



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

CORSO DI LAUREA IN FARMACIA

**EPILESSIA:
NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE VERSO LA GUARIGIONE?**

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Barbieri

Correlatore: Prof.ssa Paola Perugini

Dott. Carlo Andrea Galimberti

Tesi di Laurea Magistrale di

Alice Colnaghi

Anno Accademico 2025/2026

A mia mamma.

A mio papà.

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO I: L'EPILESSIA

- 1.1 Caratteristiche generali della malattia
- 1.2 Eziologia
- 1.3 Diagnosi
- 1.4 Classificazione delle epilessie
- 1.5 Classificazione delle crisi epilettiche
 - 1.5.1 Crisi epilettiche focali
 - 1.5.2 Crisi epilettiche generalizzate
- 1.6 Disturbi che simulano l'epilessia

CAPITOLO II: CURE E TERAPIE

- 2.1 Trattamento dell'epilessia
 - 2.1.1 La terapia farmacologica
 - 2.1.2 La terapia chirurgica
 - 2.1.3 Altri tipi di trattamento

CAPITOLO III: LA GESTIONE DEL PAZIENTE EPILETTICO IN FARMACIA

**CAPITOLO IV: DATI RACCOLTI IN FARMACIA:
CASI CLINICI**

CAPITOLO V: VALUTAZIONI

CAPITOLO VI: CONCLUSIONI

CAPITOLO VII: BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

INTRODUZIONE

La parola Epilessia deriva dal greco antico *epilepsia* che a sua volta proviene dal verbo *epilambanein*, il cui significato letterale è “essere sopraffatti”, “cogliere di sorpresa”.¹

In tempi antichi era considerata una possessione, definita anche “mal sacro”.

Solo con l’avvento del IV secolo a.C., Ippocrate la associò ad un fenomeno naturale, contrapponendosi alla visione magica, definendola una malattia encefalica.

Basti pensare che le persone epiletiche, a lungo, vennero considerate pazze e, come tali, rinchiusi nei manicomi.

Ciò evidenzia i processi di stigmatizzazione che, ahimè, ancora oggi, seppur in maniera nettamente minore, persistono.

Nonostante le nuove acquisizioni tecnologiche in campo medico, essa risulta ancora una patologia misteriosa e causa di sgomento, difficile da comprendere e da curare con serenità da parte del paziente.²

Questa tesi nasce dall’esigenza di ampliare e rinnovare la conoscenza di questa patologia, analizzando tutti i dati raccolti durante la sua stesura ed evidenziando i molteplici progressi scientifici e le nuove applicazioni terapeutiche sperimentali,

¹ www.lice.it - Brochure “GUIDA ALLE EPILESSIE” – 2023

² M. Cipulli, R. D’Amico, L. Giacomo - VIVERE CON L’EPILESSIA Aspetti clinici, psicologici e culturali

per portare al paziente epilettico speranze realistiche di guarigione o comunque di un miglior modello di vita.

CAPITOLO I

L'EPILESSIA

1.1 Caratteristiche generali della malattia

L'Epilessia è una patologia cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC) tra le più diffuse, tra le più gravi, e tra le più comuni.

Colpisce circa una persona su 100.¹

Parliamo quindi di oltre 50 milioni di casi nel mondo, di cui solo in Italia più di 500mila casi.³

Per questo motivo è stata riconosciuta già nel 1965 come malattia sociale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).¹

È molto probabile, inoltre, che questo valore sia sottostimato, poiché spesso l'epilessia viene tenuta nascosta, per motivi psicologici e sociali.

Essa è caratterizzata da manifestazioni cliniche improvvise ed involontarie, che insorgono senza alcun preavviso, le cosiddette “crisi epilettiche” ripetute, spesso accompagnate da contrazioni muscolari.⁴

Esse possono durare da pochi secondi a circa 2/3 minuti, e sono causate dall'ipereccitazione di uno o più gruppi di neuroni, ossia le cellule nervose che risiedono nel cervello, che portano ad impulsi abnormi cerebrali a cui sussegue un'interruzione dell'attività delle cellule nervose, più precisamente a livello della corteccia cerebrale, provocando così convulsioni, talvolta perdita di coscienza e comportamenti insoliti.²

³ R. Gatta, A. Vezzani - L' Epilessia: cause, sintomi, cure e nuovi trattamenti - 2020

⁴C.M. Cornaggia - Le cause scatenanti dell'epilessia e quali sono i possibili sintomi - 2021

Bisogna sottolineare che, per fare una diagnosi di epilessia, non è sufficiente una sola manifestazione di crisi epilettica, ma occorre appunto che vi sia una ricorrenza.

L'epilessia è stata definita dall'International League Against Epilepsy (ILAE) come “disordine caratterizzato da una predisposizione duratura a presentare crisi epilettiche ricorrenti, non provocate”.¹

La crisi può interessare l'intero encefalo od essere localizzata in una sola area cerebrale.

Si può quindi parlare di *crisi focali*, se originano da una o più zone del cervello definibili e circoscritte, *crisi generalizzate*, se originano da entrambi gli emisferi del cervello, quindi da una vasta regione cerebrale, e di *crisi sconosciute* se non si riesce ad identificare la zona di insorgenza nel cervello.³

Si definisce “focolaio epilettico” l'aggregato di neuroni interessati dalla scarica neuronale.

Data quindi la molteplicità di tipologie e cause cliniche, sarebbe più corretto parlare di “epilessie”.¹

1.2 Eziologia

L'eziologia delle crisi epilettiche è molto vasta e non sempre determinabile con precisione.

Si ritiene che i fattori genetici giochino uno dei ruoli fondamentali, precisamente in circa 1\3 degli individui affetti da epilessia, non riconducibili quindi ad una definita lesione cerebrale o comunque a cause sconosciute su base appunto genetica non ancora diagnosticate.⁵

Il perfezionamento in crescita delle tecniche diagnostiche consente di individuare sempre più spesso alterazioni a carico del cervello precedentemente invisibili.

Si è osservato che l'insorgenza dell'epilessia abbia un legame con l'età dell'individuo colpito e con il tipo di crisi.

Questa patologia ha, difatti, due maggiori picchi d'incidenza, uno nella prima infanzia ed uno in età avanzata, solitamente oltre i 65 anni, sebbene essa possa insorgere a qualsiasi età.⁶

Si è dimostrato che circa il 10%, una minima percentuale dei bambini con progenie affetta da epilessia, svilupperà, nell'arco della propria vita, la malattia; essa può quindi avere origine ereditaria.

Ci sono soggetti che, per una predisposizione individuale, abbiano ridotta soglia epilettogena, per cui la loro corteccia cerebrale può andare incontro a crisi in assenza di cause o stimoli esterni.

Grazie ai recenti progressi della medicina, la presenza di un test genetico permette di fare maggior chiarezza in appunto determinati casi, e ciò è molto importante soprattutto per la scelta del trattamento.⁷

⁵ Epilessia: i sintomi, le cause e le cure - 2025

⁶ Redazione Humanitas Salute - Che cos'è l'epilessia e quali sono le cause? – 2021

⁷ J. Franke, Lega Svizzera contro l'Epilessia - Brochure "Epilessia e genetica" - 2024

Riconosciamo, poi, cause secondarie conclamate, ovvero epilessie che insorgono in seguito a danni fisici al cervello, provocate più frequentemente da o in seguito a lesioni di varia natura:

- malformazioni congenite, difetti dello sviluppo cerebrale dalla nascita
- tumori, ovvero neoplasie che alterano l'attività neuronale
- malformazioni dei vasi sanguigni cerebrali
- ictus, soprattutto negli anziani
- traumi cranici gravi, per esempio in seguito ad incidenti stradali
- infezioni del Sistema Nervoso Centrale (SNC), come meningiti o encefaliti
- malattie autoimmuni
- malattie metaboliche, alterazioni biochimiche del metabolismo¹

Vi sono inoltre molteplici fattori esterni, i quali non costituiscono una vera e propria causa di epilessia, ma possono agire da fattori di innesco, di rischio, facilitandone la comparsa; essi sono quindi da eludere, per quanto questo possa essere possibile.

Difatti, i fattori scatenanti, possono provocare crisi occasionali in persone predisposte, o provocare un aumento della frequenza delle crisi nelle persone affette da epilessia.

È noto come privazione di sonno o fattori ad esso correlati, come alterazione del ciclo circadiano, possano influenzare questa patologia.

Alcuni soggetti, inoltre, sono particolarmente sensibili ad effetti luminosi, come luci intermittenti, od anche solamente a luce naturale; in questi casi si parla di fotosensibilità.

Fattori rappresentanti classi di rischio sono inoltre febbre alta (soprattutto in età infantile), stress emotivo o fisico, sbalzi ormonali legati al ciclo mestruale.

Altresì intossicazioni da farmaci, soprattutto psicogeni, assunzione eccessiva di sostanze eccitanti o abuso di alcol e droghe, possono facilitarne la comparsa.

È quindi fondamentale una diagnosi approfondita, con il fine di identificare la causa scatenante specifica di epilessia, poiché il 70% dei casi può essere curato, in primis attraverso trattamento farmacologico.

Tuttavia, in circa il 30% dei casi, l'eziologia resta sconosciuta.¹

1.3 Diagnosi

La diagnosi di epilessia comprende varie tappe.

Innanzitutto, la persona che ha avuto crisi epilettiche, viene sottoposta ad un complesso iter diagnostico, poiché è strettamente necessario stabilire immediatamente se si tratti di crisi sintomatiche di una malattia acuta in atto, come meningite o evento emorragico cerebrale in corso, o se le crisi sono espressione di una condizione epilettica cronica o che può cronicizzarsi.

L'evento può appunto essere ascrivibile a fenomeni accessuali di altra natura, con sintomi e segnali simili alle crisi epilettiche: sincopi di origine cardiaca, disturbi cerebrovascolari, disordini del movimento, crisi psicogene, disturbi tossico metabolici ed altri ancora.¹

Bisogna rapidamente unire anamnesi, esami di laboratorio ed esami strumentali per tentare di definire il tipo di crisi, quindi il tipo di sindrome epilettica, la causa e, infine, la condotta terapeutica.

Dal punto di vista clinico è necessario che la persona in questione abbia avuto, a distanza di oltre 24 ore, due o più crisi epilettiche spontanee, oppure una singola crisi spontanea ma con un maggiore rischio di ricorrenza, calcolata in base a specifiche caratteristiche cliniche e diagnosticabili con EEG.

Ci si basa inizialmente principalmente su un'accurata e dettagliata anamnesi clinica, ovvero su una precisa descrizione degli episodi critici da parte del paziente ove possibile, ma, risorsa ancora più importante, su delucidazioni da parte dei testimoni che hanno assistito alle crisi.⁸

I segnali, le manifestazioni più evidenti, sono rappresentate da scatti e movimenti anomali, disturbi sensitivi e sensoriali (comparsa di fenomeni visivi e gustativi), sensazione di estraneità, di déjà-vu, difficoltà a parlare, formicolii lungo tutto o parti del corpo.

⁸ Prof.ssa Francia - Come si cura l'epilessia: gli esami per la diagnosi e il trattamento – 2023

Le crisi possono manifestarsi accompagnate da caduta a terra, cianosi temporanea del volto e contrattura mandibolare, talvolta con morsus linguae.⁹

La diagnosi differenziale diventa difficile nel bambino, nelle persone dotate di scarsa capacità di espressione o di poca memoria.

L'anamnesi clinica è sempre coadiuvata da esami diagnostici più specifici.

In particolar modo, quando esiste il sospetto che certi disturbi siano collegati ad epilessia, si passa all'esecuzione di esami strumentali, i quali definiscono al meglio la specifica forma di questa patologia.

Solitamente la prima indagine clinica che si esegue è l'EEG, ovvero l'elettroencefalogramma, considerata la procedura diagnostica più utile per questa patologia.¹

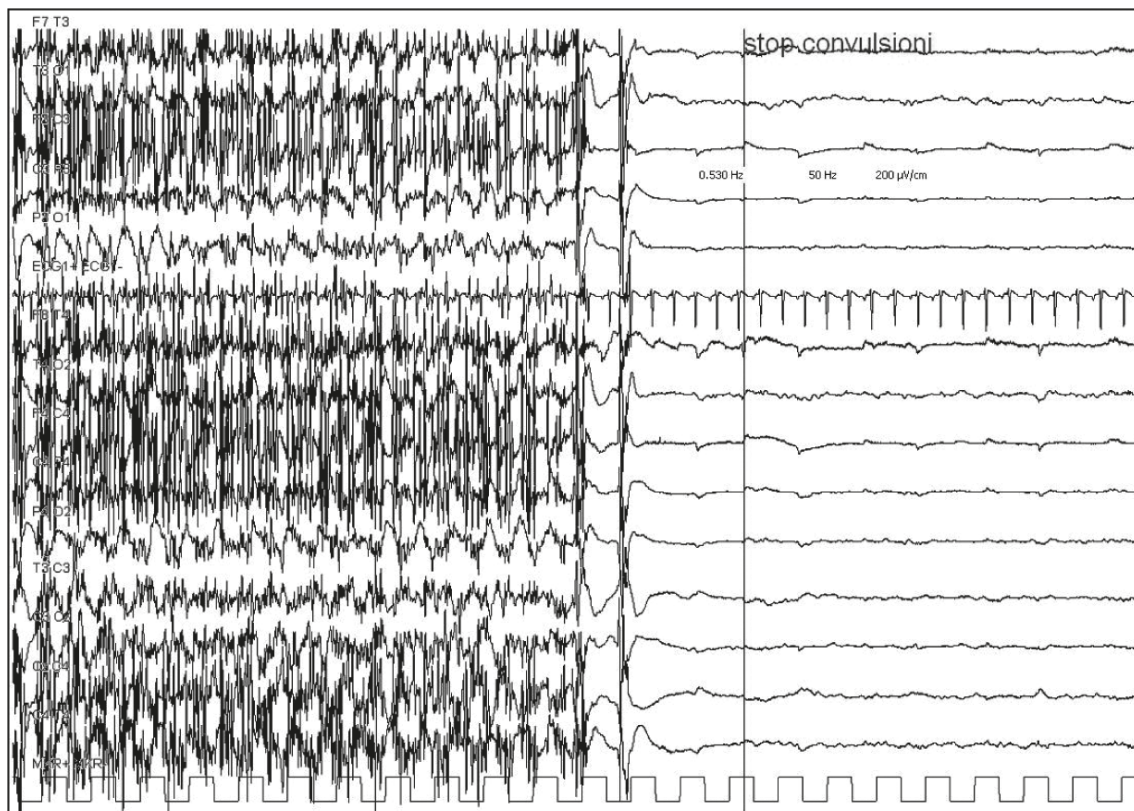


IMMAGINE 1- Tracciato EEG durante una crisi epilettica.¹

⁹Redazione Humanitas - Epilessia: gli esami per la diagnosi e i trattamenti - 2021

Attraverso degli elettrodi posizionati sullo scalpo, in corrispondenza di determinate aree cerebrali, viene registrata l'attività elettrica del cervello: gli impulsi elettrici rilevati vengono trasmessi ad una macchina in grado di tradurli in un tracciato costituito da onde con ampiezza e frequenza definita; viene poi stampato su carta o trasferito su un supporto elettronico.

