaci antiepilettici

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Carbamazepina Tegretoil ® (cp, cp CR) Disponibili prodotti generici (no cp CR)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria Crisi generalizzate tonico-cloniche (no assenze e mioclonie)	cp 200 e 400 mg; cp a rilascio prolungato (CR) 200 e 400 mg; sciroppo 2% Dose iniziale 100 mg/die mantenimento 400-1600 mg/die (minore nei bambini); BID, TID	Sonnolenza, sedazione, stanchezza, vertigini, atassia, diplopia, visione indistinta, cefalea, insonnia, aggravamento delle crisi, disturbi gastrointestinali, tremore, aumento di peso, impotenza, variazioni del comportamento e dell'umore, disturbi epatici, rash (incluso sindrome di Stevens Johnson), discrasia midollo osseo, iponatriemia, ritenzione idrica e nefrite	Ossidazione; CYP3A4. Il derivato epossido è un metabolita attivo che può contribuire agli effetti tossici. Ha un ampio numero d'interazioni sia con i FAE sia con altri farmaci. E' un induttore enzimatico. Interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Clobazam Frisium ®	Terapia d'associazione: tutte le crisi	cp rigide 10 mg Dose iniziale 10 mg/die mantenimento 10-30 mg/die o più nell'adulto; bambini tra i 3 e 12 anni circa la metà della dose; OID, BID	Sonnolenza, sedazione, vertigini, astenia, visione offuscata, irrequietezza, atassia, aggressività, disturbi del comportamento, sintomi da astinenza	Ossidazione; CYP2C19, CYP3A4. N-desmetilclobazam e 4'-idrossinorclobazam sono metaboliti attivi Stiripentolo inibisce fortemente CYP2C19 determinando un aumento delle concentrazioni di 4'-idrossinorclobazam
Clonazepam Rivotril ®	Monoterapia e terapia d'associazione: tutte le crisi	cp 0,5 e 2 mg; gtt 0,25% (1 gtt = 0,1 mg) Dose iniziale 0,25 mg/die mantenimento 0,5-4 mg/die nell'adulto e 0,5-3 mg/die nel bambino in relazione all'età; OID, BID	Sonnolenza e sedazione (comune e spesso importante), effetti cognitivi, atassia, variazioni della personalità e del comportamento, iperattività, irrequietezza motoria, aggressività, reazioni psicotiche, aggravamento delle crisi, ipersalivazione, leucopenia, sintomi d'astinenza	Riduzione e acetilazione; CYP3A4 Metabolismo accelerato da farmaci induttori

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Diazepam Diazelemus ® (f) Noan ® (f) Micronoan ® (microclist) Valium ® (f) Diastat® (gel rettale non in commercio in Italia) Disponibili prodotti generici (f)	CF, SE	f 10 mg/2ml; f 10 mg/1ml; microclist 5 mg/2,5 ml Nelle CF: 250 microg/kg ev o 500 microg/kg per via rettale Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Idrossilazione + N-demetilazione; CYP2C19 e CYP3A4. N-desmetildiazepam e oxazepam sono metaboliti attivi Sono comuni minori interazioni di modesto significato clinico
Etosuccimide Zarontin ®	Monoterapia e terapia d'associazione: crisi d'assenza	cp 250 mg; sciroppo 5% (250 mg/5ml) Dose iniziale 250 mg/die nell'adulto e 10-15 mg/kg/die nel bambino mantenimento 750-2000 mg/die nell'adulto e 20-40 mg/kg/die nel bambino	Sintomi gastrointestinali, sonnolenza, atassia, diplopia, cefalea, sedazione, disturbi del comportamento, reazioni psicotiche acute, sintomi extrapiramidali, discrasia ematica, <i>rash</i> , <i>lupus eritematosus</i> sistemico	Ossidazione; CYP3A4 I livelli di etosuccimide sono aumentati da valproato e possono essere ridotti da carbamazepina, fenitoina e fenobarbital. Non interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Felbamato Taloxa ®	Terapia d'associazione crisi generalizzate farmacoresistenti (sindrome di Lennox-Gastaut)	cp 400 e 600 mg; sciroppo (600 mg/5ml) Dose iniziale 800 mg/die nell'adulto, 15 mg/kg nel bambino mantenimento 1200-3000 BID, TID	Insufficienza epatica grave, anemia aplastica, <i>rash</i> (incluso sindrome di Stevens Johnson), insonnia, perdita di peso, disturbi gastrointestinali, stanchezza, vertigini, sonnolenza, variazioni del comportamento, atassia, disturbi del <i>visus</i> , variazioni dell'umore, reazioni psicotiche	Ossidazione (>50%) ed escrezione renale (>30%); isoforme CYP inducibili Il felbamato aumenta la concentrazione di fenobarbital, fenitoina, epossido della carbamazepina e valproato. Riduce la concentrazione di carbamazepina. Fenitoina, fenobarbital e carbamazepina riducono i livelli di felbamato. Il valproato aumenta i livelli del felbamato. Interagisce con i CO

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Fenitoina Dintoina ® Aurantin ® (f) Proaurantin ® (f di fosfenitoina non disponibili in Italia)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche (no assenze e mioclonie). Per via venosa SE	cp 100 mg; f 250 mg/5ml (uso ospedaliero) Dose iniziale 100-200 mg/die nell'adulto, 5 mg/kg/die nel bambino mantenimento 100-300 mg/die nell'adulto e 4-8 mg/die nel bambino; OID, BID Nello SE vedi protocolli specifici	Atassia, vertigini, sedazione, cefalea, discinesie, encefalopatia acuta, ipersensibilità, aggravamento delle crisi, rash (incluso sindrome di Stevens Johnson), febbre, discrasie ematiche, iperplasia gengivale, effetti cosmetici della faccia (<i>coarsed</i>), irsutismo, neuropatia periferica, osteomalacia, ipocalcemia, disfunzioni ormonali, perdita della libido, alterazioni del tessuto connettivo, pseudolinfoma, epatite, vasculite, miopatia, difetti della coagulazione, ipoplasia del midollo osseo. Per via venosa: ipotensione, blocco AV, arresto cardio-respiratorio, flebite ed edema (<i>sindrome purple glove</i>)	Ossidazione; CYP2C9 e CYP2C19. Eliminazione saturabile (dose dipendente). Alcuni metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici La fenitoina ha un grande numero d'interazioni con gli antiepilettici e con altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Fenobarbital Gardenale ® Luminale ® Luminalette ® (cp 15 mg) Disponibili prodotti generici (f)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche. Per via venosa SE	cp 50 e 100 mg; cp 15 mg; f 30 mg/1 ml, 100 mg/1 ml, 100 mg/2 ml, 200 mg/1 ml (uso ospedaliero) Dose iniziale 30-50 mg/die mantenimento 50-150 mg/die negli adulti e 3-8 mg/kg nei bambini OID, BID Nello SE vedi protocolli specifici	Sedazione, atassia, vertigini, insonnia, iperattività (bambini), variazioni dell'umore (soprattutto depressione), aggressività, alterazioni cognitive, impotenza, riduzione della libido, deficit di folati, deficit di vitamina K e D, osteomalacia, contrattura di Dupuytren, sindrome della spalla rigida, anomalie del connettivo, <i>rash</i> e altre reazioni cutanee gravi	Ossidazione + n-glucosidazione (75%) e escrezione renale (25%); CYP2C9 e CYP219. Metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici Fenobarbital ha numerose interazioni con gli antiepilettici e altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Gabapentin Neurontin ® Disponibili prodotti generici (cp)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione	cp 100, 300, 400 mg Dose iniziale 300 mg/die mantenimento 800-3600 mg/die	Sonnolenza, vertigini, aggravamento delle crisi, atassia, cefalea, tremore, diplopia, nausea, vomito, rinite, edema periferico	Escrezione renale immodificata Nessuna interazione significativa segnalata
Lamotrigina Lamictal ® (cp dispersibili) Disponibili prodotti generici (no cp dispersibili)	Monoterapia e terapia d'associazione pazienti >12 anni con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche e assenze (no mioclonie)	cp dispersibili 5, 25, 50, 100, 200 mg Dose iniziale 12,5-25 mg/die mantenimento 100-200 mg in monoterapia o in associazione a valproato 200-400 mg/die in associazione a farmaci induttori	<i>Rash</i> incluso la sindrome di Stevens Johnson (più comune in corso di terapia con valproato e con ridotta frequenza con la lenta titolazione), reazioni da ipersensibilità con coinvolgimento di più organi, discrasia ematica, tic, insonnia, cefalea, atassia, diplopia, vertigini, sonnolenza, insonnia, depressione, psicosi, tremore, aggravamento delle crisi (mioclonie)	Glucuronide coniugazione; UGT1A4. Autoinduzione I livelli di lamotrigina sono ridotti da fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e altri farmaci induttori enzimatici. I livelli di lamotrigina sono aumentati da valproato. La lamotrigina è un autoinduttore. Può ridurre lievemente i livelli di estroprogestinici dei CO ma i CO possono ridurre i livelli di lamotrigina in modo significativo
Levetiracetam Kepra ®	Terapia d'associazione in pazienti >4 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Crisi tonico-cloniche e miocloniche (sindrome di Janz)	cp 500 e 1.000 mg Dose iniziale 500 mg/die mantenimento 1.000-3.000 mg/die	Sonnolenza, astenia, vertigini, lesioni accidentali, cefalea, anoressia, diarrea, dispepsia, nausea, amnesia, atassia, diplopia, depressione, instabilità emotiva, turbe del comportamento e disturbi psichiatrici in pazienti con precedente storia, irrequietezza, insonnia, nervosismo, aggressività, psicosi, tremore, infezioni	Escrezione renale (75%) e idrolisi (25%) Nessuna interazione significativa segnalata