Il tracciato viene registrato in condizioni di veglia o durante il sonno.

Esiste anche l'EEG dinamico (Holter), che ha lo scopo di registrare l'attività cerebrale in un arco di tempo di uno o più giorni.

Questo esame di facile esecuzione permette di evidenziare eventuali anomalie parossistiche, oltre a permettere di capire quale sia la zona epilettogena, ovvero la regione del cervello da cui originano e si diffondono le crisi.

L'EEG è un esame strumentale non invasivo, innocuo, e perciò non provoca particolari disagi al paziente.

Spesso è coadiuvato con una metodica più avanzata, la tecnica VIDEO-EEG.

Rappresenta un procedimento di monitoraggio, è una registrazione prolungata dell'attività elettrica cerebrale (mediante EEG) e dei comportamenti del paziente (mediante una videocamera), in modo da riprendere una o più crisi ed analizzare l'attività elettrica cerebrale legata a quei movimenti.

Esistono, tuttavia, metodologie ancora più avanzate per un completamento diagnostico.

Nel corso degli ultimi anni hanno acquisito sempre maggior rilevanza le neuroimmagini, attraverso TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) o RMN (Risonanza Magnetica Nucleare); l'RMN dell'encefalo, in particolare, rappresenta l'esame cardine, il "gold standard", per i pazienti affetti da epilessia, poiché permette di evidenziare la presenza di tumori, malformazioni, lesioni strutturali, displasie corticali e presenza di cicatrici che possono causare le crisi.¹

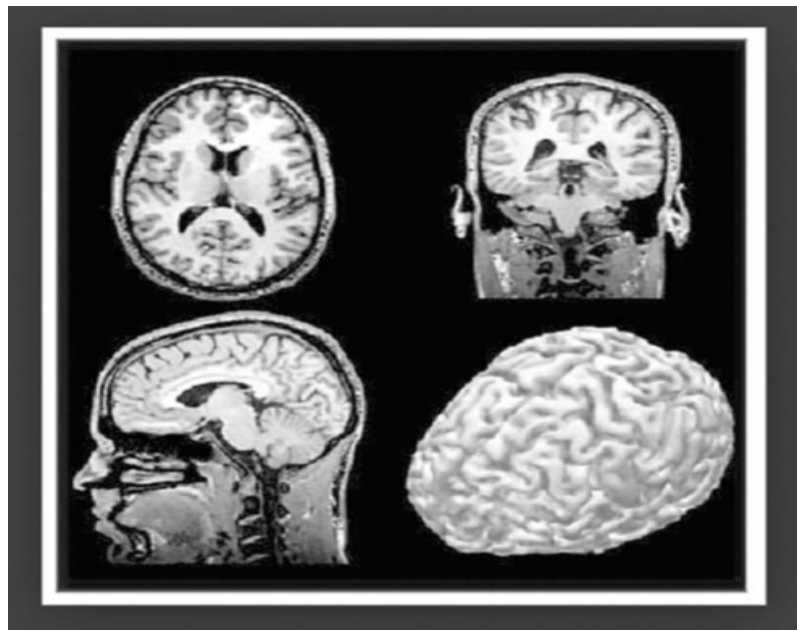


IMMAGINE 2- Esempio RMN encefalo.¹

L'RMN permette di individuare, insomma, cause anatomiche nel 70-80% dei casi, specialmente grazie all'ausilio di macchine ad alto campo (3 TESLA); offre valutazioni morfologiche tridimensionali ad alta risoluzione, superiori per la definizione di piccole lesioni, specialmente in età pediatrica.

Cruciale è l'uso di protocolli di RMN specifici per la determinazione dell'epilessia, come indicato da ILAE (International League Against Epilepsy).

Il protocollo proposto di maggior rilievo è l'HARNES-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences), con sequenze ad elevata

risoluzione 3D-T1 e 3D FLAIR, ovvero set di sequenze base, prevalentemente immagini 3D volumetriche.¹⁰

Esso è facilmente eseguibile e generalizzabile indipendentemente da contesto clinico e da paese.

L'RMN è un esame non invasivo, versatile, ed è di fondamentale importanza, non solo per la diagnosi di epilessia, ma anche per determinare i pazienti candidati alla chirurgia, in quei casi ove è possibile.

In conclusione, quando esiste il sospetto che determinati disturbi siano riconducibili ad epilessia, è fortemente raccomandabile rivolgersi a centri specializzati, presenti su tutto il territorio nazionale, in modo da eseguire un iter diagnostico completo, fondamentale per la successiva strategia terapeutica da adottare.¹

¹⁰ A. Bernasconi, N. Bernasconi, F. Cendes et al. - ILAE "Report speciale condiviso per uso RMN STRUTTURALE IN PAZIENTI CON EPILESSIA"

1.4 Classificazione delle epilessie

L'epilessia è caratterizzata dall'esistenza di diverse sindromi specifiche, tutte ovviamente definite dalla presenza di crisi epilettiche ricorrenti.

Per sindrome epilettica si intende un disturbo neurologico cronico, contraddistinto da una complessità di sintomi e segni associati non in modo casuale, ma che indicano una comune eziologia.

Essa viene definita in base ad antecedenti familiari, all'età d'esordio, al tipo di crisi, all'eziopatogenesi (dati metabolici, neuroimmagini, genetica), a manifestazioni neurologiche associate, ad alterazioni EEG ed alla prognosi.

L'epilessia, come già accennato, può esordire a tutte le età della vita, ma i maggiori picchi d'incidenza si hanno nei bambini e negli anziani.

Le crisi epilettiche possono essere considerate come una delle manifestazioni della sindrome.¹¹

Può anche essere presente lo stesso tipo di crisi in sindromi con diversa prognosi.

Secondo la classificazione del 1989 della ILAE (International League Against Epilepsy), a seconda dell'eziologia o alterazione patologica, le epilessie sono suddivise in *idiopatiche*, *sintomatiche* e *criptogenetiche*:

- *Idiopatiche*: forme di epilessia senza apparenti lesioni cerebrali, spesso legate ad una forte predisposizione genetica ed ereditaria.

Sono caratterizzate da un'insorgenza età dipendente: le riscontriamo infatti prevalentemente nelle fasi infantile e adolescenziale.

Le crisi presentano un normale sviluppo psicomotorio ed i pazienti rispondono bene alla terapia farmacologica; hanno buona tendenza alla risoluzione.

¹¹ Prof. O. Mecarelli - Brochure "Le Epilessie. Definizione, classificazione, diagnosi e terapia" – 2014

Queste forme di epilessia sono molto sensibili alla privazione di sonno e le crisi sono spesso concentrate nella prima ora del risveglio; in alcuni pazienti possono anche essere scatenate da fotosensibilità.

Esempi sono epilessie con assenze, epilessia mioclonico giovanile, epilessia da lettura ed epilessia rolandica.

- *Sintomatiche*: forme di epilessia con alterazioni patologiche accertate nel cervello, causate quindi da un danno, una lesione o una malformazione cerebrale identificabile, per esempio tumori cerebrali, ictus o emorragie.

Si possono includere anche traumi cerebrali di lunga data, per esempio complicazioni alla nascita che hanno causato disabilità mentali e fisiche.

Sono caratterizzate principalmente da crisi focali, che possono generalizzarsi, coinvolgendo zone specifiche del cervello.

Esempi sono la sindrome di West, la sindrome di Lennox-Gastaut, epilessie del lobo frontale o temporale.

In questa tipologia di epilessie il trattamento farmacologico è cruciale.

- *Criptogenetiche*: forme di epilessia la cui eziologia è sconosciuta; spesso presentano sintomatologie molto gravi.

Sono definite spesso “probabilmente sintomatiche”, in cui si sospetta una causa sottostante, ma non rilevabile dagli strumenti diagnostici.¹²

La classificazione delle epilessie è in continuo aggiornamento; va di pari passo con i progressi man mano raggiunti grazie alla ricerca clinica, genetica ed eziologica.

Per queste motivazioni si è assistito ad un’evoluzione della classificazione ILAE nel 2017, in cui ci fu un diverso approccio alla patologia, partendo dal tipo di crisi e dalla localizzazione anatomica.

¹² G. Di Gennaro – Enciclopedia Treccani - Epilessia

Ciò permette una diagnosi più precisa, fondamentale per la gestione personalizzata del paziente epilettico.¹³

Un ulteriore aggiornamento si è recentemente avuto nel 2025, in cui per prima cosa si valuta la zona del cervello coinvolta e si distingue l'insorgenza delle varie crisi epilettiche.

Questa nuova classificazione, in particolare, tiene conto della presenza o meno di coscienza durante l'attacco epilettico, quindi attraverso la valutazione clinica della consapevolezza e della reattività.

Si è voluto ulteriormente semplificare la terminologia e focalizzarsi sulla descrizione cronologica della semiologia.¹⁴

È da sottolineare che il *punto di riferimento* per le seguenti classificazioni è sempre rimasto comunque la prima classifica del 1989.

La classificazione delle epilessie è *fondamentale*.

È lo strumento chiave nella valutazione del paziente che presenta crisi epilettiche.

Essa ha molti scopi, principalmente comprendere il tipo di crisi, quali altri attacchi epilettici si potrebbero verificare nello stesso individuo, scoprirne le cause, con il fine di fare una prognosi.

È molto importante, inoltre, per fornire informazioni sul rischio di co-morbidità, quali, per esempio, difficoltà di apprendimento, disabilità intellettiva, autismo.

Infine, ma non per importanza, la classificazione guida alla scelta della terapia antiepilettica.¹³

¹³ S. Berkovic, G. Capovilla, I.E. Scheffer et all. - Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia – 2017

¹⁴ Benicky- *Epilepsia* - Classificazione aggiornata delle crisi epilettiche LICE 2025 – 2025

1.5 Classificazione delle crisi epilettiche

Una crisi epilettica provoca una variazione temporanea rispetto al modo in cui un individuo si muove, sente o pensa.

Le crisi possono assumere diverse forme: convulsioni, tremori, cambiamenti del comportamento e della consapevolezza.

Un numero cospicuo di persone prova insolite sensazioni immediatamente prima dell'insorgenza della crisi; sono causa, ad esempio, di scuotimenti incontrollabili involontari, accompagnati, a volte, da perdita di coscienza; talvolta, le persone, smettono di muoversi, perdendo la consapevolezza di quello che sta accadendo.¹⁵

Dal punto di vista clinico, le crisi epilettiche si possono manifestare in maniera estremamente eterogenea; a determinarne la modalità è l'area del cervello in cui esse insorgono ed avvengono.¹⁶

In modo analogo alle sindromi epilettiche, quindi, è possibile classificare altresì le crisi epilettiche.

Secondo recenti aggiornamenti (2025) di ILAE (International League Against Epilepsy), si classificano, da un punto di vista tassonomico, in quattro classi:

- *crisi focali*: originate in un'area circoscritta del cervello.
- *crisi generalizzate*: coinvolgono più aree di entrambi gli emisferi cerebrali o l'intero encefalo.
- *crisi di origine sconosciuta (focali o generalizzate)*: non ci sono prove sufficienti a determinare né la tipologia della crisi né lo stato di coscienza.
- *crisi non classificate*: dal punto di vista clinico, le crisi, sono certamente di tipo epilettico, ma con basi temporaneamente insufficienti per essere classificate, in attesa di esami diagnostici più approfonditi.¹³

¹⁵ M.C. Levin - Sindromi convulsive - 2025

¹⁶ E. Granieri -Brochure "Le epilessie" – 2012

1.5.1 Crisi epilettiche focali

L'esordio delle crisi epilettiche in età adulta è un fattore importante, spesso indicativo per una tipologia di crisi di tipo focale.

Essa termina, generalmente, entro i due minuti; se supera i 5 minuti è necessario richiedere un intervento medico.

Come suddetto in precedenza, queste crisi generano in una sola area del cervello; la scarica origina da un preciso punto della corteccia cerebrale e, a seconda della funzione controllata da quella zona, si avranno diversi sintomi.

In certi casi si limitano ad una determinata zona iniziale, ma è possibile che una crisi epilettica inizi come focale per poi interessare tutta la corteccia; in questo caso si parla di una generalizzazione secondaria della crisi.

In base all'EEG ed ai sintomi clinici, si distinguono le differenti forme di crisi focali.¹

A seconda del lobo cerebrale interessato, si determinano l'aspetto e le modalità della crisi:

- *lobo frontale*: è la zona più frequentemente colpita nell'adulto; questo tipo di epilessia è noto per crisi soprattutto notturne, brevi e frequenti. Le crisi si presentano con sintomi sensoriali, emotivi e cognitivi, e vanno ad interessare memoria, capacità linguistiche e motorie.
- *lobo temporale*: è anch'essa una zona comunemente molto colpita. Le crisi insorgono prevalentemente nell'infanzia e nell'adolescenza. Vanno ad interessare udito, emozioni, memoria ed umore.
- *lobo occipitale*: è un'area corticale in cui le crisi originano con meno frequenza, interessando l'elaborazione visiva.

- *lobo parietale*: si tratta di un'altra area con bassa frequenza di origine. Causa sensazioni somatiche, disturbi della percezione e della comunicazione sensoriale.¹⁷

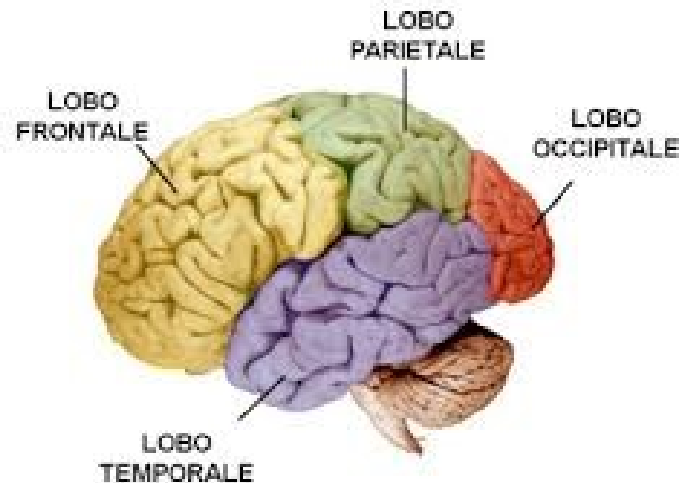


IMMAGINE 3- La struttura del cervello umano e i suoi lobi.¹⁷

Oltre a distinguere le crisi focali per il luogo di insorgenza, può essere fatta un'ulteriore suddivisione rispetto alla presenza o meno della *compromissione di coscienza*, ovvero la capacità dell'individuo di percepire, essere consapevole, di ciò che accade a lui e ciò che vive durante la crisi; possono essere quindi accompagnate da disturbi della consapevolezza e responsività.

Sono, dunque, suddivise attraverso la valutazione di test comportamentali diretti eseguiti da personale medico, o utilizzando informazioni riguardanti l'anamnesi del paziente.

Le crisi focali, di conseguenza, possono essere distinte in:

- *crisi focali consapevoli* con coscienza conservata. La persona rimane cosciente; è in grado di interagire e di riferire, in seguito, cos'ha vissuto e quello che è successo durante la crisi. Sono accompagnate da una modifica delle emozioni o nel modo di percezione dell'ambiente

¹⁷ Dott. A. Griguolo - Lobi del cervello - 2019

circostante, con alterazione dei cinque sensi. Possono comportare, inoltre, sintomi motori localizzati, autonomici (sudorazione, palpitazioni) o psichici (déjà-vu, paura).

- *crisi focali con compromissione della coscienza*: la persona presenta una riduzione o compromissione della consapevolezza; non è in grado di riferire, successivamente all'episodio, ciò che le è accaduto, poiché non ha alcun ricordo. Gli individui interessati risultano assenti, dissociati dalla realtà, come in trance. Molto spesso, queste crisi, sono accompagnate da automatismi, come movimenti ripetitivi della masticazione, manipolazione di oggetti, masticazione delle labbra.
- *crisi focali con stato della consapevolezza non valutabile*.
- *crisi focali con evoluzione bilaterale*: le crisi originano in un'area ben precisa del cervello ma, in seguito, per motivi che ancora rimangono sconosciuti, la parte coinvolta si estende ad entrambi gli emisferi cerebrali (*crisi tonico-clonica bilaterale*).

Le crisi focali, oltretutto, sono classificate come aventi *manifestazioni osservabili o non osservabili*; la semiologia *osservabile* comprende caratteristiche involontarie che possono includere segni motori, afasici, autonomici.

Per descrivere le crisi devono essere indicati fattori seguendo la sequenza cronologica (da *focale* a *tonico-clonica bilaterale*), illustrando, inoltre, la frequenza dei fenomeni convulsivi.¹⁸

¹⁸ *Epilepsia* - Classificazione aggiornata delle crisi epilettiche: documento di posizione della ILAE – 2025

1.5.2 Crisi epilettiche generalizzate

Le crisi epilettiche generalizzate rappresentano un gruppo relativamente frequente di epilessia (15-20%).

Il loro sviluppo è tipicamente “normale”, senza ulteriori anomalie neurologiche o neuroradiologiche; tuttavia, sono possibili co-morbidità come disturbi dell’umore, iperattività e, in minor casistiche, difficoltà di apprendimento.

Hanno origine in aree estese che coinvolgono entrambi gli emisferi cerebrali; possono provenire da parti ben definite situate nella corteccia o nelle strutture sub-corticali: il *talamo* rappresenta un fattore chiave in questo tipo di crisi, in quanto possiede diffuse connessioni tra la corteccia appunto e le altre regioni del cervello.

Solitamente si associano a perdita di coscienza.¹⁹

Il nuovo aggiornamento ILAE (International League Against Epilepsy) del 2025, vede classificare le crisi epilettiche generalizzate in 3 classi, in base alla manifestazione clinica:

1. *Assenze*
2. *Crisi motorie generalizzate*
3. *Crisi tonico-cloniche generalizzate*

Le *assenze* presentano 4 sottoclassi:

- *assenza tipica*: a insorgenza e cessazione improvvisi, è caratterizzata da un’inaspettata e brusca interruzione dell’attività che l’individuo sta

¹⁹ A. Crespel, P. Gélisse, P. Genton - Epilessie generalizzate - 2024

svolgendo, per poi riprenderla, come se nulla fosse accaduto, dopo un periodo variabile breve, che va da pochi secondi a mezzo minuto circa; durante la crisi si ha perdita di espressione facciale (sguardo fisso) e breve deviazione verso l'alto degli occhi. Solitamente il paziente non risponde; nella maggior parte dei casi, di conseguenza, anche la consapevolezza è compromessa (ad un osservatore esterno sembra che il soggetto “s’incanti”). La maggior parte dei pazienti (80% circa) presenta pochi automatismi, eccetto il coinvolgimento oculare con l’apertura degli occhi, o un lieve mioclono palpebrale. Il recupero è molto rapido, vi è un immediato ritorno alla normalità, sebbene nei bambini, la fascia d’età più colpita, può persistere uno stato confusionale precedente al riorientamento. Possono essere provocate da stimolazione luminosa intermittente. Se non trattate, possono verificarsi più di una volta al giorno.

- *assenza atipica*: simile all’*assenza tipica*, ma con esordio ed epilogo meno repentini e durata maggiore. È caratterizzata da alterazione di coscienza e, quando presenti, le alterazioni del tono muscolare sono più pronunciate, per esempio la flessione del capo. Possono verificarsi nella Sindrome di Lennox-Gastaut.
- *assenza mioclonica*: ad esordio ed arresto improvvisi, è caratterizzata da scosse ritmiche, generalmente degli arti superiori, associate ad abduzione delle braccia; se il paziente si trova in posizione eretta non cade, ma si verifica un’inclinazione del busto. Le scosse miocloniche sono generalmente bilaterali e simmetriche. Possono essere accompagnate, occasionalmente, da mioclonie periorali e scosse ritmiche testa e gambe. Vi può essere alterazione o meno di coscienza, a seconda dalle casistiche. Raramente le crisi sono accompagnate da automatismi, come incontinenza urinaria o cambiamento di respirazione; occasionalmente si possono osservare manifestazioni autonome gestuali. La durata della crisi è

variabile, solitamente di breve durata (circa 10 secondi) e può verificarsi più volte al giorno.

- *mioclonia palpebrale*: può essere associata o meno ad assenze. È una crisi caratterizzata da brevi, ripetitive contrazioni miocloniche delle palpebre, spesso ritmiche, associate a simultanea deviazione verso l'alto dei bulbi oculari e, occasionalmente, estensione della testa. Prevalentemente causata da esposizione a luce solare intensa, caratterizzata da una chiusura lenta degli occhi, volontaria o involontaria. È molto breve e si verifica molto spesso, anche più volte all'ora. Precedentemente era definita Sindrome di Jeavons.

Similmente alle assenze, anche le *crisi motorie generalizzate* sono suddivise in sottoclassi, più precisamente 7:

- *crisi mioclonica generalizzata*: coinvolge la corteccia motoria; è caratterizzata dalla comparsa di una contrazione improvvisa, involontaria e relativamente breve di un muscolo o di un gruppo di muscoli. Le mioclonie sono difatti definite come “contrazioni muscolari o di gruppi muscolari improvvise, brevi, involontarie, singole o multiple, irregolari, aritmiche”. Non è accompagnata da alterazione di coscienza. In genere, la crisi, è bilaterale e simmetrica, ma può predominare su un lato del corpo, coinvolgendo prevalentemente gli arti superiori, ma raramente anche quelli inferiori, provocando cadute improvvise, talvolta lesioni. Può essere causata da stimolazione luminosa. Le mioclonie sono un requisito imprescindibile per la diagnosi di *Epilessia mioclonica giovanile*, in quanto le fasce d'età predominanti di queste crisi sono quella infantile e adolescenziale; difficilmente proseguono nell'adulto maturo ove, tuttavia, possono evolvere in altre forme di crisi generalizzate, con predominanza di crisi tonico-cloniche.

- *crisi clonica generalizzata*: caratterizzata da brevi scosse miocloniche regolari e ripetitive che coinvolgono gli stessi distretti muscolari. Esse si manifestano come bilaterali, ritmiche, ma non sempre sincrone e simmetriche. Simili per insorgenza alle *crisi di assenza miocloniche*, che, tuttavia, presentano schemi motori distinti.
- *crisi mioclonica negativa generalizzata*: definita come “una breve interruzione del tono muscolare, che causa improvvisa e rapida perdita di movimento, che può apparire macroscopicamente come una scossa mioclonica”. Caratterizzate da crisi bilaterali, non sempre, però, sincrone e simmetriche. Per documentare il *mioclono negativo*, frequentemente è necessario chiedere al paziente di eseguire un’attivazione muscolare volontaria, come, per esempio, sollevare le braccia. È stato dimostrato un coinvolgimento di questo tipo di crisi nelle *Epilessie miocloniche progressive*; inoltre, possono verificarsi nelle *Encefalopatie epilettiche metaboliche*.
- *Spasmi epilettici generalizzati*: caratterizzati da contrazioni dei muscoli assiali, soprattutto del tronco e prossimali, di breve durata, causando abduzione ed estensione di entrambe le braccia, flessione dell’anca. Gli spasmi possono verificarsi con forme più lievi, manifestazioni quasi impercettibili, che coinvolgono il capo, con piccole smorfie, sorrisi o movimenti del mento. Si presentano solitamente al risveglio. Rappresentano la variante “tonica” del primo anno di vita del bambino, compaiono a raffiche; la diagnosi è essenziale poiché sono il preludio di epilessie gravi nel bambino (come la Sindrome da spasmi epilettici infantili) e, di conseguenza, nell’adulto.
- *crisi tonica generalizzata*: caratterizzata da una sostenuta contrazione muscolare di breve durata che provoca rigidità o postura tesa, generalmente con estensione, che può interessare anche i muscoli flessori. Sono bilaterali ma non sempre simmetriche. Solitamente sono

precedute da un sussulto, più raramente da *spasmi tonici*, da *crisi mioclonica-clonica* o da una crisi ipercinetica seguita da *spasmi ipermotori-tonici*. Possono essere clinicamente evidenti, accompagnate da pianto, apnea, abduzione ed elevazione degli arti con una componente vibratoria e chiusura bilaterale dei pugni; causano sbilanciamento violento, caduta e lesioni del paziente se egli viene colto da crisi mentre si trova in posizione eretta. Vi sono anche crisi più lievi, associate a lenta rotazione o deviazione degli occhi verso l'alto, occasionalmente con smorfie facciali o movimenti flessori della testa e del tronco; se avvengono nel sonno, risultano appunto lievi, e di sovente non vengono né identificate, né quantificata la frequenza delle crisi. Sono *indispensabili* per la diagnosi della Sindrome di Lennox-Gastaut.

- *crisi atonica generalizzata*: caratterizzata da una perdita o una diminuzione improvvisa del tono muscolare, senza precedenti eventi mioclonici o tonici che possono presagire questo tipo di crisi; può interessare solo il collo con conseguente caduta del capo, ma, più frequentemente, coinvolge anche tronco e arti, con perdita del tono posturale, provocando brusche e traumatiche cadute a terra e rischio di lesioni. Generalmente si osservano nella Sindrome di Lennox-Gastaut.
- *crisi mioclonica-atonica generalizzata*: caratterizzata da lieve vocalizzazione a cui consegue una breve scossa mioclonica che interessa i muscoli prossimali; è seguita da una sommaria componente atonica, la quale può essere lieve e molto rapida, con un cenno del capo, o più evidente, con un'inattesa e violenta caduta a terra. è essenziale per la diagnosi della Sindrome di Doose.

Infine, ma non per importanza, nella classificazione ILAE viene illustrata l'ultima tipologia di crisi, ovvero la *crisi tonico-clonica generalizzata*.

Costituisce la crisi epilettica più conosciuta nell'immaginario collettivo, ma altresì con maggiore criticità; presenta, difatti, la più alta morbilità e mortalità associate, con il maggior rischio di traumi e complicanze.

Usualmente è strutturata in 3 fasi: *tonica*, *clonica* e *post critica*. Tipicamente l'esordio avviene con immediata perdita di coscienza, in cui il paziente, se in posizione eretta, cade bruscamente a terra con rischio di lesioni. È costituita da una prima fase *tonica*, con attività muscolare sostenuta, irrigidimento muscolare con contrazione di tutta la muscolatura; talvolta si verificano episodi di apnea con cianosi del volto, morsus linguae ed importanti disturbi vegetativi (incontinenza urinaria, midriasi, modifiche della pressione arteriosa, ipersecrezione salivare, disturbi del ritmo cardiaco). Vi segue una fase *clonica*, caratterizzata da decontrazioni muscolari intermittenti (alternanza tra rigidità e rilassamento dei muscoli) e progressivo rallentamento delle scosse cloniche, dovuto al graduale aumento della durata dei periodi di silenzio, i quali interrompono l'attivazione muscolare, fino alla conclusione della crisi. Questi fenomeni motori sono bilaterali ma non sempre simmetrici e, nelle *crisi tonico-cloniche generalizzate*, possono essere osservate caratteristiche focali, come la versione forzata del capo. Nel periodo *post-critico*, ovvero l'ultima fase, il paziente continua a presentare disturbo di coscienza, è ipotonico, con respiro rumoroso che torna lentamente alla normalità, insieme al ripristino del contatto con la realtà. Lascia una condizione di debilitazione generale, con dolori muscolari diffusi, cefalea e profonda stanchezza; spesso, infatti, dopo la crisi segue un sonno prolungato. Questo tipo di crisi può essere preceduta da scosse miocloniche sporadiche o irregolari, riscontrate spesso in persone con *epilessia mioclonico giovanile*, o da una crisi di *assenza*. Può comparire in tutti i tipi di epilessia, generalmente come manifestazione secondaria e conclusiva di una crisi focale. La durata media di una crisi è di circa 1 minuto e ½.