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Lorazepam Tavor ®	SE e crisi acute (incluso l'astinenza da alcol)	f 4 mg (uso ospedaliero) Vedi protocolli specifici per lo SE	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Glucuronide coniugazione (>70%) escrezione renale e idrolisi; UGT
Midazolam Ipnovel ®	Anestesia (utilizzato nello SE refrattario ma anche nello SE iniziale)	f 5 mg/1 ml, f 15 mg/3 ml (uso ospedaliero) Vedi protocolli specifici per lo SE	Depressione respiratoria, ipotensione, sedazione, letargia, vertigini atassia, ipotonia	Idrossilazione; CYP3A4/3A5
Oxcarbazepina Tolep ®	Monoterapia e d'associazione in pazienti >3 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cp 300 e 600 mg Dose iniziale 600 mg/die. mantenimento 900-2400 mg/die nell'adulto, dosi minori nel bambino	<i>Rash</i> e altre reazioni cutanee gravi, sonnolenza, cefalea, iponatremia acuta e cronica (specialmente nell'anziano), aumento di peso, alopecia, nausea, disturbi gastrointestinali, discrasie ematiche	Profarmaco del metabolita attivo 10-monoidrossiderivato (MHD) eliminato tramite glucuronide coniugazione (>50%) ed escrezione renale (>30%); UGT Oxcarbazepina ha meno interazioni di carbamazepina. A dosi alte interagisce con i CO (non testata a alte dosi l'interazione con gli anticoagulanti orali)
Nitrazepam Mogadon ®	Terapia d'associazione: tutte le crisi	cp 2,5 mg Dose iniziale 1,25 mg/die mantenimento 1 mg/kg/die. OID, BID	Atassia, sonnolenza, ipersalivazione, leucopenia, orticaria, reazioni paradosse (aggressività, iperattività, insonnia) e da astinenza	Riduzione e eliminazione renale
Pregabalin Lyrica ®	Terapia d'associazione in pazienti adulti con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cp 75, 150, 300 mg: dose iniziale 150 mg/die mantenimento 300-600 mg/die BID, TID	Vertigini, sonnolenza, aggravamento delle crisi, neutropenia incremento ponderale, anoressia, secchezza della bocca, ipoglicemia, variazioni dell'umore, irrequietezza, agitazione, insonnia, visione indistinta, distensione addominale, sudorazione, edema periferico	Escrezione renale immodificata Nessuna interazione significativa segnalata

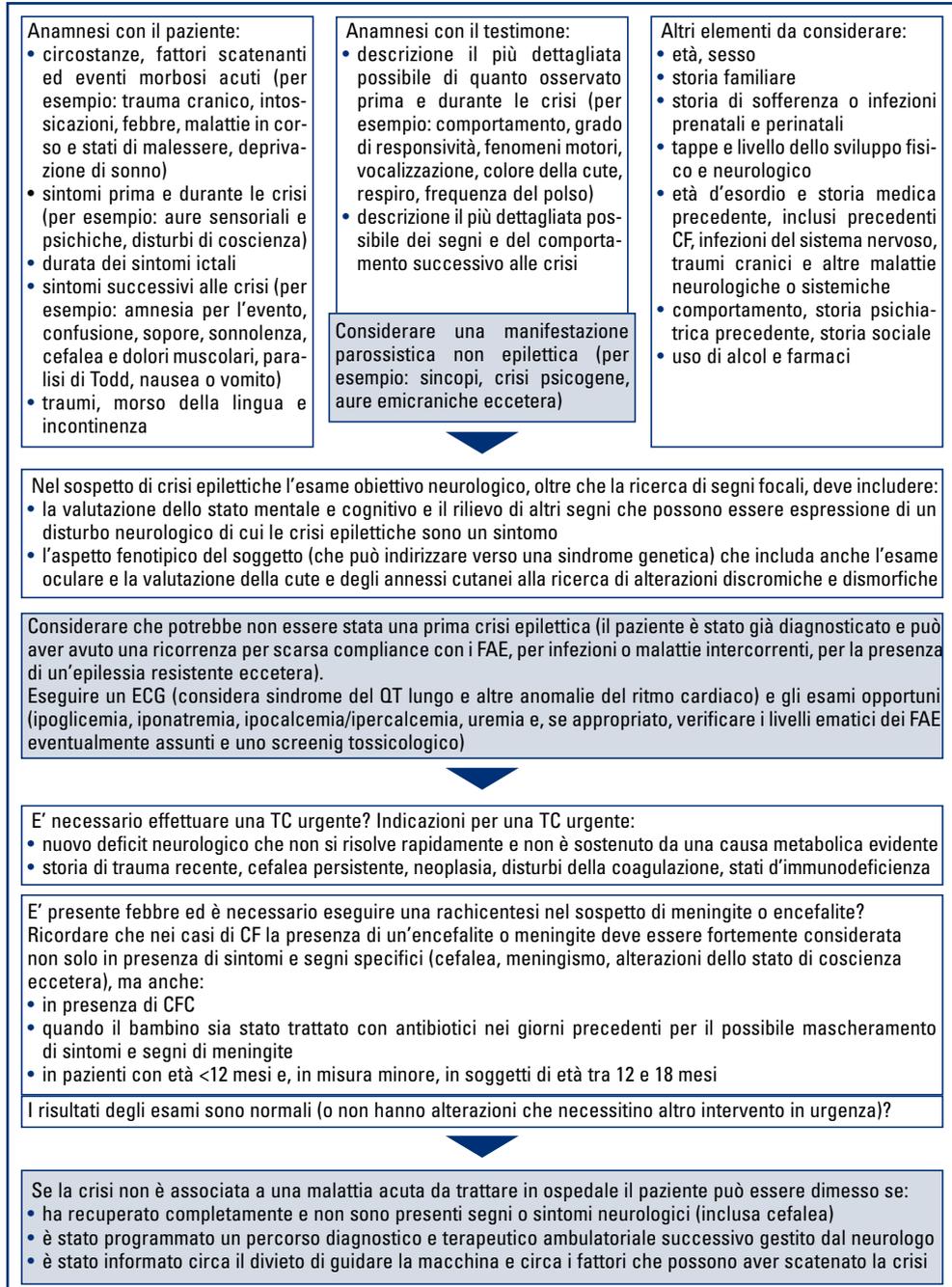
Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Primidone Mysoline ®	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione. Crisi generalizzate tonico-cloniche	cp 250 mg Dose iniziale 125 mg/die mantenimento 500-1.500 mg/die nell'adulto 250-1.000 mg/die nel bambino	Vertigini e nausea all'inizio della terapia. Altri eventi avversi come fenobarbital	Profarmaco di fenobarbital e feniletilmalonamide. Ossidazione ed escrezione renale. Metaboliti intermedi possono contribuire agli effetti tossici Il primidone ha numerose interazioni con gli antiepilettici e altri farmaci. E' un induttore enzimatico e interagisce con i CO e gli anticoagulanti orali
Propofol Diprivam ® Disponibili prodotti generici	Anestesia (utilizzato nello SE refrattario)	f 20 mg/ml (uso ospedaliero) Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, lipemia, acidosi metabolica e rabdomiolisi (bambini piccoli), movimenti involontari <i>seizure like</i>	Metabolismo epatico e glucuronide coniugazione con formazione di metaboliti non attivi escreti per via renale
Tiagabina Gabitril ®	Terapia d'associazione in pazienti >12 anni con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione	cpr 5, 10, 15 mg Dose iniziale 15 mg/die mantenimento 30-45 mg/die in associazione a induttori enzimatici; 15-30 mg/die in associazione a non induttori enzimatici; BID, TID	Vertigini, stanchezza, nervosismo, tremore, diarrea, cefalea, confusione, psicosi, sintomi simil influenzali, atassia, depressione, <i>stupor</i> , stato epilettico non convulsivo	Ossidazione; CYP3A4 I livelli di tiagabina sono diminuiti da farmaci che inducono il metabolismo epatico
Tiopental Pentotal sodium ®	Anestetico (utilizzato nello SE refrattario)	f 0,5, 1 g (uso ospedaliero) Nello SE vedi protocolli specifici	Depressione respiratoria, ipotensione, pancreatite, disturbi epatici	Bassa estrazione epatica. Metabolita attivo pentobarbitone. Eliminazione renale

Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Topiramato Topamax ®	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini con crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Crisi tonico-cloniche generalizzate	cp 25, 50, 100, 200 mg; cp contenenti granuli 15 e 25 mg Dose iniziale 25-50 mg/die negli adulti, 0,5-1 mg/die nei bambini mantenimento 200-600 mg negli adulti, 9-11 mg/die nei bambini	Vertigini, atassia, cefalea, parestesie, tremore, sonnolenza, disfunzione cognitiva, confusione, agitazione, amnesia, turbe del linguaggio, depressione, labilità emozionale, nausea, diarrea, diplopia, perdita di peso, nefrolitiasi, glaucoma, acidosi metabolica, oligoidrosi e ipertermia	Ossidazione (20-60%) ed escrezione renale (40-80%). Isoforme CYP inducibili I livelli di topiramato sono ridotti da carbamazepina, fenobarbital e fenitoina. Interagisce con i CO ad alte dosi
Valproato di sodio Depakin ® (cp, soluz, cp Chrono, f) Valproato di magnesio Depamag ® (cp)	Monoterapia e terapia d'associazione adulti e bambini: crisi generalizzate tonico-cloniche, assenze e mioclonie. Crisi focali con o senza secondaria generalizzazione. Per via venosa utilizzabile nello SE	cp enteroprotette sale di sodio 200 e 500 mg; soluzioni per bocca 20% e 10%; cp a rilascio graduale (Crhono) 300 e 500 mg; f 400 mg/4 ml (uso ospedaliero); cp gastroresistenti sale di magnesio 200 e 500 mg Dose iniziale 400-500 mg/die negli adulti, 20 mg/kg/die nel bambino mantenimento 500-2.500 mg/die nell'adulto, 20-40 mg/kg/die nel bambino Nello SE vedi protocolli specifici	Nausea, vomito, iperammoniemia, disfunzioni endocrine, tossicità epatica grave, pancreatite, sonnolenza, disturbi cognitivi, stati confusionali, aggressività, tremore, astenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplastica, perdita di capelli e alterazione della loro struttura, incremento ponderale, teratogenesi (spina bifida)	Ossidazione e glucuronide coniugazione. Ossidasi mitocondriali e UGT Il valproato ha numerose e complesse interazioni con gli antiepilettici e con altri farmaci. Non interagisce con i CO. Può aumentare i livelli ematici del warfarin e facilitare il sanguinamento interferendo direttamente con le piastrine e i processi di coagulazione

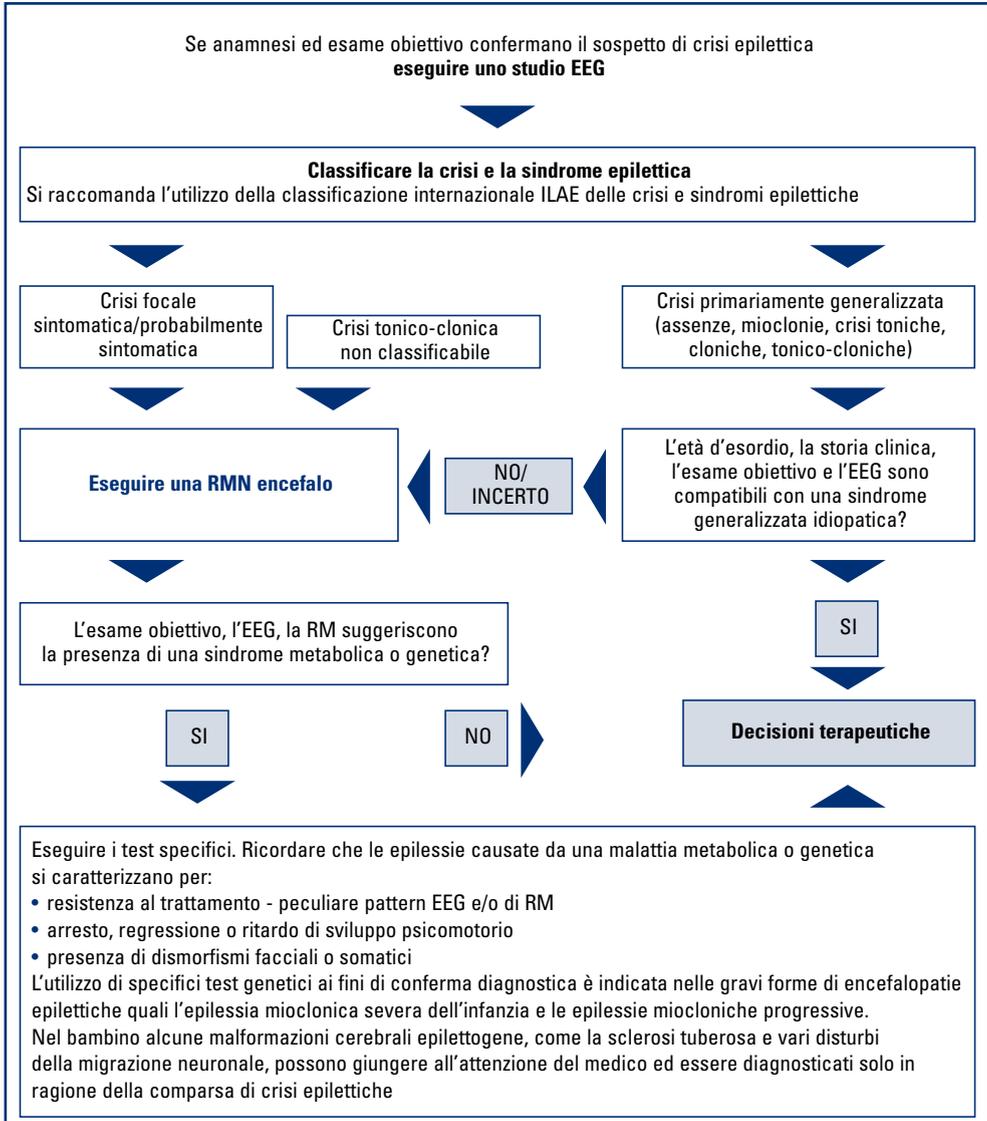
Denominazione comune internazionale e denominazione registrata ®	Indicazioni	Preparazioni e modalità d'uso	Situazioni in cui sono necessarie precauzioni d'uso ed eventi avversi comuni o importanti	Principale via di eliminazione ed enzimi coinvolti nel metabolismo. Interazioni farmacocinetiche significative
Vigabatrin Sabril ®	Terapia iniziale degli spasmi nella sindrome di West	cp 500 mg; bustine 500 mg Dose iniziale 500-1.000 mg/die mantenimento 1.000-3.000 mg/die nell'adulto	Gravi difetti concentrici del campo visivo (tossicità retinica), sedazione, vertigini, cefalea, atassia, parestesie, agitazione, amnesia, variazioni dell'umore (depressione), psicosi, aggressività, confusione, incremento di peso, tremore, diarrea, diplopia	Escrezione renale immodificata Il vigabatrin può ridurre i livelli di fenitoina
Zonisamide Zonegran ® (non ancora in commercio in Italia)	Terapia d'associazione pazienti adulti con crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria	cp 25, 50, 100 mg Dose iniziale 50 mg mantenimento 100-500 mg/die adulti bambini range 2-13 mg/kg; OID, BID	Stancabilità, sedazione, disturbi gastrointestinali, vertigini, cefalea, disturbi cognitivi, rash, prurito, visione indistinta, calo ponderale, nefrolitiasi, irritabilità, iperetattività, fotosensibilità, oligoidrosi e ipertermia (più frequente nei bambini)	Ossidazione, riduzione ed N-acetilazione (>50%) e escrezione renale (30%). CYP3A4 e N-acetil-transferasi I livelli di zonisamide possono venire ridotti dagli induttori enzimatici. Non sono segnalate altre interazioni clinicamente rilevanti