In definitiva, la classificazione aggiornata delle crisi epilettiche (ILAE-2025) è molto utile, non solo come strumento diagnostico, ma anche come base per una cura personalizzata e basata sull'evidenza scientifica dell'epilessia.

La sua struttura, configurabile ed adattabile, garantisce che rimanga rilevante ed utile in tutto lo spettro della pratica clinica e della ricerca.²⁰

²⁰ S. Beniczky, E. Trinka - Aggiornamento classificazione delle crisi epilettiche ILAE –2025

1.6 Disturbi che simulano l'epilessia

Esistono disordini cerebrali che causano alterazioni neuronali, provocando, talora, eventi parossistici non epilettici, del tutto simili a crisi vere e proprie, caratterizzate principalmente da un'iperattività elettrica anomala, sincronizzata e prolungata di un gruppo di neuroni nella corteccia cerebrale; viene alterato, dunque, il delicato equilibrio tra meccanismi di eccitazione ed inibizione del cervello.

Queste disfunzioni possono essere provocate da una varietà di fattori.

Sebbene non si tratti di “vera epilessia”, nel senso di sindrome cronica, le crisi che mimano questa patologia sono indotte, di conseguenza, da un temporaneo malfunzionamento elettrico o biochimico a livello neurologico, reversibile una volta trattata la causa sottostante.

È perciò necessaria una corretta diagnosi repentina, per eludere trattamenti inefficaci e per, in taluni casi, evitare di mettere a rischio la vita del paziente.

Le cause più frequenti sono riconducibili a componenti psichiche e psicologiche profonde (17% dei casi).²¹

Si parla di *PNES* (*crisi non epilettiche psicogene*), anche dette crisi funzionali/dissociative, in cui si riconoscono eventi parossistici simili a crisi convulsive, ma accompagnate da scariche elettriche cerebrali anomale.

Si manifestano con movimenti violenti, pianto, vocalizzazioni o perdita di coscienza apparente.

Esse si distinguono, inoltre, dalle crisi epilettiche, poiché le PNES durano più a lungo, i movimenti possono essere “bizzarri”, asincroni e con chiusura forzata degli occhi.

²¹ E. Josien - Crisi non epilettiche – 2005

I pazienti non rispondono alla terapia con farmaci antiepilettici, ma richiedono un approccio psicoterapeutico.²²

Un'ulteriore causa molto frequente è rappresentata dalle *sincopi*.

La *sincope* è rappresentata da un repentino calo di pressione, il quale provoca una riduzione di flusso sanguigno al cervello (ipoperfusione cerebrale transitoria).

È dovuto all'arresto o al grave rallentamento della frequenza cardiaca, oppure dall'accelerazione del battito cardiologico.

Quando il calo della pressione è più graduale, appena prima della perdita di coscienza, l'individuo avverte un senso di mancamento, vertigini, sudorazione intensa con pallore e oscuramento della vista; se la caduta pressoria è precipitosa, la perdita di coscienza avviene bruscamente.

Si ha, di conseguenza, uno svenimento solitamente accompagnato da movimenti involontari, notevolmente simili a scatti clonici brevi, i quali possono simulare una crisi epilettica: si parla di “sindrome convulsiva”.

Spesso i fattori scatenanti che la riguardano, sono riconducibili a componenti emozionali intense, sforzi notevoli, ipoglicemia prolungata, disidratazione, ed altri ancora.²¹

Le diversità più rilevanti rispetto ad epilessia sono, in primis, la durata delle crisi, in quanto nelle sincopi vi è un recupero repentino (circa 5/10 secondi) e, in secondo luogo, il tracciato EEG, il quale non mostra scariche elettriche riconducibili ad epilessia.²³

²² F. Arganini, G. D'Anna, M. Picchetti - Crisi parossistiche non epilettiche (PNES): considerazioni a ponte fra psichiatria e neurologia - 2024

²³ Dott.ssa P. Penovich - L'angolo del medico, un enigma da risolvere: cos'è una crisi non epilettica? – 2022

Tuttavia, il soggetto, dopo la sincope può mostrare, soventemente, episodi di confusione mentale, sonnolenza, cefalea prolungata.²¹

Una diagnosi differenziale è cruciale ancora di più in questo caso, per escludere forme epilettiche o cardiache.²³

In aggiunta a questi malesseri, ne esistono altri che possono inscenare epilessia: i più noti sono i *disturbi metabolici*, i *disturbi del sonno*, gli *attacchi di panico*, *stress* ed alcune alterazioni fisiche come *tumori*, *ictus*, *traumi cranici gravi* o *malformazioni congenite*.

Per quanto riguarda i *disturbi metabolici*, la carenza di vitamina B6, l'ipoglicemia o l'ipocalcemia possono originare, nei casi più gravi, crisi miocloniche, del tutto affini a quelle epilettiche.

La causa, inoltre, può essere legata ad errori congeniti di origine metabolica: si rammenta la Malattia di Alpers, una patologia rara ereditaria metabolica appunto.

Anche i *disturbi del sonno*, eventi, vale a dire, come parasonnie, terrore notturno, disturbo comportamentale del sonno REM, ma in particolare *insonnia* e *narcolessia* (patologia cronica invalidante), possono indurre crisi epilettiche.

È noto come privazione di sonno o alterazione del ciclo sonno-veglia, possano causare veri e propri disordini epilettici.

Tuttavia, l'*insonnia*, è uno dei fattori più noti che mima le crisi, affaticando il Sistema Nervoso Centrale (SNC) ed abbassandone le difese.

La *narcolessia* è associata ad una disregolazione del sonno REM.

È caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza diurna cronica, spesso associata ad un'improvvisa perdita del tono muscolare, simulando una crisi epilettica atonica; questo attacco è definito "cataplessia".

Le cataplessie sono spesso interpretate come sintomi di epilessia, pertanto si corre il rischio di essere trattati con terapie errate.

Periodi di *stress* prolungato influenzano i neurotrasmettitori che regolano l'eccitabilità dei neuroni, agendo direttamente sulle reazioni chimiche del cervello; ciò può rendere questo organo più vulnerabile all'innesco delle crisi.

Inoltre l'*abuso cronico di alcol*, soventemente, causa danni neurologici e, successivamente, epilessia sintomatica; anche la repentina sospensione può provocare crisi d'astinenza alcolica, accompagnate da crisi tonico-cloniche; differiscono dalle crisi epilettiche poiché queste sono spontanee e ricorrenti, mentre le prime sono occasionali e indotte.²¹

CAPITOLO II

CURE E TERAPIE

La cura dell'epilessia rappresenta una delle sfide più complesse e multiformi in ambito neurologico, poiché essa costituisce una delle malattie croniche cerebrali più rilevanti e invalidanti a livello mondiale: è classificata come la sesta patologia neurologica più impattante a livello globale; se non trattata in modo ottimale, è associata ad un aumento del rischio di lesioni fisiche e mortalità.

Si stima che solo in Italia colpisca l'1% della popolazione ad alto e medio reddito, con picchi d'incidenza nelle fasce d'età più delicate e soggette a fragilità, ovvero nei bambini e negli anziani, senza contare l'incidenza di forme rare in 1 persona su 2000.

Le fonti possono essere le più svariate: cause metaboliche, genetiche, strutturali, infettive o disimmuni, tenendo presente che tutt'ora, nonostante i progressi della medicina, 1/3 delle epilessie ha origine sconosciuta.

Si è davanti, dunque, ad un contesto di elevata complessità che richiede piani di cura estremamente specifici ed adeguati, che necessitano di un approccio metodologico rigoroso e multidisciplinare per l'analisi di tutte le sfaccettature di questa complessa patologia.

Il trattamento dell'epilessia ha l'obiettivo primario di ridurre le crisi, nel migliore dei casi eliminandole, designando un piano terapeutico ottimale, stilato a seguito di una diagnosi accurata, considerando le caratteristiche della persona affetta, ovvero età, sesso, attività lavorativa etc.

L'epilessia, di conseguenza, rappresenta una problematica di vasta portata dal punto di vista della qualità di vita dei pazienti affetti da questa patologia: i trattamenti hanno dunque il fine primo di migliorare concretamente la vivibilità, inclusi i rapporti sociali, le opportunità socio-economiche lavorative, l'ottenimento di cure appropriate e di supporto sociale adeguato.

La gestione dell'epilessia è in continua evoluzione, grazie ai progressi della ricerca scientifica degli ultimi decenni.

Ci si avvale dell'aumento di studi su nuove terapie, inclusi farmaci con effetti collaterali minori, uniti a trattamenti innovativi ed al crescente utilizzo dell'AI (Intelligenza Artificiale), allo scopo di migliorare sempre più la diagnosi per una miglior gestione delle crisi epilettiche.²⁴

²⁴C. A. Galimberti, O. Mecarelli, M. Pani et al.- Brochure LICE "LIBRO BIANCO EPILESSIA: analisi di bunden, percorsi e accessibilità alle cure." - 2024

2.1 Trattamento dell'epilessia

Esistono più strade terapeutiche per la cura dell'epilessia.

Di prassi, il primo approccio terapeutico si basa sulla *terapia farmacologica*., ovvero l'uso di farmaci antiepilettici.

Sono presenti in commercio oltre 20 farmaci per l'epilessia, i quali, tuttavia, hanno un'azione prevalentemente sintomatica, ovvero controllano la comparsa delle crisi, riducendone la frequenza e l'intensità, ma non curano la causa sottostante.

Nel 70% dei casi la terapia farmacologica funziona, mentre il 30% non risponde alle cure (soprattutto i pazienti con epilessia focale); questa condizione viene definita farmaco-resistenza.

Il 15-20% dei pazienti farmacoresistenti potrebbe trovare beneficio con la *neurochirurgia*, altro tipo di trattamento indicato per ridurre le crisi epilettiche o addirittura per la loro scomparsa.

Ovviamente il paziente deve sottoporsi ad un iter diagnostico attraverso specifiche valutazioni multidisciplinari personalizzate per valutare la possibilità di un fattibile intervento chirurgico.

Vi sono purtroppo alcune persone con epilessia farmaco-resistente che non possono essere sottoposte ad intervento neurochirurgico: le crisi hanno origine in entrambi gli emisferi od in molteplici aree nello stesso emisfero, oppure sono generate in zone cerebrali funzionalmente importanti che non possono essere asportate senza determinare gravi disabilità, per esempio aree motorie o del linguaggio.

In queste situazioni si può ricorrere a terapie alternative palliative, con lo scopo di diminuire le crisi epilettiche ed il numero o la quantità dei farmaci antiepilettici, di conseguenza migliorando la qualità della vita.

Si parla dunque di tecniche di neurostimolazione, ovvero *stimolazione del nervo vago* e *Deep Brain Stimulation (DBS)*, oppure ricorrendo alla *dieta chetogenica*.¹

2.1.1 La terapia farmacologica

La terapia primaria come trattamento dell'epilessia è rappresentata dall'uso di farmaci antiepilettici (FAE).

Dopo un'adeguata valutazione del medico neurologo, in relazione a fattori eterogenei, quali tipo e gravità delle crisi, età del paziente, uso di altri farmaci e possibili co-morbidità presenti, viene selezionato il farmaco antiepilettico da adottare.

È inoltre fondamentale identificare la natura di epilessia, ovvero se si è di fronte ad una tipologia di crisi di tipo focale o generalizzato, in quanto vi sarà un approccio terapeutico differente e specifico.²⁵

L'obiettivo della terapia con antiepilettici è quello di tenere sotto controllo le crisi con il minor rischio di effetti indesiderati.²⁶

Per ridurre al minimo il rischio di potenziali effetti collaterali, inizialmente, si cerca di trattare il paziente con la monoterapia, ovvero con la somministrazione di un solo antiepilettico, poiché l'uso di più farmaci aumenterebbe il rischio di interazioni.

Nella metà dei casi questo tipo di terapia funziona; contrariamente si effettua il tentativo di somministrazione di un altro farmaco, sempre in monoterapia.

Nel caso di un ulteriore insuccesso, si ricorre alla politerapia, ovvero all'associazione di due o più farmaci con meccanismi d'azione differenti ma complementari.

Se anche questo tentativo fallisce, si dovrà valutare l'utilizzo di altre strade terapeutiche.

²⁵ Dott. G. Sciarra - I FARMACI ANTIEPILETTICI –2025

²⁶ T. Hakamy - Neuropharmacology of antiseizure Drugs – 2023

Di prassi il trattamento ha inizio con bassi dosaggi, i quali vengono aumentati fino al raggiungimento della dose di mantenimento raccomandata dal neurologo, calcolata in base a peso corporeo ed all'età in primo luogo; l'assunzione dei medicinali deve essere molto rigorosa, ad intervalli regolari distribuiti in più dosi giornaliere, consentendo all'organismo di abituarsi al farmaco in questione.

Il paziente deve essere consapevole che la terapia antiepilettica è molto lunga; può durare anni o protrarsi per tutta la vita.

Tuttavia, è necessario venire a conoscenza che, in casi piuttosto rari, il medico epilettologo potrebbe prendere in considerazione di interrompere la terapia, in relazione principalmente al tipo di epilessia, al numero di episodi epilettici verificatisi ed all'età di insorgenza delle crisi.

Dopo 2 anni consecutivi in assenza di esse, egli potrebbe optare per l'interruzione della terapia; suddetta situazione dovrà avvenire nell'arco di alcuni mesi, con la riduzione progressiva delle dosi del farmaco; in caso di politerapia, avverrà inizialmente la sospensione del farmaco meno efficace.

Un altro aspetto molto importante per la valutazione dell'antiepilettico più appropriato, risulta essere l'esecuzione di alcuni prelievi ematici, ovvero la misurazione del dosaggio plasmatico di medicinale nel sangue; questa ulteriore "tecnica" consente principalmente di scongiurare la comparsa di effetti indesiderati dovuti ad un dosaggio troppo elevato, oltre al controllo della corretta assunzione dei farmaci da parte del paziente e, per quanto riguarda l'inizio di una politerapia, scongiurare le interferenze con il farmaco in uso o farmaci assunti per altre patologie.²⁶

Usualmente, i farmaci antiepilettici, vengono classificati in base alla loro efficacia terapeutica ed al loro differente meccanismo d'azione; presentano profili farmaceutici ben distinti e di conseguenza differenti effetti avversi e dissimili interazioni farmacologiche.