Appendice 6: Flow chart

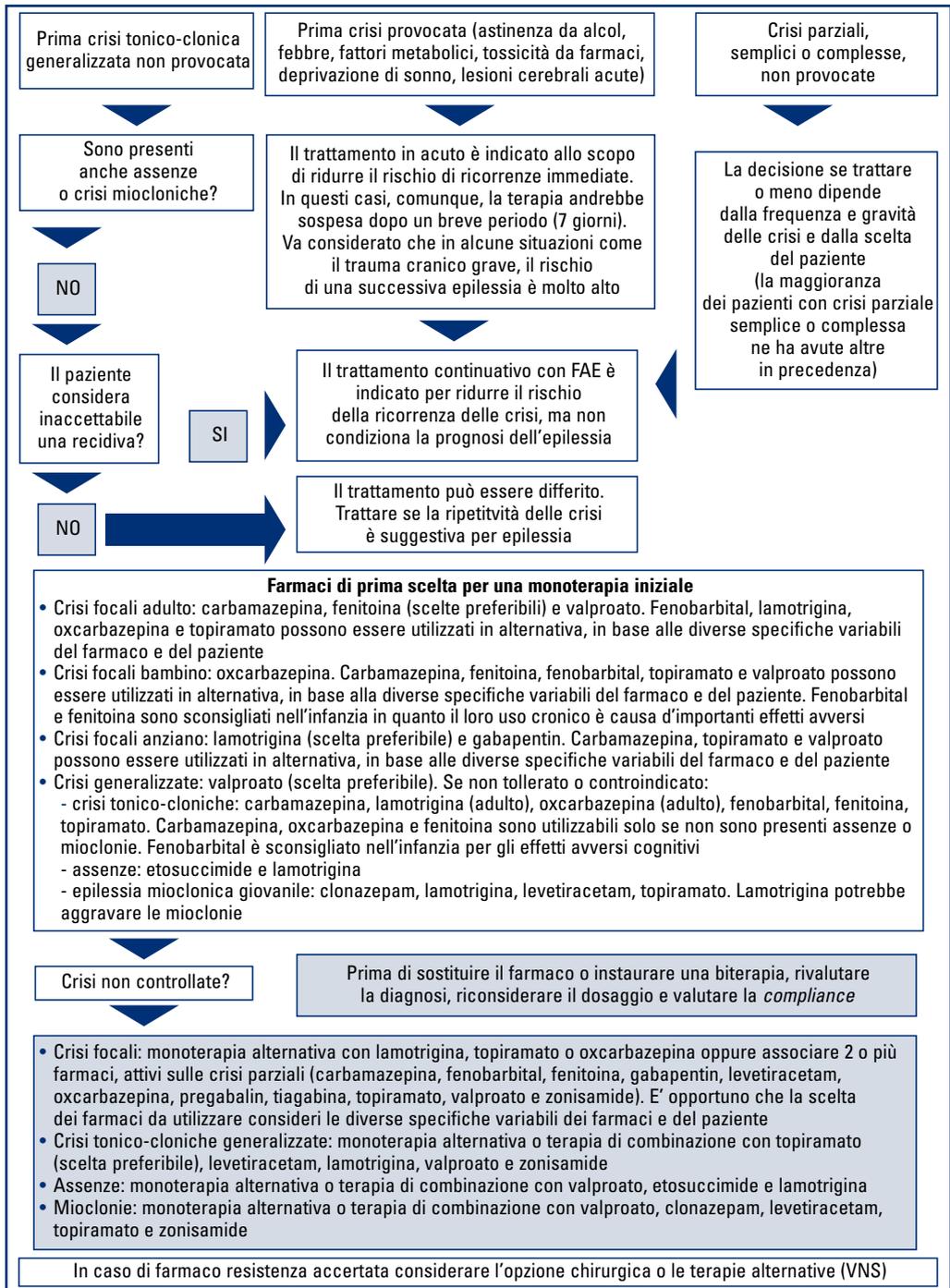
1. Percorso diagnostico nei pazienti con prima crisi epilettica



2. Percorso diagnostico nei pazienti con crisi epilettiche di nuova insorgenza (Ambulatorio)



3. Decisioni terapeutiche



4. Trattamento dello stato epilettico generalizzato convulsivo

<p style="text-align: center;">Misure generali</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizzare la funzionalità cardiocircolatoria e respiratoria. Somministrare ossigeno • assicurare un accesso venoso. Se non ci sono controindicazioni, somministrare glucosio preceduto da tiamina 100 mg in pazienti con sospetto abuso cronico di alcol o denutrizione; 100 mg di piridossina dovrebbero essere sempre somministrati ai bambini molto piccoli con SE resistente • eseguire un prelievo venoso per: emocromo, PTT APTT fibrinogeno, CK, CK-MB, troponina, ALT, AST, LDH, amilasi, creatinemia, urea, glicemia, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, Mg⁺, dosaggio dei FAE ed eventuali analisi tossicologiche • eseguire emogasanalisi <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • lorazepam [0,05-0,1 mg/Kg (velocità massima 2 mg/min) ripetibile dopo almeno 10 minuti] • diazepam [0,1 mg/Kg nell'adulto (velocità 10-20 mg con tasso d'infusione di 2-5 mg/min) e 0,25-0,5 mg/kg nei bambini; (gel) rettale 30 mg] • midazolam (0,15-0,2 mg/kg) intramuscolare 	<p>Primi 20-30 minuti</p>
<p style="text-align: center;">Misure generali</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilire la causa dello SE • continuare il controllo cardiocircolatorio e respiratorio, correggere eventuali squilibri (ipossia, acidosi, disordini elettrolitici, ipotensione eccetera) • effettuare un EEG per confermare la diagnosi e verificare l'efficacia della terapia <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • fenitoina [15-20 mg/Kg (nell'adulto non superare il tasso d'infusione di 50 mg/min; 1 mg/kg/min nel bambino; utilizzare tassi d'infusione più bassi se è presente ipotensione e nell'anziano); ulteriori 5 mg/kg possono essere somministrati in caso di mancato controllo delle crisi] • fenobarbital [10-20-30 mg/Kg nell'adulto; 20-30 mg/kg nel neonato; 15-20 mg/kg da 1 a 6 anni; 10-15 mg/kg da 6 a 12 anni; 8-10 mg/kg >12 anni (infondere in più di 10 min, generalmente 50-75 mg/min)] • valproato di sodio [15-30 mg/kg (infusione in almeno 5 min seguita da 1-2 mg/Kg/ora in infusione continua)] 	<p>Dopo 20-30 minuti fino a 90 minuti</p>
<p style="text-align: center;">Trasferimento in terapia intensiva</p> <p>L'anestesia generale necessita d'intubazione e ventilazione meccanica, di controllo emodinamico invasivo ed eventuale sostegno farmacologico della pressione arteriosa. E' sempre necessario il controllo EEG</p> <p style="text-align: center;">Opzioni farmacologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiopental [5-7 mg/kg in 20 sec seguiti da 50 mg ogni 2-3 minuti fino a controllo delle crisi e raggiungimento di una modificazione del tracciato EEG definito come <i>burst suppression</i> o di una sua depressione (in genere con l'infusione continua a 3-5 mg/kg/h)] • midazolam [bolo di 0,1-0,3 mg/kg (velocità d'infusione non superiore a 4 mg/min) che può essere ripetuto una volta dopo 15 minuti e seguito da un'infusione di mantenimento a 0,05-0,4 mg/kg/h (velocità d'infusione di 0,1 mg/kg/h)] • propofol [2 mg/Kg in bolo (ripetibili) seguiti da infusione continua fino a 1 mg/kg/h per almeno un'ora] 	<p>Dopo 90 minuti</p>

Note

Siti web

1. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico 2002. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf
2. Servizio sanitario della Toscana. <http://www.sanita.toscana.it/parlamenti/cartaservizi/osservatorio-regionale-servizi-sanitari.shtml>
3. The Cochrane Library database. <http://www.cochrane.org/>
4. Pub Med database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004; <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG020>
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. April 2003; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>
7. American Academy of Neurology (AAN). <http://www.aan.com/professionals/index.cfm?a=0&fc=1#>
8. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://www.aap.org/>
9. International League Against Epilepsy (ILAE). <http://www.ilae-epilepsy.org/>
10. Lega italiana contro l'epilessia (LICE). <http://www.lice.it/news.html>
11. International Bureau for Epilepsy (IBE). <http://www.ibe-epilepsy.org/>
12. Associazione italiana contro l'epilessia (AICE). <http://www2.comune.bologna.it/aice/aice.htm>;
<http://www.aicetoscana.com/>

Pubblicazioni

13. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1-27.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
16. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
17. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League against Epilepsy. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *Epilepsia* 1997; 38: 614-8.
18. Blume WT et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-18.
19. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: Report of the ILAE Task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
20. Zinnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997: Recommended standards. *Epilepsia* 2000; 41: 1346-9.
21. Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders an epidemiological marker? Contribution of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord* 2002; 4:11-3.
22. Hauser WA. Incidence and prevalence. In *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J, Pedley TA (Eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; p 47-57.
23. Forsgren L, Beghi E, Oun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 245-53.
24. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR et al. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-33.
25. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a metanalytic review. *J Pediatr* 1990; 116: 329-37.
26. De Lorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM et al. Status epilepticus in children, adults and the elderly. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 4): 15-25.
27. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G et al. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:1031-5.
28. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367:499-524.
29. Ottman R Family studies In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J, Pedley TA (Eds), Lippincott-Raven Publ 1997; pp 177-83.
30. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ et al. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 260-7.
31. Camillo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769-75.

32. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
33. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 1987; 22: 334-40.
34. Zaccara G, Muscas GC, Messori A. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced seizures. *Drug Saf* 1990; 5: 109-51.
35. Annegers JF, Grabow JD, Groover RV et al. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1998; 30: 683-9.
36. First Seizure Trial (FIRST) Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-83
37. Elwes RD, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985; 2: 752-3.
38. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224-9.
39. Hart YM, Sander JW, Jonshon AL et al. National general practice study of epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336: 1271-4.
40. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31-46.
41. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1376-81.
42. Tennison M, Greenwood R, Lewis D e Thorn. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six week and nine month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330: 1407-10.
43. Braathen G e Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 1997; 38: 561-9.
44. Sirven JL, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001902.
45. Semah F, Picot MC, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
46. Nashef L, Fish D, Sander JWAS et al. Incidence of sudden unexpected death in an out-patient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 462-4.
47. Mohanraj R, Norrie J, Stephen LJ et al. Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 481-7.
48. Dunn MJ, Breen DP, Davenport RJ et al. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emerg Med J* 2005; 22: 237-42.
49. Van Donselaar CA, Geerts AT, Meulstee J et al. Reliability of the diagnosis of first seizure. *Neurology* 1989; 39: 267-71.
50. Theodore WH, Porter RJ, Albert P et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-7.
51. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238: 39-43.
52. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233-7.
53. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol* 1985; 18: 497-504.
54. Andriola MR, Ettinger AB. Pseudoseizures and other non-epileptic paroxysmal disorders. *Neurology* 1999; 53: 589-95.
55. Irwin K, Edwards M, Robinson R. Psychogenic non-epileptic seizures: management and prognosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 474-8.
56. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991; 41: 1643-6.
57. Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 2000; 9: 280-1.
58. Panayiotopoulos CP. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord* 1999; 1: 205-16.
59. Nordli DRJ. Diagnostic difficulty in infants and children. *J Child Neurol*. 2002; 17 (Suppl 1): 28-35.
60. de Latorre F, Nolan J, Robertson C et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000 for Adult Advanced Life Support. A statement from the Advanced Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 211-21.
61. Phillips B, Zideman D, Garcia-Castrillo L et al. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines 2000

- for Basic Paediatric Life Support. A statement from the Paediatric Life Support Working Group and approved by the Executive Committee of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 2001; 48: 223-9.
62. Hirtz D, Ashwal S, Berg A et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616-23.
 63. Canevini MP, Mai R, Di Marco C et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1992; 1: 291-8.
 64. Loiseau P, Duche B, Pedespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia* 1995; 36: 1182-6.
 65. Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U et al. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG and computerised tomography scan. *Epilepsia* 1985; 26: 227-31.
 66. Hamer HM, Wyllie E, Luders HO et al. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia* 1999; 40: 837-44.
 67. Acharaya JN, Wyllie E, Luders HO et al. Seizure symptomatology in infants with localization related epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 189-96.
 68. Osservatorio Regionale per l'Epilessia (OREp) Lombardia. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic criteria. *Epilepsia* 1996; 37: 1051-9.
 69. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 2000; 41: 1269-75.
 70. Watanabe K. Recent advances and some problems in the delineation of epileptic syndromes in children. *Brain Dev* 1996; 18: 423-37.
 71. Berg AT, Levy SR, Testa FM et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999; 40: 439-44.
 72. Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 3): 10-8.
 73. Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984; 1: 837-9.
 74. King MA, Newton MR, Jackson GD et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
 75. Camfield P, Camfield C. How often does routine pediatric EEG have an important unexpected result? *Can J Neurol Sci* 2000; 27: 321-4.
 76. Jan MM. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography. *Seizure* 2002; 11: 99-103.
 77. Stroink H, Van Donselaar CA, Geerts AT et al. The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children. *Neurology* 2003; 60: 979-82.
 78. Shinnar S, Kang H, Berg AT et al. EEG abnormalities in children with first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994; 35: 471-6.
 79. Gregory RP, Oates T, Merry RTG. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for air crew training. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 1993; 86: 75-7.
 80. Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on EEG screening of psychiatric patients. *Arch Neurol* 1987; 44: 312-6.
 81. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28: 331-4.
 82. Roupakiotis SC, Gatzonis SD, Triantafyllou N et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording: contribution to a long-standing discussion. *Seizure* 2000; 9: 580-4.
 83. Flink R, Pedersen B, Guekth AB et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 1-7.
 84. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW; MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 317-22.
 85. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
 86. Gilbert DL, Sethuraman G, Kotagal U et al. Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies. *Neurology* 2003; 60: 564-70.
 87. Tinuper P, Avoni P, Riva R et al. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology* 1996; 47: 76-8.
 88. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993; 306: 1374-78.
 89. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005003.