Il primo composto ad essere utilizzato fu il *bromuro di potassio*, menzionato da Lancet nel 1857; in seguito, grazie al progresso scientifico, vi fu un eccellente miglioramento nella gestione delle crisi, con l'incessante scoperta di nuove molecole.²⁷

Anzitutto, i farmaci antiepilettici, vengono suddivisi in 3 generazioni, evolute per migliorare la tollerabilità e l'efficacia:

1) FAE di vecchia generazione (prima degli anni 90'):

- FENOBARBITAL
- FENITOINA
- ACIDO VALPROICO
- CARBAMAZEPINA
- ETOSUCCIMIDE
- PRIMIDONE

2) FAE “nuovi” (anni 90'-primi 2000)

- LEVETIRACETAM
- LAMOTRIGINA
- OXACARBAZEPINA
- TOPIRAMATO
- GABAPENTIN
- ZONISAMIDE
- TIAGABINA
- FELBAMATO

3) FAE di ultima generazione (2005-2010)

- LACOSAMIDE

²⁷ L. Abate - Antiepilettici –2022

- BRIVARACETAM
- ESLICARBAZEPINA ACETATO
- PERAMPANEL
- CENOBAMATO
- VIGABATRIN
- CLOBAZAM ²⁷

Tra i farmaci di vecchia generazione i più impiegati sono la *carbamazepina* e l'*acido valproico* poiché presentano un ampio spettro d'azione e sono ben tollerati dai pazienti in terapia; la *fenitoina* e il *fenobarbital*, all'opposto, hanno molte reazioni avverse quindi sono meno usati.

Essi sono efficaci ma spesso associati a gravi e molteplici effetti collaterali ed a numerose interazioni farmacocinetiche.

I principali effetti indesiderati sono legati al rischio teratogeno, causando anomalie del feto congenite durante la gravidanza, principalmente difetti cardiaci e del tubo neurale, malformazioni cranio-facciali.²⁶

First-Generation Antiepileptic Drugs, Recommended Dosage, and Laboratory Monitoring						
Drug	Starting Dose/Day	Maintenance Dose/Day	Dosing Schedule	Half-life (hours)	Laboratory/Clinical Monitoring	Formulations
PHB	3 mg/kg	3-6 mg/kg	QD-BID	24-140	Sedation, CBC, LFT, serum levels	Suspension, pills, IV
PHT	4 mg/kg	4-8 mg/kg	QD-TID	7-42	CBC, LFT, serum levels	Suspension, capsule, IV
VPA	15 mg/kg	15-45 mg/kg	TID-QID	5-15	CBC, LFT	Sprinkle caps, tablets, suspension, IV
CBZ	10 mg/kg	10-35 mg/kg	TID	25-65	CBC, LFT	Suspension, capsule
ETX	15 mg/kg	15-40 mg/kg	QD-BID	30-40	CBC, LFT	Liquid, capsule

Abbreviations: BID, twice a day; CBC, complete blood count; CBZ, carbamazepine; ETX, ethosuximide; IV, intravenously; LFT, liver function test; PHB, phenobarbital; PHT, phenytoin; QD, once a day; TID, three times a day; VPA, valproic acid.

Immagine 1-Antiepilettici di prima generazione- Healio.com

Tra i farmaci di nuova generazione, i più utilizzati sono il *topiramato*, l'*oxcarbazepina*, il *levetiracetam* ed il *lacosamide*.

Il *levetiracetam* è tra i più diffusi (approvato nel 1999 da FDA). Non interagisce con farmaci come il warfarin ed è tra i più utilizzati sia per crisi focali sia per crisi generalizzate. Può provocare sonnolenza.

Rispetto ai farmaci di vecchia generazione hanno sicuramente uno spettro d'azione più ampio e provocano meno effetti indesiderati e meno gravi.²⁶

Second-Generation Antiepileptic Drugs, Recommended Dosage, and Laboratory Monitoring						
Drug	Starting Dose/Day	Maintenance Dose/Day	Dosing Schedule	Half-life (hours)	Laboratory/Clinical Monitoring	Formulations
FBM	15 mg/kg	15-45 mg/kg	TID	20-30	CBC, LFT	Suspension, pills
GBP	10 mg/kg	25-50 mg/kg	TID	4-7	Weight	Suspension, caps, IV
LTG	0.15-0.5 mg/kg	5-15 mg/kg (very slow titration)	BID	6-11	Rash, CBC, LFT	Pills (chewable and dispersible)
LEV	10 mg/kg	40-100 mg/kg	BID	6-8	Behavior	Pills, liquid, IV
OXC	8-10 mg/kg	30-46 mg/kg	BID	7-9	BMP, hyponatremia	Pills, suspension
TPM	1-3 mg/kg	5-9 mg/kg	BID	8-12	Weight, renal stones, cognition, ocular pressure	Pills, sprinkle capsules
ZNS	2-4 mg/kg	4-12 mg/kg	BID	63	None	Capsules

Abbreviations: BID, twice a day; BMP, basic metabolic profile; CBC, complete blood count; FBM, felbamate; GBP, gabapentin; IV, intravenous; LEV, levetiracetam; LFT, liver function test; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; TID, three times a day; TPM, topiramate; ZNS, zonisamide.

TABLE 4. Classification of Antiepileptic Medications as Broad or Narrow Spectrum		
Broad Spectrum	Narrow Spectrum	Seizure Specific
Clonazepam Felbamate Lacosamide ^a Lamotrigine Levetiracetam ^a Rufinamide Topiramate Valproate ^a Zonisamide	Carbamazepine Ezogabine Gabapentin Oxcarbazepine Perampnenel Phenytoin ^a Pregabalin Tiagabine Vigabatrin	Absence Ethosuximide Valproic acid Lamotrigine Infantile spasms Adrenocorticotrophic hormone Vigabatrin

Immagine 2- Antiepilettici di seconda generazione- Heallo.com

I farmaci epilettici di nuova generazione offrono, principalmente, uno spettro più ampio d'azione, unito al vantaggio di minori interazioni e meccanismi d'azione unici.²⁷

Alcuni antiepilettici di nuova generazione, inoltre, vengono principalmente associati ai farmaci di prima e seconda generazione, come il *vigabatrin* od il *clobazam*, appartenente alla classe delle benzodiazepine.

Sono spesso preferiti per la loro tollerabilità.²⁵

Third-Generation Antiepileptic Drugs, Recommended Dosage, and Commonly Encountered Adverse Effects						
Drug	Starting Dose/Day	Maintenance Dose/Day	Dosing Schedule	Half-life (hours)	Laboratory/Clinical Monitoring	Formulations
CLB	5 mg	20-40 mg	BID	36-42	None	Suspension, pills
LCM	1 mg/kg	2-8 mg/kg ^a	BID	13	None	Pills, oral, solution, IV
PER	2 mg	8-12 mg	QHS	105	None	Pills
RUF	10 mg/kg	45 mg/kg	BID	6-10	EKG (QT interval)	Suspension, pills
VGB ^b	50 mg/kg	50-150 mg/kg	BID	5-9	Visual fields	Powder, pills

Abbreviations: BID, twice a day; CLB, clobazam; EKG, electrocardiogram; IV, intravenous; LCM, lacosamide; PER, perampnenel; RUF, rufinamide; VGB, vigabatrin; QHS, every day at bedtime.
^aMaximum dose: 400 mg.
^bFor infantile spasms.

Immagine 3- Antiepilettici di nuova generazione- Healio.com

Tutte le categorie di farmaci antiepilettici interagiscono con un discreto numero di altri farmaci, a causa del loro notevole effetto induttivo sulle vie del metabolismo epatico; possono influenzarne dunque gli effetti o aumentare il rischio di reazioni avverse.²⁵

Si deve essere a conoscenza di ulteriori effetti indesiderati causati dall'interazioni con semplici integratori, prodotti a base di erbe o farmaci da banco; in questo caso il parere del farmacista è fondamentale.

Le principali classi di farmaci che possono generare interazioni sono alcuni tipi di antibiotici, analgesici, steroidi.

Il frutto del pompelmo, per esempio, aumenta la concentrazione plasmatica nel sangue di alcuni farmaci di taluna classe, principalmente *midazolam*, *diazepam* e *cabamazepina*, provocando un effetto simile al sovraddosaggio.

Anche per quanto riguarda la contraccezione vi sono delle problematiche: alcuni farmaci antiepilettici possono ridurre l'efficacia della pillola anticoncezionale; è consigliabile utilizzare metodi contraccettivi aggiuntivi per evitare gravidanze indesiderate. Di rimando la pillola anticoncezionale riduce la concentrazione di alcuni medicinali epilettici, aumentando il rischio di crisi.²⁵

È impegnativo affrontare questo argomento con il genere di sesso femminile, poiché non è per nulla facile rimuginare sul fatto di non poter concepire figli a causa di questa complessa patologia; gli antiepilettici, appunto, aumentano il rischio di difetti congeniti e di disturbi della sfera cognitiva del bambino.

È necessario chiarire che vi sono dei rimedi a questo problema, purché la gravidanza sia pianificata unitamente al medico epilettologo, il quale potrà mettere a punto la cura migliore per ridurre al minimo i rischi per la madre e per il feto; per tutta la durata della gravidanza la donna sarà seguita attraverso controlli periodici per valutare la quantità di farmaco nel sangue e, se necessario, modificarne la dose.

È importante sottolineare, di conseguenza, che si possono avere figli anche se affetti da epilessia, con le necessarie precauzioni e monitoraggi costanti.²⁶

Oltre alla differenziazione per categorie in base all'epoca di produzione, i farmaci antiepilettici possono essere classificati anche per meccanismo d'azione, in quanto vi sono canali specifici sulla superficie dei neuroni che portano all'eccitabilità neuronale appunto, dovute a correnti ioniche specifiche: questa tipologia di medicinale sfrutta i differenti meccanismi che portano alla modulazione di taluni canali ionici, con conseguenti fenomeni di inibizione e riduzione.

Di conseguenza possiamo differenziare taluni farmaci in:

1. *inibitori dei canali del Sodio*: inibiscono appunto taluni canali voltaggio dipendenti all'interno del cervello, portando a minor eccitabilità neuronale. Alcuni esempi sono il *lacosamide*, la *lamotrigina*, la *carbamazepina*.
2. *inibitori dei canali del Calcio*: bloccano i canali del calcio voltaggio dipendenti, impedendo l'ingresso di questa molecola all'interno delle cellule cerebrali, riducendo l'eccitabilità dei neuroni. *Gabapentin* e *pregabalin* fanno parte di questa categoria.
3. *agonisti dei recettori GABA*: agiscono inibendo il trasportatore del GABA, aumentandone di conseguenza la concentrazione nel cervello e potenziandone l'effetto inibitorio. L'esempio più comune è la *tiagabina*.
4. *inibitori dei recettori del glutammato*: riducono l'eccitabilità neuronale di taluno neurotrasmettitore eccitatorio appunto, per esempio il *topiramato*.

Vi sono, tuttavia, altri meccanismi d'azione:

- *vigabatrin* inibisce l'enzima GABA-transaminasi, degradatore del GABA, aumentandone la concentrazione cerebrale.

- *levetiracetam* si pensa agisca tramite interazione con la proteina SV2A, coinvolta nel rilascio di neurotrasmettitori.²⁵
- *brivaracetam* è un propil-derivato del *levetiracetam*: ha un'affinità di circa dieci volte maggiore per la proteina SV2A, e, inoltre, agisce bloccando i canali del Sodio voltaggio dipendenti.
- *lacosamide* è stato approvato dalla FDA nel 2009; ha un doppio meccanismo d'azione: incrementa l'inattivazione lenta dei canali del Sodio voltaggio dipendenti e modula l'attività della glicoproteina "collapsin", mediatore responsabile della proteina 2.
- *rufinamide* nel 2008 è stata approvata da FDA e EMA per il trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut; agisce bloccando i canali del Sodio voltaggio dipendenti e, inoltre, ha effetti limitanti rispetto al "firing" ad alta frequenza.²⁸

Sono presenti altri meccanismi non noti.

²⁸Convegno di C.A. Galimberti - EPILESSIA: Nuove strategie terapeutiche e loro meccanismo d'azione – 2010

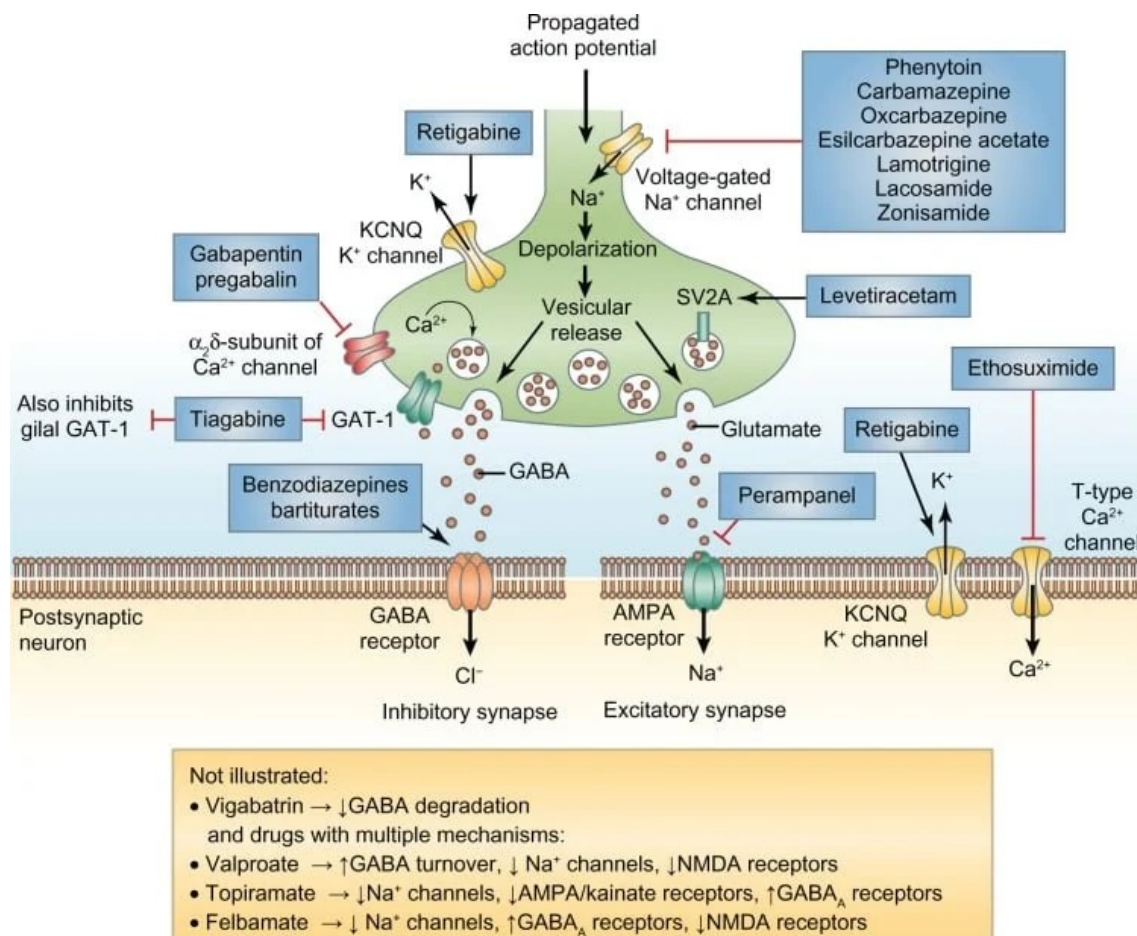


Immagine 4-Meccanismo d'azione dei farmaci antiepilettici. All'interno delle caselle blu sono mostrati i principi attivi dei farmaci antiepilettici più utilizzati e il loro intervento sulla *sinapsi*, il legame fra neuroni- EN1 NEURO

Oltre all'epilessia, i farmaci antiepilettici sono utilizzati anche per patologie psichiatriche, come il disturbo bipolare o in forme di depressione, con il fine di stabilizzare l'umore e l'attività neuronale.²⁵

In conclusione, gli antiepilettici sono diventati un elemento essenziale per la cura dell'epilessia, fornendo un valido supporto nella profilassi delle crisi epilettiche, pur non agendo all'origine della causa scatenante.

È di fondamentale importanza sottolineare che ogni paziente richiede un trattamento personalizzato, pertanto lo specialista neurologo svolge un ruolo fondamentale nella cura e nel monitoraggio di questa complessa patologia.²⁵

2.1.2 La terapia chirurgica

La chirurgia dell'epilessia rappresenta un ulteriore approccio terapeutico verso questa complessa patologia, considerata in quei casi in cui i pazienti che ne sono affetti non rispondono adeguatamente ai trattamenti farmacologici, cioè sono farmaco-resistenti, con crisi frequenti ed invalidanti.²⁹

Rappresentano circa il 20-30% dei casi.³¹

La neurochirurgia viene eseguita per eliminare le convulsioni nei pazienti affetti da epilessia, con l'obiettivo primario di migliorarne la qualità di vita, in quanto le crisi possono compromettere notevolmente le comuni attività, l'apprendimento, il livello occupazionale ed i rapporti familiari.^{29,31}

Inoltre è una tecnica efficace e sicura, ed oltretutto può risolvere definitivamente le crisi (nel 30-50% dei casi); anche i pazienti che rispondono ai farmaci valutano questa opzione per evitare che il trattamento farmacologico si protragga per tutta la vita.³¹

L'intervento è complesso ma sicuro, esiste una bassa percentuale di rischio di complicanze che deve essere bilanciato dal possibile beneficio dell'intervento.^{29,31}

Consiste nell'estrarre o disconnettere (interruzione delle connessioni nervose che diffondono la crisi) la porzione di cervello in cui hanno origine le crisi epilettiche (focolaio epilettico), a patto che non vengano lesionate le aree cerebrali necessarie per il corretto funzionamento corporeo, senza il rischio quindi di generare nuovi deficit neurologici, psicomotori o neuropsicologici inaccettabili.²⁹

²⁹ A. Amadori, R. Campostrini, L. Gabbanì - LINEA GUIDA – Diagnosi e trattamento delle epilessie – 2014

³¹ Prof. A. Conti - CHIRURGIA DELL'EPILESSIA –2025

Innanzitutto viene eseguita una valutazione pre-chirurgica da parte di neurologi esperti con il fine di identificare i pazienti idonei a questo tipo di trattamento, accertando, in primo luogo, la diagnosi e la classificazione dell'epilessia, ovvero che si tratti di un'epilessia di tipo focale, attraverso l'identificazione di una zona epilettogena unica e stabile; è necessaria un'anamnesi familiare e personale, valutando il vissuto del paziente, accompagnata da esami neurologici e psichiatrici.

Vengono eseguiti esami EEG standard, video-EEG ed accertamenti tramite neuroimmagini, ovvero l'RMN, indagine d'elezione per questo trattamento.

È necessaria anche la documentazione di qualsiasi deficit funzionale già presente; ulteriori metodiche di monitoraggio, a maggiore o minore invasività, sono necessarie in alcuni pazienti, attraverso l'impianto di elettrodi intracranici vicino al focolaio epilettico.²⁹

Nella fase post-intervento vengono eseguiti controlli approfonditi, compreso ovviamente una RMN di controllo; una volta l'anno il paziente dovrà sottoporsi ad accertamenti medici, inclusi esami psicologici.

Gli specialisti neurochirurghi diminuiranno gradualmente la dose dei farmaci assunti dal paziente fino all'interruzione definitiva.³¹

Va sottolineato che il bambino è il miglior candidato a questo tipo di terapia, la quale viene presa in considerazione precocemente, con tecniche il più possibile mininvasive, considerando la maggior aspettativa di vita ed il potenziale impatto negativo dell'epilessia sullo sviluppo neurocognitivo, migliorando o stabilizzando deficit neurologici preesistenti, tenendo conto anche della carriera scolastica, ma soprattutto dell'impatto psicosociale legato a questa patologia.^{29,30}

³⁰ R. Guerrini - CHIRURGIA DELL'EPILESSIA - 2022

Nel bambino le maggiori cause sono rappresentate dalla presenza di gravi forme di epilessia farmaco-resistente associate a regressione od arresto psicomotorio, spesso legate a fattori genetici, ad alcuni tipi di malformazioni corticali, a tumori o sofferenze prenatali, oltre che ad infezioni come meningiti.²⁹

La chirurgia dell'epilessia in età infantile determina la scomparsa delle crisi nel 60-80% delle casistiche.³⁰

2.1.3 Altri tipi di trattamento

Nonostante la presenza di numerose opzioni terapeutiche mirate a raggiungere un adeguato controllo delle crisi epilettiche o, persino, ad una loro completa eliminazione, sussiste una percentuale di pazienti epilettici, circa il 30%, che non risponde ai trattamenti.³²

In particolare, si tratta di individui affetti da epilessia farmaco-resistente che non sono candidati alla chirurgia, ovvero con lesioni cerebrali bilaterali che coinvolgono entrambi gli emisferi, oppure con lesioni multiple o con epilessia ad eziologia genetica.³⁴

In queste situazioni, vi sono altre opzioni per un migliore controllo delle crisi o con lo scopo di diminuire la somministrazione di farmaci, in particolare la *neurostimolazione*.^{1,32}

I due dispositivi principali legati a questa tecnica includono:

- *VNS* (Vagus Nerve Stimulation), ovvero *la stimolazione del nervo vago*
 - *DBS* (Deep Brain Stimulation), ossia *la stimolazione cerebrale profonda*
- (i)

La *VNS* si esegue attraverso il posizionamento di una sorta di pace-maker sottocute nella zona dello sterno, collegato con un sottilissimo cavo al nervo vago all'altezza del collo; invia dei segnali stimolatori con il fine di ridurre la tendenza ad avere crisi o comunque a limitarne la durata.

È importante sapere che questo dispositivo viene utilizzato anche in età pediatrica, con lo scopo di trattare l'epilessia in età precoce, dove l'efficacia sembra essere maggiore vista una storia di patologia più breve; si è notata, infatti, una diminuzione notevole della severità delle crisi epilettiche, accompagnata da

³² P. Penovich - Trattamenti di Neurostimolazione per l'epilessia – 2018

³⁴ Dott. N. Specchio - Stimolazione del nervo vago: una valida opzione per la cura dell'epilessia – 2018

una netta diminuzione dei disturbi più frequenti nella fase “post-crisi”, ossia cefalea, sonnolenza ed ipotonia.³⁴

La *DBS*, invece, consiste nella collocazione di elettrodi in aree specifiche del talamo, il quale si trova nel centro del cervello; il dispositivo viene impiantato nel muscolo toracico.

Attraverso fili esso invia a tali elettrodi degli impulsi elettrici, i quali bloccano i segnali nervosi che innescano le crisi.³³

Non si ha beneficio immediato da parte di entrambi i dispositivi: i risultati sono tardivi, si nota un miglioramento anticonvulsivo che tende ad aumentare gradualmente nel tempo; la piena efficacia si ottiene nel corso degli anni.^{32,34}

Gli studi ad essi correlati hanno dimostrato che vi è una diminuzione delle crisi epilettiche di circa il 50-60% per quanto riguarda entrambi.

È da sottolineare che entrambi i dispositivi hanno effetti collaterali trascurabili.³⁴

Queste procedure sono ben pianificate, analizzando caso per caso, e molto sicure; si interviene solo quando si ha la sicurezza di non aver alcun impatto su essenziali funzioni cerebrali come il linguaggio, la memoria e la consapevolezza.³³

Infine, vi è un ulteriore tipo di trattamento alternativo, rivelatosi un ausilio nel trattamento di varie forme di epilessia farmaco-resistente: *la dieta chetogenica*.³⁶

³³ I.A. Suchita - Le ultime procedure e dispositivi – 2024

³⁶ A. Consiglio, M. De Fina, D. Scala, V. Sgarbi - La dieta chetogenica come supporto nel trattamento delle crisi epilettiche refrattarie alle terapie farmacologiche - 2019

Si tratta di un particolare regime alimentare mirato ad incrementare la produzione di corpi chetonici nell'organismo; è importante sottolineare che questa dieta terapeutica va seguita, per tutta la sua durata, sotto la stretta supervisione di un epilettologo e di un dietista esperto in questo campo.^{1,36}

Più dettagliatamente, è caratterizzata da un'ingente assunzione di grassi e proteine, limitando in modo drastico i carboidrati, fonte di energia principale di tutte le cellule; l'organismo è quindi costretto ad utilizzare i grassi come "combustibile".³⁵

Di conseguenza il basso contenuto di zuccheri, in aggiunta all'alta assunzione di grassi, fa sì che vi sia la produzione massiccia di corpi chetonici, utilizzati dall'encefalo come principale fonte energetica in assenza di carboidrati.; questo processo viene chiamato "chetosi".^{35,36}

È importante sottolineare che non si tratta di un regime alimentare facile da seguire, ed è di fondamentale importanza incrementare apporti vitaminici durante tutto il corso della terapia, per prevenirne carenze.

I principali effetti collaterali sono di tipo gastrointestinale, i quali, tuttavia, possono essere alleviati o con un inizio graduale di dieta, oppure con una leggera modificazione.

Secondo recenti dati, attraverso *la dieta chetogenica*, si è in grado di ridurre l'eccitabilità neuronale, modificando e riducendo il decorso dell'epilessia, ed evitando o comunque attenuando l'insorgenza di gravi convulsioni.³⁶

³⁵ F. Di Todaro - La dieta chetogenica: di cosa si tratta? –2019

CAPITOLO III

LA GESTIONE DEL PAZIENTE EPILETTICO IN FARMACIA

L'epilessia è una patologia molto complessa e di vastissima diffusione: basti ricordare che interessa circa 50milioni di persone in tutto il mondo di svariate età.³⁷

Inoltre, coinvolge in modo estremamente importante coloro che ne sono affetti, indi per cui richiede un approccio enormemente delicato da parte di coloro che vengono in contatto con taluni pazienti, a partire dal medico che formula la diagnosi, infermieri e personale sanitario che ne seguono le cure, fino ad arrivare al farmacista.

Egli ha un ruolo fondamentale: non deve essere visto solo come dispensatore di farmaci e counselor relativamente ad interazioni farmaceutiche o medicinali equivalenti, ma anche come consulente di fiducia, come persona con cui può essere stretto un legame di coesione professionale al fine di dare un aiuto più umano riguardo gli aspetti più sensibili di tale patologia.³⁸

Ciò poiché, per quanto riguarda i pazienti epilettici e le loro famiglie, l'emozione dominante è la paura,³⁸ specialmente nel periodo d'esordio della malattia, perché chi ne è affetto viene colto di sorpresa, non capisce cosa gli stia succedendo.

³⁷ Il ruolo dei farmacisti territoriali nell'assistenza dei pazienti affetti da epilessia - 2021

³⁸ E. Mattioli - Epilessia: una sindrome complessa – 2020

Vi è una conoscenza inadeguata della malattia nella maggior parte dei casi ed è molto comune una scarsa aderenza terapeutica; è di fondamentale importanza fornire supporto a chi convive con questi disturbi.³⁷

Spesso, appena avuta la diagnosi, il paziente tende a chiudersi in sé stesso, per vergogna o timore di una manifestazione in pubblico che lo metterebbe molto a disagio, limita quindi le proprie attività quotidiane.³⁸

Inoltre, nelle fasce di età più colpite, ovvero l'infanzia e la senilità, le difficoltà aumentano maggiormente soprattutto nella prima citata.

È comprensibile capirne le cause; i bambini e gli adolescenti devono recarsi a scuola, interagire con i compagni e le insegnanti, senza provare imbarazzo e paura; questo succede purtroppo perché sussiste uno stigma legato a questa patologia che dovrebbe essere eradicato³⁸, a causa del quale le persone epilettiche vengono isolate o trattate con diffidenza per timore della comparsa di crisi, in modo del tutto insensato.