90. Ribai P, Tugendhaft P, Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. *J Neurol* 2006; 253: 328-32.
91. European Federation of Neurological Societies (EFNS) Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery – European Standards. *European Journal of Neurology* 2000; 7: 119-22.
92. Knowlton RC. The role of FDG-PET, ictal SPECT and MEG in the epilepsy surgery evaluation. *Epilepsy Behav* 2006; 8:91-101.
93. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999; 52 (Suppl 1): 21-41.
94. Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 10): 1-2
95. Greenberg MK, Barsan WG, Starkman S. Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure. *Neurology* 1996; 47: 26-32.
96. Schoenenberger RA, Heim SM. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalised seizure. *BMJ* 1994; 309: 986-9.
97. Warden CR, Brownstein DR, Del Beccaro MA. Predictors of abnormal findings of computed tomography on the head in pediatric patients presenting with seizures. *Ann Emerg Med*, 1997; 29: 518-23.
98. Commission on neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998; 39: 1357-60.
99. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JW et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 1997; 49: 960-8.
100. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM et al. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicoitex in epilepsy. *Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. Brain* 1995; 118: 629-60.
101. Kuzniecky R, Burgard S, Faught E et al. Predictive value of magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Arch Neurol* 1993; 50: 65-9.
102. Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993; 43: 2117-24.
103. Pan JW, Twieg DB e Hetherrington HP. Quantitative spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Med* 1998; 40: 363-9.
104. Koepf MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol* 2005; 4: 42-53.
105. Whiting P, Gupta R, Burch J et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-250.
106. Turnbull TL, Vanden Hoek TL, Howes DS et al. Utility of laboratory studies in the emergency department patient with a new-onset seizure. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 373-7.
107. Practice parameter: lumbar puncture. *American Academy of Neurology. Neurology*, 1993; 43: 625-7.
108. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Febrile Seizures. Pediatrics.* 1999; 103: 1307-9.
109. Gutierrez-Delgado E, Serratos JM. Genetics of the epilepsies. *Current Opinion in Neurology* 2004, 17: 147-53.
110. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 62: 593-604.
111. Dodrill CB. Interictal cognitive aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): 7-10.
112. Chadwick DW. Driving restrictions and people with epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1780-5.
113. Helmstaedter C, Elger CE, Lendt M. Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35: 1073-8.
114. Chilosi AM, Cipriani PP, Bertucelli B et al. Early cognitive and communication development in children with focal brain lesions. *J Child Neurol* 2001; 16: 309-16.
115. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 295-300.
116. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50.
117. Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780.
118. Scarpa P, Piazzini A, Pesenti G et al. Proposta di un protocollo neuropsicologico per pazienti in età evolutiva affetti da epilessia. *Boll Lega It Epil* 2000; 116: 13-20.
119. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.

120. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255-126.
121. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
122. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-73.
123. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalised tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:145-51.
124. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalised tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-71.
125. Chadwick DW, Anhut H, Grenier MJ et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1998; 51: 1282-8.
126. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 993-1000.
127. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868-73.
128. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-7.
129. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476-9.
130. Reunanen M, Dam M, Yuen AWC. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 23: 149-55.
131. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-55.
132. Steinert TJ, Dellaportas CI, Findley LJ et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40: 601-7.
133. Dam M, Ekkberg R, Lovning Y et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-7.
134. Christie W, Kramer G, Vigonius U et al. A double-blind, controlled clinical trial of oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26: 451-60.
135. Gurreiro M, Vigonius U, Pohlman et al. A double-blind, controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.
136. Bill P, Vigonius U, Pohlman H et al. A double-blind, controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204.
137. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MAM et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 196-201.
138. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
139. Brodie M, Ben-Menachem E, Perucca E et al. Efficacy of Levetiracetam monotherapy: randomized double-blind head-to-head comparison with carbamazepine-CR in newly diagnosed epilepsy patients with partial onset or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2006; Abstracts of the 7th European Congress of Epileptology: 4-5.
140. Tudur SM, Marson AG, Clough HE et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001911.
141. Tudur S, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001769.
142. Tudur SM, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001904.
143. Taylor S, Tudur S, Williamson PR et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD002217.
144. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD001030.
145. Marson AG, Williamson PR, Clough H et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-13

146. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003615.
147. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD001031.
148. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG et al., The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis, *Neurology* 1997; 48: 430–7.
149. Ambrosetto G e Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; 31: 802–5.
150. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 285–93.
151. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. Does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003; 17: 633–40.
152. Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P et al. Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 50–8.
153. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (Suppl 1): 1–64.
154. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508–12.
155. Sato W, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1992; 32: 157–63.
156. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D et al. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (Petit Mal). *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 830–6.
157. Frank M, Enlow T, Holmes GL. Lamictal monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40:973–9.
158. Ferrie CD, Robinson RO, Knott C et al. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 200–2.
159. Posner EB, Mohamed K e Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents, *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2003), p. CD003032.
160. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drug. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 1): 161–8.
161. Talwar D, Arora MS, Sher PK. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1994; 35:1154–9.
162. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97: 375–9.
163. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P et al. Double blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103: 641–5.
164. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21: 461–7.
165. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P et al. West syndrome: individualised ACTH therapy. *Brain Dev* 1996; 18: 456–60.
166. Singer WD, Rube EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr* 1980; 96: 485–9.
167. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP et al. Randomized, placebo controlled study of vigabatrin as first line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 1627–33.
168. Chiron C, Dumas C, Janbaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26: 389–95.
169. Vigeveno F e Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 270–4.
170. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology* 1999; 52: 1691–4.
171. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA et al. US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57: 1416–21.
172. Janbaque I, Chiron C, Dumas C et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000; 38: 151–60.
173. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T et al. American Academy of Neurology; Child Neurology Society Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668–81.

174. Granstrom ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999; 40: 950-7.
175. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A et al. Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. *Epilepsia* 2003; 44:1085-8.
176. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Roger J, Bureau M, Dravet CH et al. John Libbey 2002, pp 113-35.
177. E Hancock, H Cross. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2003), CD003277.
178. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337: 1807-12.
179. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. Lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double blind, crossover study, *Epilepsia* 1998; 39: 495-501.
180. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group*. *Neurology* 1999; 52: 1882-7.
181. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Topiramate YL Study Group*. *Epilepsia*. 2000; 41 (Suppl 1): 86-90.
182. The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
183. Practice advisory: the use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; 52: 1540-5.
184. Yamatog Y, Outsuka Y, Ischeda T. Treatment of the Lennox-Gastaut syndrome with ACTH: a clinical and electroencephalographic study. *Brain Dev* 1979; 4: 267-76.
185. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 762-9.
186. Muller K, Lenard HG. The Lennox-Gastaut Syndrome: therapeutic aspects including dietary measures and general management. In: *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Niedermeyer E, Degen R. New York: Allan R Liss, 1988, pp. 341-55.
187. Quarato PP, Di Gennaro G, Manfredi M et al. Atypical Lennox-Gastaut syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour. *Seizure* 2002; 11: 325-9.
188. H Oguni, H Olivier and F Andermann et al. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies: a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991; 30: 357-64.
189. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence (3rd edn.)*, John Libbey, London 2002, pp. 81-103.
190. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al., Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *STICLO study group*. *Lancet* 2000; 356: 1638-42.
191. Marescaux C, Hirsch E, Finck S et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990; 31: 768-77.
192. Mikati M, Saab R. Use of intravenous immunoglobulins as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 880-6.
193. Morrell F, Whisler WW, Smith M et al. Landau-Kleffner syndrome: treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995; 118: 1529-46.
194. Beydoun A, Passaro EP. Appropriate use of medications for seizures. Guiding principles on the path of efficacy. *Postgrad Med* 2002; 111: 69-82.
195. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A et al. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-94.
196. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001; 47: 17-25.
197. French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631-7.
198. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR et al. International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20-7.
199. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H et al. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005; 46: 1926-36.
200. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al. Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial. *Neurology*. 2005; 64: 475-80.
201. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002028.

202. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL et al. Gabapentin for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001415.
203. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001909.
204. Pereira J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001908.
205. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001901.
206. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001416.
207. Rowan AJ, Meijer JWA, de Beer-Pawlikowski N et al. Valproate-etosuccimide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983; 40: 797-802.
208. Mikkelsen B, Birket-Smith E, Brandt S. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. *Arch Neurol* 1976; 33: 322-5.
209. Biton V, Montorinos GD, Ritter F. A randomised, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330-7.
210. Timmings PL, Richens A. Efficacy of lamotrigine as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: pilot study results. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 2): 160.
211. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM. Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 1329-33.
212. American Academy of Neurology (AAN). Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of AAN. *Neurology* 1990; 40: 1641-3.
213. Crawford P, Feely M, Guberman A et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006; 15: 165-76.
214. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C et al. A multicenter randomised controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 222-30.
215. Commission on Antiepileptic Drugs, ILAE. Guideline for therapeutic monitoring of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1993; 34: 585-7.
216. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601-8.
217. Privitera MD, Welty TE, Flicker DM et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002896.
218. Swink TD, Vining EP, Freeman JM. The ketogenic diet. *Adv Pediatr* 1997; 44: 297-329.
219. Nordli DR Jr, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-9.
220. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
221. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001903.
222. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002; 48: 221-7.
223. Granata T, Fusco L, Gobbi G et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1807-10.
224. Chaisewikul R, Baillie N, Marson AG. Calcium antagonists as an add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002750.
225. Resor SR, Resor LD, Woodbury DM et al. Other antiepileptic drug: acetazolamide. In: *Antiepileptic Drugs Fourth Edition*, Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. Raven Press New York, 1995, p 969-85.
226. Ricci S, Vigeveno F, Manfredi M et al. Epilepsy provoked by television and video games: safety of 100 Hz screens. *Neurology* 1998; 50: 790-93.
227. Kepecs MR, Boro A, Haut S et al. A novel nonpharmacologic treatment for photosensitive epilepsy: a report of three patients tested with blue cross-polarized glasses. *Epilepsia* 2004; 45: 1158-62.
228. Theodore WH, Hunter K, Chen R et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-2.
229. Ramaratnam S, Sridharan K. Yoga for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001524.
230. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein L. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002029.
231. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW et al. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 129-37.