Le insegnanti vanno “educate” all'epilessia, devono sapere come comportarsi in caso di manifestazioni di tipo epilettico e, di conseguenza, tranquillizzare il bambino o l'adolescente in questione, migliorando la visione della malattia sul piano psicologico e sociale, collaborando con la famiglia ed evitando inquietudini e discriminazioni del paziente in questione.⁴¹

Per quanto riguarda invece l'età senile, è noto come l'incidenza della malattia aumenti, così come il rischio di non aderenza ai farmaci; le comorbidità e le alterazioni cognitive peggiorano la situazione.³⁹

⁴¹ C. Porfiri - Epilessia infantile, il consiglio pratico del farmacista - 2020

³⁹ S. Mastrangelo - Epilessia, intervento del farmacista su anziani migliora aderenza terapeutica e riduce ricoveri — 2023 (FONTE: Epilepsy Beav 2023 – doi:10.1016/j.yebh.2023.109109)

A tal proposito, nella nota rivista medica internazionale “Epilepsy & Behavior”, di recente, è stato pubblicato uno studio condotto da un team della Harper University di Detroit (USA), (3) in cui si è dimostrato palesemente come il ruolo del farmacista in questa porzione di popolazione abbia un impatto nettamente positivo in merito alla terapia antiepilettica: il monitoraggio di taluni pazienti migliora nettamente l’aderenza alle terapie prescritte e riduce la percentuale di ricoveri; sebbene sia necessario un continuo controllo particolarmente impegnativo e complesso da parte di queste importanti figure professionali, il loro contributo è determinante nell’educazione e nella consulenza in questi pazienti.³⁹

L’ascolto attivo ma soprattutto l’abilità di formulare al momento opportuno i giusti quesiti, senza tralasciare la capacità di consigliare una completa ed eterogenea proposta di continuità di trattamento, rende il farmacista una figura fondamentale per ogni paziente epilettico, il quale è sempre più alla ricerca di supporto e consiglio; si ottiene, in tal modo, un’elevata fidelizzazione a lungo termine da parte del paziente, che, di conseguenza, non si limita ad essere un semplice cliente.⁴⁰

La farmacia è un luogo di estrema importanza che pone il paziente al centro, soprattutto nelle aree rurali, in quelle comunità prive di un numero sufficiente di medici⁴²; è vista appunto come un essenziale punto di riferimento della sanità sul territorio.⁴³

Vi è un ottimo giudizio sui tanti servizi erogati, grazie all’avvento della cosiddetta “Farmacia dei Servizi”, grazie alla quale si è ampliato il ruolo sociale della farmacia, con possibilità di accedere direttamente attraverso essa a servizi di prevenzione come screening, oppure monitoraggio di parametri come valori di colesterolo, di glicemia, somministrazione diretta di vaccinazioni , tamponi,

⁴⁰ B. Sala - Gestione dei pazienti: le 3 skill che ogni farmacista deve avere – 2023

⁴² G. Miglierini - I farmacisti e la gestione dei pazienti cronici – 2016

⁴³ Redazione Studi e Ricerca - Per gli Italiani la farmacia migliora la sanità — 2026

prenotazioni CUP, senza dimenticare la telemedicina, di notevole importanza soprattutto per anziani o per coloro che, a causa di malattie invalidanti, sono impossibilitati a spostarsi dalle abitazioni.⁴⁴

Il farmacista è tenuto inoltre ad informare il paziente sulla presenza nel territorio di molteplici associazioni a cui sono iscritti pazienti epilettici, con il fine di interagire con altre persone affette dalla stessa patologia, conviventi quindi con le stesse importanti problematiche, con l'obiettivo di mitigare la solitudine e l'isolamento, trovando così sollievo, e trovando non solo informazioni corrette sulla malattia, i suoi possibili sviluppi e tutto ciò che ne concerne, ma anche delucidazioni sulle possibili tutele legali esistenti di cui avvalersi.⁴⁰

Grazie dunque alla vasta formazione in ambito clinico, per quanto riguarda soprattutto molteplici aspetti di prevenzione, educazione sanitaria e gestione di cronicità, essendo estremamente competente relativamente a svariati aspetti di salute e benessere, il farmacista risulta essere la figura adatta volta a migliorare soprattutto prognosi ed aderenza terapeutica, chiaramente con l'aiuto di altre figure nell'ambito della cura di questa problematica ed intricata patologia.⁴⁰

⁴⁴ *RIFday* - Cittadinanzattiva: "Potenziare il ruolo della farmacia, lo chiedono cittadini e farmacisti" - 2022

CAPITOLO IV

DATI RACCOLTI IN FARMACIA:

CASI CLINICI

Durante il tirocinio (TPV) eseguito in farmacia ed il conseguente approfondimento da me svolto, ho potuto constatare direttamente l'importanza dell'interazione scrupolosa con il paziente, per quanto concerne sia il punto di vista più professionale del farmacista, quindi i consigli pratici riguardo ai medicinali, le loro interazioni o indicazioni concrete riguardo a cure da seguire che venivano richieste, ma anche la visione più strettamente “umana” che questa professione detiene, impegnandomi, sempre con gentilezza e rispetto, all'ascolto delle problematiche relative alle condizioni patologiche dei pazienti, soprattutto quelli affetti da malattie croniche, cercando di immedesimarmi in loro, capire gli aspetti più faticosi da accettare, con lo scopo di creare un legame stretto e divenire una figura di fiducia a cui il paziente potesse esporre i lati più oscuri e problematici conseguenti la patologia, confidandosi liberamente senza sentirsi in alcun modo giudicato ma, al contrario, capito.

In particolare, ho riposto la mia attenzione riguardo due casi di epilessia abbastanza complessi, relazionandomi con le famiglie dei relativi pazienti, i quali mi hanno fornito importanti informazioni a tal riguardo.

1° CASO CLINICO: giovane donna di 28 anni epilettica ed affetta da encefalopatia di sviluppo.

Fin da tenera età mostrava sintomi di crisi di *assenza* con *mioclonie palpebrali*, a causa delle quali fu seguita da vari centri specializzati, i quali la sottoposero ad EEG, che evidenziò anomalie epilettiformi riconducibili a mioclonie palpebrali; l'RMN dell'encefalo era nella norma.

Trattata con molteplici farmaci antiepilettici, l'unico efficace sembrò essere l'Acido Valproico (Depakin), accompagnato da Midazolam (Buccolam).

A seguito di un peggioramento delle condizioni cliniche, con *assenze* accompagnate da *crisi miocloniche* sfocianti in *crisi tonico-cloniche bilaterali*, attorno ai 15 anni, venne eseguita un'indagine genetica approfondita, la quale rivelò una severa disabilità intellettiva.

Venne quindi diagnosticata un'*encefalopatia* su base genetica con *disabilità intellettiva* ed *epilessia mioclonica*.

Fu introdotto il Clonazepam (Rivotril), con l'eliminazione del Midazolam (Buccolam) per la sua efficacia solo transitoria, fu avviato un regime alimentare di tipo Chetogenico ed un integratore indicato per epilessie farmaco-resistenti, il Lalbaay.

A seguito di recrudescenza delle manifestazioni epilettiche, con il predominio di *crisi tonico-cloniche bilaterali*, fu introdotta la Rufinamide (Inovelon); quest'ultimo farmaco fu prontamente sospeso a causa di tremori agli arti superiori; inoltre a causa di un intenso stato di ansia, angoscia e conseguente insonnia, fu aggiunto alla terapia il Clobazam (Frisium).

Conseguentemente quindi al persistere del peggioramento delle crisi della paziente, vi fu l'introduzione del Cannabidiolo (Epidyolex), farmaco che

prescritto con il Clobazam (già assunto dalla paziente), ne inibisce il metabolismo, aumentandone notevolmente l'efficacia anticonvulsivante, a discapito di un'intensa sonnolenza; fu avviata anche un'integrazione alimentare con Magnesio Supremo, modulatore naturale del Sistema Nervoso.

Constata una stabilizzazione delle crisi, la terapia conclusiva della paziente fu:

- Acido Valproico (Depakin)
- Clobazam (Frisium)
- Cannabidiolo (Epidyolex)
- Clonazepam (Rivotril) in caso di crisi prolungate

Si proseguiva inoltre il Magnesio Supremo, il Lalbaay e la dieta chetogenica.

CASO 2: uomo di 78 anni affetto da epilessia focale da causa sconosciuta ad esordio tardivo

Già seguito da alcuni anni in ambito neurologico a causa di declino cognitivo e pseudodemenza depressiva, si verificò, durante un breve tragitto in bicicletta, una caduta accidentale.

In trattamento con:

- Sertralina
- Rosuvastatina Ezetimibe
- Diazepam

Dieta integrata con vitamina D.

È da sottolineare che tutti i familiari non avevano mai mostrato sintomi simili, ma si trovavano in buona salute.

Il paziente venne ricoverato per qualche mese in geriatria per esordio di manifestazioni convulsive, caratterizzate da versione destra del capo, sguardo fisso e problemi nel respiro, trattate con Midazolam e Diazepam.

La TAC indicava segni di lesione a livello cerebellare, mentre l'RMN dell'encefalo risultava nella norma.

L'ECG segnalava una modesta bradicardia sinusale, vennero inoltre segnalati episodi di sensazione epigastrica con cambiamento del colorito ed episodi febbrili.

Il paziente continuava a mostrare manifestazioni accessuali di sospetta natura epilettica.

In dimissione, la terapia rimase inalterata poiché, in seguito a somministrazione di Levetiracetam, si manifestarono reazioni cutanee abbastanza severe; fu prescritto monitoraggio EEG con dispositivo portatile.

Quest'ultimo rivelò modeste anomalie lente-irritative a destra, accompagnate da scariche elettrografiche critiche lateralizzate sempre e solo nella parte destra dell'encefalo.

In concomitanza si segnarono problemi in campo cardiaco, più precisamente a livello della valvola mitralica e di quella aortica; inoltre, l'analisi midollare segnalò un quadro ipocellulato.

Fu prescritta integrazione dietetica con vitamina B.

Il paziente presentava continue manifestazioni di natura epilettica, con vari accessi in PS.

Alla terapia venne aggiunta la Lamotrigina, farmaco antiepilettico e stabilizzatore dell'umore di nuova generazione, con indicazione di non sostituzione nel tempo con il farmaco originale (Lamictal); inoltre divieto d'uso di Chinolonici in caso di terapia antibiotica, e di farmaci antitussivi a base di Cardiazol.

Dopo qualche tempo dall'inizio del farmaco Lamotrigina, le crisi diminuirono notevolmente.

Attualmente il paziente segue la seguente terapia:

- Sertralina
- Lamotrigina
- Diazepam

Integrazione della dieta con vitamine D e B.

Consigliata una rivalutazione neuropsicologica approfondita presso il Nucleo Alzheimer del proprio territorio e polisonnografia con dispositivo portatile.

CAPITOLO V

VALUTAZIONI

I due casi analizzati si discostano molto tra loro, eppure sono accomunati dalla forte esigenza di individuare nuove strade terapeutiche per la risoluzione della malattia, soprattutto quando ci troviamo di fronte ad epilessie rare e farmacoresistenti.

L'epilessia infatti, come è stato appurato, non è una semplice e “sola” malattia, non è una condizione uniforme, ma è legata a molti meccanismi distinti; le cause di una crisi epilettica sono le più vaste, per esempio mutazioni genetiche e meccanismi neuroinfiammatori come nel primo caso, oppure epilessie dell'anziano che restano ad eziologia sconosciuta legate a processi neurodegenerativi, in particolare la malattia di Alzheimer, come nel secondo caso.

Questa ampia eterogeneità ci spiega la difficoltà di trovare farmaci universali, nuove tecniche in campo clinico per la risoluzione.⁵⁰

Inoltre abbiamo constatato come l'epilessia sia legata a numerose comorbidità, soprattutto psichiatriche, il cui rischio di sviluppo è molto più alto rispetto alla popolazione generale, influenzando in modo significativo la qualità della vita, soprattutto in pazienti giovani, ma richiedendo anche un approccio integrato sia alla diagnosi, sia al trattamento stesso.⁴⁷

⁵⁰ Epilessia: crescono le aspettative tra genetica, IA e nuove strategie terapeutiche – M.Moretti - 2025

⁴⁷ Brochure “Epilessia e comorbidità: specificità cliniche” – F.Durbano

Dal 2008 al 2018 uno studio ha rivelato come queste comorbidità siano notevolmente aumentate, soprattutto disturbi dell'umore, di personalità, ma anche ansia e depressione; nei casi più gravi si parla anche di rischi suicidari.

Questo perché tale malattia cronica influisce molto su aspetti di tipo sociale, lavorativo, relazionale, ma soprattutto emotivo.⁴⁷

Lo stigma aggrava questo disagio, spesso ostacolando il percorso di cura, impattando molto sulla qualità della vita.

Da qui nasce l'esigenza di nuove opzioni terapeutiche.

La terapia farmacologica resta il primo pilastro del trattamento.⁵¹

Pochi farmaci di ultima generazione stanno davvero cambiando la vita dei pazienti, primo tra tutti il Cenobamato (1° caso), il quale sta dando risultati molto significativi nel controllo delle crisi epilettiche⁵⁰; anche la Lamotrigina (2° caso) ha effetti molto positivi curando anche comorbidità legate all'umore.

Ma ciò non è sufficiente, in quanto un numero considerevole di pazienti non risponde nemmeno a questi nuovi farmaci, restando senza una soluzione adeguata di controllo delle crisi.⁴⁸

Grazie alla ricerca in continua evoluzione sull'epilessia farmaco-resistente, sono state presentate nuove strategie farmacologiche: una di queste, pubblicata sulla rivista "Nature Reviews – Neurology", ha come bersaglio gli astrociti, cellule nervose che contribuiscono in maniera significativa ai meccanismi che portano all'insorgenza dell'epilessia; rappresentano la classe di cellule della glia (componente più numerosa del Sistema Nervoso) più abbondante.⁴⁵

⁵¹ Epilessia, sfatati i timori: nuove terapie riducono le crisi, remissione possibile – Dott.ssa Dalla Valle - 2026

⁴⁸ Epilessia: la terapia genica per controllare le crisi - 2024

⁴⁵ Epilessia farmaco-resistente: astrociti e nuove terapie – R.Gatta, A.Vezzani - 2022

Essi, dal punto di vista fisiologico, espletano varie funzioni essenziali per il corretto funzionamento del cervello, supportando i neuroni, regolando il flusso sanguigno e formando la barriera ematoencefalica.⁴⁵

È stato dimostrato come gli astrociti in un cervello sano siano nettamente diversi da quelli presenti in un cervello affetto da malattie neurologiche, inclusa l'epilessia; alcune loro alterazioni funzionali contribuiscono all'insorgenza delle crisi, mentre altre alla loro ricorrenza; l'obiettivo è correggere la disfunzione di queste cellule nervose utilizzando farmaci che attraversino la barriera ematoencefalica riducendo al minimo gli effetti avversi, agendo principalmente in 3 modi distinti:

1. Trattamenti farmacologici che influiscono sul loro metabolismo, aumentando l'adenosina, sostanza fondamentale per il loro funzionamento;
2. Terapie antinfiammatorie e immunosoppressive, utilizzando il farmaco Anakinra che blocca gli effetti dell'interleuchina 1, oppure steroidi, riguardo soprattutto ad encefalopatie epilettiche pediatriche;
3. Terapie con modulatori chimici e metabolici, come ad esempio l'acido glutammico o, nel secondo caso, riducendo livelli di glucosio e di lattato.⁴⁵

L'Optogenetica è un'altra tecnica innovativa riguardo al trattamento dell'epilessia cronica refrattaria ai farmaci, in particolare in quei casi in cui

l'intervento chirurgico non è possibile, la quale sfrutta la bioluminescenza delle lucciole per prevenire l'iperattività neuronale.⁴⁶

Si tratta di una procedura che modifica geneticamente i neuroni affinché esprimano opsine, ovvero proteine capaci di influenzare l'attività neuronale quando esposte alla luce, riportando la loro attività a livelli fisiologici e disinnescando sul nascere la crisi epilettica; però questa strategia richiede l'impianto di fibre ottiche nel cervello.