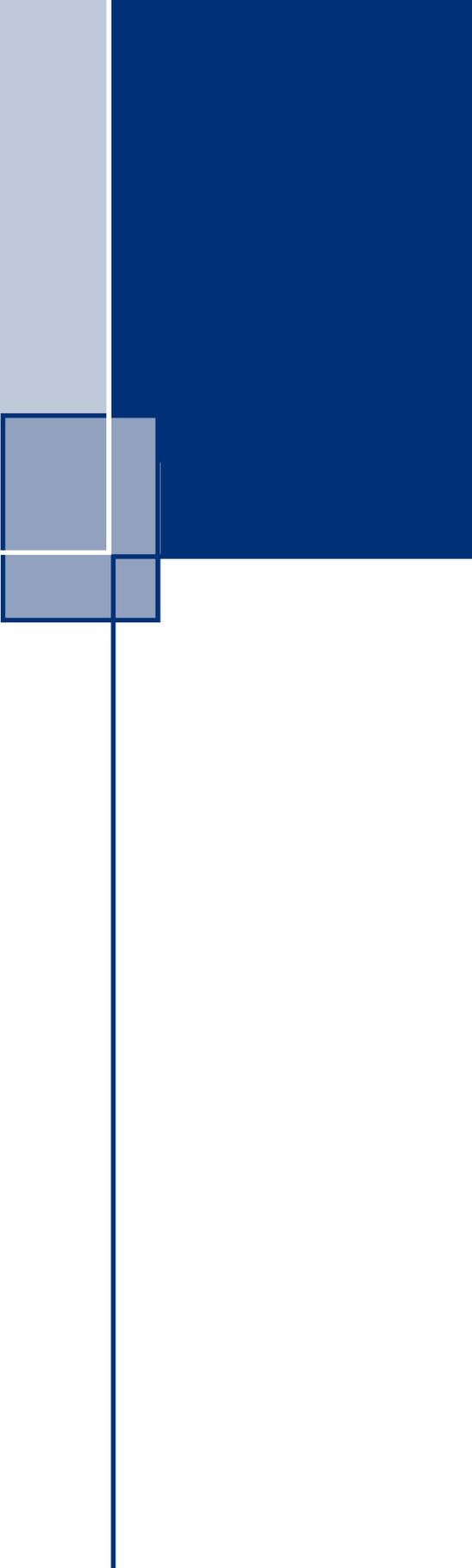
232. Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1266-72.
233. Cheuk DK, Wong V. Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005062.
234. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy. *Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004304.
235. Jones J, Berven NJ, Ramirez et al. Long term psychosocial outcomes of anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2002; 43: 896-903.
236. Guldvog B, Løyning Y, Hauglie-Hanssen E et al. Surgical versus medical treatment for epilepsy. II. Outcome related to social areas. *Epilepsia* 1991; 32: 477-88.
237. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *New Engl Journ Med* 2001; 345: 311-8.
238. Dasheiff RM. Epilepsy surgery: is it an effective treatment? *Ann Neurol* 1989; 25: 506-10.
239. Cross H, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-9.
240. Duchowny M. Pediatric epilepsy surgery: the widening spectrum of surgical candidacy. *Epileptic Disord* 1999; 1:143-51.
241. Devlin AM, Cross JH, Harkness W et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126: 556-66.
242. Taylor DC, Neville BG, Cross JH. New measures of outcome needed for the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 625-30.
243. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P et al. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1999; 45: 740-8.
244. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515-24.
245. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999; 103: 1307-9.
246. Fukuyama Y, Seki T, Ohtsuka C et al. Practical guidelines for physicians in the management of febrile seizures. *Brain Dev* 1996; 18: 479-84.
247. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 126-33.
248. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
249. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-90.
250. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. Guidelines for the management of convulsions with fever. *Br Med J* 1991; 303: 634-6.
251. Appleton R, Martland P, Philips B. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001905.
252. Lahat E, Goldman M, Barr J et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000; 321: 83-6.
253. Sapir D, Leitner Y, Harel S et al. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000; 22: 484-6.
254. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatr Neurol.* 2000; 23: 11-7.
255. Rosman NP, Colton T, Labazzo J et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126: 991-5.
256. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131: 922-5.
257. Iannetti P, Perla FM, Spallice A. Le convulsioni febbrili. *Area Pediatrica* 2001; 1: 4-24.
258. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG et al. Phenobarbital for febrile seizures – Effects on intelligence and on seizure recurrence. *New Engl J Med* 1990; 322: 364-9.
259. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T et al. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 747-9.
260. Sutula T. Antiepileptic drugs to prevent neural degeneration associated with epilepsy: assessing the prospects for neuroprotection. *Epilepsy Res* 2002; 50: 125-9.
261. Temkin NR, Dkmenn SS, Wilensky AJ et al. A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497-502.
262. Temkin NR, Dickmen SS, Anderson GD et al. Valproate therapy for prevention of post-traumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 593-600.

263. Glotzner FL, Haubitz I, Miltner F et al. Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochirurgia* 1983; 26: 66-79.
264. Young B, Rapp RP, Norton JA et al. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late post traumatic seizures. *J Neurosurg* 1983; 58: 236-41.
265. Shierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 108-12.
266. Antiseizure prophylaxis for penetrating brain injury. *J Trauma* 2001; 51 (Suppl 1): 41-3.
267. Chang BS, Lowenstein DH. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60:10-6.
268. Schierhout G, Roberts I. Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000173.
269. Gopinath SP, Robertson CS. Management of severe head injury. In: *Anesthesia and Neurosurgery*. Cottrell JE, Smith DS (Eds). Mosby Ed Inc St Louis Missouri 2001, pp 663-92.
270. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54(10): 1886-93.
271. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N et al. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures following craniotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 753-7.
272. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 404-9.
273. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000025.
274. Duley L, Henderson-Smarth DJ. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000128.
275. Duley L, Henderson-Smarth DJ. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000127.
276. Wszolek ZK, Steg RE, Wijdicks EFM. Seizures. Neurologic complications in organ transplant recipients. In: *Neurological complications in organ transplant recipients*, Wijdicks EFM (Ed), Butterworth-Heinemann 1999, pp 107-125.
277. Bhalla P, Eaton FE, Coulter JB et al. Lesson of the week: hyponatraemic seizures and excessive intake of hypotonic fluids in young children. *BMJ* 1999; 319: 1554-7.
278. Holmes SB, Banerjee AK, Alexander WD. Hyponatraemia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J* 1999; 75: 32-3.
279. Morlan L, Rodriguez E, Gonzalez J et al. Central pontine myelinolysis following correction of hyponatremia: MRI diagnosis. *Eur Neurol* 1990; 30: 149-52.
280. Contardi S, Contardi S, Volpi L et al. Stato di male focale e iponatremia severa post-chirurgica in corso di terapia con oxcarbazepina. *Boll Lega It Epil* 2006; 132: 53-4.
281. Manfred M, Fuller GN, Wade JP. «Silent diabetes»: non-ketotic hyperglycaemia presenting as aphasic status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 99-100.
282. Chijioke CP, Mbah AU. Non-ketotic hyperglycaemia presenting as *Epilepsia partialis continua*. *Cent Afr J Med* 1996; 42: 349-51.
283. Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E et al. The EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-81.
284. Meremikwu M, Marson AG. Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002152.
285. Evans DJ, Levene MI. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001240.
286. Shorvon S. The classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7: 1-3.
287. Kaplan PW. Behavioral manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy and Behavior*, 2002; 3: 122-39.
288. Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990; 5: 49-60.
289. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833-40.
290. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-2.
291. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-9.

292. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029-35.
293. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35: 27-34.
294. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-8.
295. Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY et al. Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Research* 1998; 29: 175-83.
296. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1066-73.
297. Krumholz A, Berg AT. Further evidence that for status epilepticus «one size fits all» doesn't fit. *Neurology* 2002; 26; 58: 515-6.
298. Brenner RP. Is it status? *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): 103-13.
399. Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLED as an ictal pattern. *Neurology* 2001; 57: 1175-83.
300. Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 203-10.
301. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46 (Suppl 9): 73-9.
302. Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol* 1994; 23: 216-24.
303. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al. A prospective, randomized study comparing midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 92-4.
304. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for the treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 345: 623-6.
305. McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 182-3.
306. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631-7.
307. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003723.
308. Tassinari CA, Dravet C, Roger J et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972; 13: 421-35.
309. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD004218.
310. Martland T, Baxter P, Rittey C. Is there an agreed treatment for children in status epilepticus? *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 286-7.
311. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *N Engl J Med* 1982; 306: 1337-40.
312. Rosenow F, Arzimanoglou A, Baulac M. Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 2): 41-51.
313. Whlesless JW, Vazquez BR, Kanner AM et al. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1507-8.
314. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus - experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14: 164-9.
315. Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992; 42:100-4.
316. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54: 340-5.
317. Goldberg M, McIntyre H. Barbiturates in the treatment of status epilepticus. In: Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D et al. *Advances in Neurology*, Vol 34, Status Epilepticus. New York; Raven Press 1983: p 499-503.
318. Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS et al. Very-high-dose Phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 1988; 38: 1035-40.
319. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38: 202-7.
320. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM et al. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2002; 86: 165-70.
321. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340-2.
322. Opitz A, Marshall M, Degen R et al. General anesthesia in patients with epilepsy and status epilepticus. *Adv Neurol* 1983; 34: 531-5.
323. Igartua J, Silver P, Maytal J et al. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med* 1999; 27: 1982-5.

324. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH et al. Propofol and Midazolam in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380-6.
325. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002, 43: 146-53.
326. Saravanakumar K, Venkatesh P, Bromley P. Delayed onset rereactory dystonic movements following propofol anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 597-601.
327. Van Ness PC. Pentobarbital and EEG suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia* 1990; 31: 61-7.
328. Hilz MJ, Bauer J, Claus D et al. Isoflurane anaesthesia in the treatment of convulsive status epilepticus. Case report. *J Neurol* 1992; 239: 135-7.
329. Shet RD, Gidal BE. Refractory status epilepticus: response to ketamine. *Neurology* 1998; 51: 1765-6.
330. Woolley CS, Schwartzkroin PA. Hormonal effects on the brain. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 8): 2-8.
331. American Academy of Neurology (AAN). Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the quality standards subcommittee of the AAN. *Neurology* 1998; 51: 944-8.
332. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 117-24.
333. Luef G, Abraham I, Trinkka E et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91-102.
334. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age: practical recommendations. *CNS Drugs* 2006; 20: 373-87.
335. Zunpac ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl 1): 37-45.
336. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246-55.
337. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354-60.
338. Genetics Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2003, 25: 959-73.
339. Lumley J, Watson L, Watson M. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001056.
340. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E et al. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet gynecol* 2004; 190: 371-9.
341. O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women; a review. *Postgrad Med J* 2005; 81: 278-85.
342. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs. Pregnancy and breastfeeding. *Ther Drug Mon* 2005; 27: 728-31.
343. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709-13.
344. Penovich PE, Eck KE, Economou VV. Recommendations for the care of women with epilepsy. 2004; 71 (Suppl 2): 49-57.
345. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004; 45: 1613-22.
346. Dierdorf SF. Anesthesia for patients with rare and coexisting diseases. In *Clinical Anesthesia*. Paul Barash (Ed) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
347. Goroszeniuk T, Albin M, Jones RM. Generalized grand mal seizure after recovery from uncomplicated fentanyl-etomidate anesthesia. *Anesth Analg* 1986; 65: 979-81.
348. Reuber M, Enright SM, Goulding PJ. Postoperative pseudostatus: not everything that shakes is epilepsy. *Anaesthesia* 2000; 55: 74-8.
349. Bredhjaer SR, Mortensen PB, Parnas J. Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. National Epidemiological Study, *British Journ Psychiatry* 1998; 172: 235-8.
350. Salava M., Sillanpaa M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset Epilepsy: a population-based 35 years follow-up study. *Epilepsia* 1996; 37: 1155-63.
351. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
352. Pompili M, Girardi P, Ruberto A et al. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 305-10.
353. Lanctman M. Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): 33-8.

354. Gelisse P, Samuëlin JC, Genton P et al. Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia* 1999; 40: 1566-71.
355. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization- clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): 557-64.
356. Devinsky E, Najjar S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy syndrome. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): 13-25.
357. Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE et al. Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 1998; 39: 595-9.
358. Gabel S, Saikaly D. Psychiatric manifestations of epilepsy in children and adolescents. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 321-32.
359. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): 68-75.
360. Taylor D, Mc Connell D, Mc Connell H et al. Le linee guida per la terapia psicofarmacologica. (Maudsley Hospital, Londra, Martin Dunitz, Trento, 2002).
361. Kanner AM e Nieto JCR. Depressive disorders in epilepsy, *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): 26-32.
362. Krishnamoorthy ES. Psychiatric issues in epilepsy, current opinion. *Neurology* 2001; 14: 217-24.
363. Corcoran R, Thompson P. Memory failure in epilepsy: retrospective reports and prospective recordings. *Seizure* 1992; 1: 37-42.
364. Thompson P, Corcoran R. Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia*. 1992; 33 (Suppl 6): 18-20.
365. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-31.
366. Perrine K e Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): 39-48.
367. Lhatoo SD, Sander JWAS. The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 1): 6-9.
368. Robinson S, Park TS, Blackburn LB et al. Transparahippocampal selective amygdalohippocampectomy in children and adolescents: efficacy of the procedure and cognitive morbidity in patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 402-9.
369. De Boer HM. «Out of the shadows»: a global campaign against epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl 6): 7-8.
370. Oosterhuis A. Coping with epilepsy: the effect of coping styles on self-perceived seizure severity and psychological complaints. *Seizure* 1999, 8: 93-6.
371. Raty L, Gustafsson B. Emotions in relation to healthcare encounters affecting self-esteem. *J Neurosci Nurs* 2006; 38: 42-50.
372. WHO, ILAE, IBE European Declaration on Epilepsy. Heidelberg, 25 October 1998
http://www.who.int/mental_health/resources/epilepsy/en/index.html
373. Tetto A, Manzoni P, Millul A et al. Osservatorio regionale per l'epilessia (OREp) The costs of epilepsy in Italy: a prospective cost-of-illness study in referral patients with disease of different severity. *Epilepsy Res* 2002; 48: 207-16.
374. Guerrini R, Battini R, Ferrari AR et al. Epilepsy Collaborative Study Group. The costs of childhood epilepsy in Italy: comparative findings from three health care settings. *Epilepsia*. 2001; 42: 641-6.
375. Beghi E, Garattini L, Ricci E et al. EPICOS Group. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45: 171-8.
376. Gummit RJ. Comprehensive Epilepsy Programs – United States. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*, Engel J, Pedley TA (Eds). Lippincott Raven, Philadelphia 1997; p 2865-7.
377. Bradley P, Lindsay B. Specialist epilepsy nurses for treating epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001907.
378. Bradley P, Lindsay B. Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001910.
379. Sillanpaa M. Epilepsy in children: prevalence, disability and handicap. *Epilepsia* 1992; 33: 441-9.
380. Elwes RDC, Marshall J, Beattie A et al. Epilepsy and employment: a community -based survey in a area of high unemployment. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 200-3.
381. Employing people with epilepsy: principles for good practice. The Employment Commission of the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30: 411-2.



Le linee guida sono uno degli interventi della politica dei Servizi sanitari per la promozione dell'efficacia e dell'appropriatezza clinica. Le linee guida raccolgono raccomandazioni di comportamento basate sulle migliori prove scientifiche disponibili.

La collana «Linee Guida-Regioni» – inaugurata dalla Regione Toscana – intende documentare la produzione di linee guida e altri strumenti di governo clinico da parte dei Servizi sanitari regionali su temi rilevanti di salute non ancora trattati da linee guida nazionali, ed elaborate in conformità con il metodo PNLG.

www.pnlg.it

www.salute.toscana.it