La vera rivoluzione tecnologica sta nell'aver sviluppato un sistema in grado di attivarsi autonomamente ed in maniera mirata all'interno dei neuroni epilettici attraverso la modifica genetica, utilizzando un'opsina collegata ad un sensore e ad una molecola bioluminescente, senza il bisogno di inserire fibre ottiche invasive, somministrando un farmaco che attiva la luciferasi; il sensore riconosce se il neurone è sano o epilettico e solo in quest'ultimo caso attiva l'opsina, riportando l'attività neuronale a livelli fisiologici.

Ciò è stato studiato e creato dal “Center for Synaptic Neuroscience and Technology” dell'IIT (Istituto Italiano di Tecnologia), pubblicato sulla rivista “Nature Communications”, i cui risultati mostrano una diminuzione superiore a 3 volte nel numero di crisi epilettiche ed una riduzione del 32% della durata degli attacchi.⁴⁶

Un ulteriore innovativo metodo di terapia genica per quanto riguarda l'epilessia è stato pubblicato sulla rivista “EMBO Reports” e finanziato dalla Comunità

⁴⁶Epilessia: dall'IIT un nuovo possibile trattamento che sfrutta la bioluminescenza per prevenire l'iperattività neuronale – www.aboutpharma.com - 2024

Europea; risiede nella capacità di intervenire in modo mirato ed autoregolato contro i neuroni eccitatori solo durante le crisi epilettiche.⁴⁸

L'eccezionale novità di questo studio riguarda l'introduzione di un vettore virale, il quale trasporta i geni per la produzione di un neuropeptide (NPY), un noto anticonvulsivante endogeno, e del suo recettore (Y2) solo specificamente nei neuroni responsabili delle crisi epilettiche; questo sistema è auto regolatorio, agisce cioè solo nei momenti di iperattività neuronale, senza interferire con le normali funzioni del cervello, di conseguenza senza alterare la vita quotidiana ma riducendo le crisi nei pazienti.⁴⁸

Un'altra frontiera terapeutica sempre più in via di sviluppo è l'uso dell'IA (Intelligenza Artificiale) per il trattamento di questa complessa patologia, la quale non è ancora matura per la diagnosi automatica, ma può diventare fondamentale per la gestione dei dati.

A tal proposito due nuovi dispositivi si stanno facendo strada, trasformando il monitoraggio dei pazienti:

1. “Minder iCEM” (negli USA), sistema impiantabile per EEG continuo, capace di registrare l'attività neuronale per mesi o anni;
2. “EPISERAS” (in Europa), sensore auricolare che rileva pattern di rischio e invia un alert pochi minuti prima della crisi epilettica.⁴⁹

Negli ultimi anni si è molto evoluta anche la chirurgia, in quelle casistiche dove resta una delle opzioni più efficaci: la parola chiave è minore invasività, usando

⁴⁸

⁴⁹ Epilessia: partono le prime sperimentazioni per la terapia genica – C.Tognaccini - 2025

approcci laser guidati che permettono di ridurre i rischi chirurgici ed accorciare i tempi di recupero.⁴⁹

CAPITOLO VI

CONCLUSIONI

L'epilessia è una patologia neurologica molto complessa e di ampia diffusione, legata purtroppo ad uno stigma sociale non ancora eradicato, che influenza notevolmente la vita quotidiana delle persone che ne sono affette.

Da qui l'esigenza di innovazioni in campo clinico per sopperire alle condizioni legate a tutte le problematiche ad essa connesse, promuovendo il progresso sia in campo di conoscenza scientifica, sia di scoperta di nuove strategie terapeutiche in campo clinico.

Sebbene negli ultimi anni si sia assistito ad un importante avanzamento delle terapie antiepilettiche, le quali hanno permesso di trattare forme di epilessia prima incurabili, rimane l'essenziale necessità di protrarre la ricerca scientifica, con la speranza futura di arrivare non solo a terapie che diminuiscano le crisi epilettiche, ma anche ad una completa guarigione da questa problematica e intricata patologia.

CAPITOLO VII

BIBLIOGRAFIA

- L.Abate – Antiepilettici – 2022
- A.Amadori, R.Campostrini, L.Gabbani et all. – LINEA GUIDA – Diagnosi e trattamento delle epilessie – 2014
- F.Arganini, G.D’Anna, M. Picchiotti et all. – Crisi parossistiche non epilettiche (PNES): considerazioni a ponte fra psichiatria e neurologia – 2024
- Benicky – Classificazione aggiornata delle crisi epilettiche LICE – 2025
- S. Benickzy, E. Trinka – Aggiornamento classificazione delle crisi epilettiche ILAE – 2025
- A.Bernasconi, N.Bernasconi, F.Cendes et all. – ILAE Report speciale condiviso per uso RMN STRUTTURALE IN PAZIENTI CON EPILESSIA.
- S.Berkovich, G.Capovilla, I.E.Scheffer – Classificazione delle epilessie della ILAE: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia – 2017
- M.Cipulli, R.D’Amico, L.Giacomo – VIVERE CON L’EPILESSIA, aspetti clinici, psicologici e culturali.
- A.Consiglio, M.De Fina, D.Scala, V.Sgarbi – La dieta chetogenica come supporto nel trattamento delle crisi epilettiche refrattarie alle terapie farmacologiche – 2019
- A. Conti – CHIRURGIA DELL’EPILESSIA – 2025
- C.M.Cornaggia – Le cause scatenanti dell’epilessia ed i possibili sintomi – 2021

- A.Crespel, P.Gélisse, P.Genton – Epilessie generalizzate – 2024
- Dalla Valle – Epilessia, sfatati i timori: nuove terapie riducono le crisi, remissione possibile – 2026
- G.Di Gennaro – Enciclopedia Treccani – Epilessia
- F.Di Todaro – La dieta chetogenica: di cosa si tratta? - 2019
- F.Durbano – Brochure “Epilessia e comorbidità: specificità cliniche”
- Epilepsia (Office Journal of ILAE) – Classificazione aggiornata delle crisi epilettiche: documento di posizione della ILAE – 2025
- Epilessia: la terapia genica per controllare le crisi – 2024
- Francia – Come si cura l’epilessia: gli esami per la diagnosi e il trattamento – 2023
- J.Franke (Lega Svizzera contro l’Epilessia) – Epilessia e genetica – 2024
- C.A.Galimberti, O.Mecarelli, M.Pani et al. – Brochure “LIBRO BIANCO EPILESSIA: analisi di burden, percorsi e accessibilità alle cure” – 2024
- C.A.Galimberti (convegno) – Nuove strategie terapeutiche e loro meccanismo d’azione – 2010
- R.Gatta, A.Vezzani – L’Epilessia: cause, sintomi, cure e nuovi trattamenti – 2020
- R.Gatta, A.Vezzani – Epilessia farmacoresistente: astrociti e nuove terapie – 2022
- E.Granieri – Brochure “Le epilessie” – 2012
- A.Griguolo – Lobi del cervello – 2019
- R.Guerrini – CHIRURGIA DELL’EPILESSIA- 2022
- T.Hakamy – Neuropharmacology of antiseizure Drugs – 2023
- Il ruolo dei farmacisti territoriali nell’assistenza dei pazienti affetti da epilessia – 2021
- E.Josien – Crisi non epilettiche – 2005
- M.C.Levin – Sindromi convulsive – 2025

- S.Mastrangelo – Epilessia, intervento del farmacista su anziani migliora aderenza terapeutica e riduce ricoveri – 2023 (Epilepsy Beav 2023 – doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109109)
- E.Mattioli – Epilessia: una sindrome complessa – 2020
- O.Mecarelli – Brochure “ Le Epilessie, definizione, classificazione, diagnosi e terapia” – 2013/2014
- G.Miglierini – I farmacisti e la gestione dei pazienti cronici – 2016
- M.Moretti – Epilessia: crescono le aspettative tra genetica, IA e nuove strategie terapeutiche – 2025
- P.Penovich – Trattamenti di Neurostimolazione per l’epilessia – 2018
- P.Penovich – L’angolo del medico, un enigma da risolvere: cos’è una crisi non epilettica? – 2022
- C.Porfiri – Epilessia infantile, il consiglio pratico del farmacista – 2020
- Redazione HUMANITAS – Che cos’è l’epilessia e quali sono le cause? – 2021
- Redazione HUMANITAS – Epilessia: gli esami per la diagnosi e i trattamenti – 2021
- Redazione RIFday – Potenziare il ruolo della farmacia, lo chiedono cittadini e farmacisti – 2022
- Redazione “Studi e Ricerca” – Per gli Italiani la farmacia migliora la sanità – 2026
- B.Sala – Gestione dei pazienti: le 3 skill che ogni farmacista deve avere – 2023
- G.Sciarra – I FARMACI ANTIEPILETTICI – 2025
- N.Specchio – Stimolazione del nervo vago: una valida opzione per la cura dell’epilessia – 2018
- I.A.Suchita – Le ultime procedure e i dispositivi – 2024
- C.Tognaccini – Epilessia: partono le prime sperimentazioni per la terapia genica – 2025

- www.aboutpharma.com – Epilessia: dall'IIT un nuovo possibile trattamento che sfrutta la bioluminescenza per prevenire l'iperattività neuronale - 2024
- www.lice.it - Brochure "Guida alle epilessie" – 2023

RINGRAZIAMENTI

Finalmente sono giunta alla fine di questo mio percorso universitario.
Mi sembra un miracolo, o forse lo è davvero.
Ho stilato tante pagine di appunti, riassunti e infine questa tesi, ma ora mi trovo a scrivere la parte più difficile emotivamente parlando; continuo a cancellare e riabbozzare parole perché nessuna di esse mi sembra abbastanza adeguata.
Spero che voi tutti apprezziate comunque il mio impegno.

Innanzitutto, il più grande ringraziamento va alle professoressa *Annalisa Barbieri*, relatrice di questo mio elaborato, *Paola Perugini* ed al *Dott. Galimberti*; grazie per la supervisione, la disponibilità ed il prezioso aiuto datomi in questi mesi.

Grazie per avermi guidata in questo percorso, incoraggiandomi con gentilezza ed estrema comprensione.

A mia *mamma* e a mio *papà*, il mio faro nelle notti di tempesta.
Grazie per avermi insegnato l'intelligenza del cuore.
Grazie per aver creduto in tutto ciò prima ancora che lo facessi io.
Spero che possiate essere fieri di me.

Alla mia splendida e dolce *nonna Liliana*.

Mi hai sempre coccolato e viziato.

Ricordo ancora le intere estati passate da te con la mia altrettanto meravigliosa cugina Francy.

Nonna, quando mi guardo attraverso i tuoi occhi mi vedo sempre infinitamente più bella, brillante, ed intelligente di quanto sarò mai in una vita intera.

È proprio a quell'immagine e a quella Alice che vedi tu che vorrei assomigliare per il resto della mia vita.

Grazie per avermi fatto conoscere attraverso le tue parole il mio caro *nonno Perin*, facendomi capire il significato del vero amore per un uomo.

Anche se non è più con noi, lo rivedo in te.

Ti voglio bene nonno.

Come potrei non ringraziare *Lei*.
Amica, confidente, sorella. Aria, terra e mare.
Ci sei sempre e sempre ci sarai.
Piangiamo e ridiamo insieme.
Conosci me e i miei segreti più profondi, non mi giudichi e mi accetti per quella che sono.
So che posso contare su di te sempre. Per me sei luce.

A te *zio Ferdy*, il mio Giuseppino (senza togliere nulla a zia Grazia eh).
Grazie per volermi così tanto bene.

Alla mia *Cri*, ai suoi preziosi consigli, alle sue ramanzine e ai suoi abbracci stretti stretti.
Se sono qui oggi, è anche grazie a te.

Al mio migliore amico, *Felice*. Mentre scrivo di te sorrido.
Per il bene che c'è stato e sempre ci sarà.
Ovunque tu sia, saremo insieme sempre.

Al *Dott. Daniele*, fonte inesauribile di saggezza.
Grazie per avermi risollevata quando ero ancora un puzzle ed avermi accompagnata in questa mia rinascita.

Grazie a *Massimo*, che prima di essere il mio avvocato è un grande amico.
Grazie per avermi sempre spronato e non aver mai smesso di credere in me.
Sei come un secondo papà.

Grazie al destino che mi ha portato a te, *Simone*, il mio ragazzo occhi cielo.
Grazie per avermi sopportata e continuare a farlo ogni giorno, facendomi sentire bellissima ogni istante di più.
Più di ieri e meno di domani. Sempre.

Un grande ringraziamento va a tutte le persone che hanno incrociato la mia strada in questi anni.
Grazie a chi c'è sempre stato, a chi c'è ora e a chi ci sarà.
Grazie ai miei nuovi *amici*, rendete le mie giornate migliori.
Un grazie particolare va a *Silvia*, per il suo infinito aiuto nella preparazione degli esami ed il suo sincero supporto morale quando ero sclerotica in attesa di questa giornata. Mille volte grazie.

Vorrei ringraziare anche coloro che hanno deciso di non esserci.
Ognuno di voi ha lasciato una traccia in me, in maniera positiva o negativa.
Avete contribuito a formare la persona migliore che sono oggi.

Grazie a chi vorrebbe essere qui con me oggi, ma che mi guarda da lassù.
Non respirate più con me, ma continuate a vivere al mio fianco.

Infine, ma non per importanza,
A me stessa, alla mia parte fragile come il cristallo e a quella forte come il cemento.
Alla fanciulla che risiede in me, che mi guarda finalmente con occhi d'orgoglio.
Che la mia determinazione e dedizione possano sempre accompagnarli.

A tutti voi, familiari e non, che siete qui con me oggi.
Un sincero e immenso grazie per la vicinanza e l'affetto che mi dimostrati.
Questo mio traguardo lo dedico a tutti voi.

Alice