

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

**EPILESSIA: DEFINIZIONE, ASPETTI CLINICI
E INNOVAZIONI TERAPEUTICHE**

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Annalisa Barbieri

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Giuseppe Pio Bruno

Anno Accademico 2024/2025

Indice

1. Introduzione	1
1.1 Origine e cenni storici.....	1
2. Epilessia	3
2.1 Definizione.....	3
2.2 Epidemiologia.....	4
2.3 Eziologia	5
2.4 Classificazione	9
3. Aspetti clinici	16
3.1 Manifestazioni nelle diverse fasce d'età.....	16
3.2 Comorbidità	20
3.3 Diagnosi	23
4. Fisiopatologia e meccanismi cellulari.....	27
4.1 Iperattività neuronale e ipersincronizzazione	27
4.2 Canali ionici implicati.....	30
4.3 Ruolo dei neurotrasmettitori	34
5. Farmaci antiepilettici tradizionali	40
5.1 Premesse alla farmacologia antiepilettica.....	40
5.2 Meccanismo d'azione	42
5.3 Classificazione per generazioni e farmaci principali.....	45
5.4 Monoterapia e politerapia	54
6. Terapie innovative.....	57
6.1 Farmaci Anticrisi di terza generazione	57
6.2 Cannabidiolo	59

6.3	Cenobamato	62
6.4	Ganaxolone	65
6.5	Nuovi orizzonti terapeutici	67
7.	Conclusione.....	68
	Bibliografia.....	69

1. Introduzione

1.1 Origine e cenni storici

L'epilessia rappresenta una delle malattie neurologiche più antiche registrate nella storia dell'umanità. La prima menzione di una crisi epilettica si trova in un documento risalente al 2000 a.C., redatto in lingua accadica e rinvenuto in Mesopotamia.¹ Il testo originale descrive la condizione di *anta'subbu* (in italiano: la mano del peccato), che colpisce le persone considerate impure. Questi pazienti sono stati descritti come “incoscienti, con il collo girato, le braccia e le gambe tese, gli occhi aperti e la schiuma intorno alla bocca”.²

Il termine epilessia deriva dal verbo greco *epilambanein*, che significa “afferrare, possedere o affliggere”. Gli antichi greci definirono l'epilessia come “la malattia sacra”, sostenendo che colpiva coloro che avevano offeso Selene, Dea della luna. Tuttavia, la prima descrizione formale della malattia è attribuita al padre della medicina, Ippocrate di Kos, nel suo celebre trattato “De Morbo Sacro”. In quest'opera Ippocrate discute l'origine divina dell'epilessia, affermando: “Questa malattia a mio avviso non è più divina di qualsiasi altra; ha la stessa natura delle altre malattie e la medesima causa che origina le singole malattie”,³ criticando severamente i medici precedenti che attribuivano l'epilessia a un intervento divino. Ippocrate è stato anche il primo a tentare un approccio scientifico nello studio dell'epilessia, suggerendo una possibile eziologia e terapia per la malattia; fu il primo a collegare l'eziologia dell'epilessia ad una disfunzione cerebrale e suggerì, inoltre, che l'ereditarietà avesse un ruolo nella malattia. Ippocrate fu anche colui che definì l'epilessia come “la grande malattia”, da cui deriva il termine “*Grand Mal*”, ancora oggi in uso. Anche altri noti filosofi greci, come Platone (428/427-348/347 a.C.) e Aristotele (384-322 a.C.) si sono occupati dell'epilessia; Aristotele, in particolare affermava che Ercole aveva un temperamento malinconico e che la bile gli causasse uno squilibrio mentale, opinione condivisa da Ippocrate.⁴

Successivamente, medici, filosofi, magistrati e storici romani furono i primi a trattare l'epilessia all'inizio della cosiddetta "Era comune"; Aulo Cornelio Celso (25 a.C.-50 d.C.), un medico ed enciclopedista, documentò molte malattie e terapie nella sua opera "De Medicina". In un secondo momento, Galeno (131-201 d.C.), il medico più influente del periodo romano, classificò l'epilessia in base alla sua origine. Teorizzò che l'epilessia fosse intracranica (quindi idiopatica) o extracranica (attribuibile a un disturbo primario, come l'irritazione dello stomaco o di altri organi del corpo).⁵

La seconda metà del XVII secolo fornì resoconti più dettagliati su specifici tipi di crisi. Nel 1770, il neurologo svizzero Samuel August Tissot (1728-1797) scrisse il primo libro moderno sull'epilessia, "*Traité de l'Epilepsie*". Introdusse una visione nuova e innovativa dell'epilessia: il suo libro conteneva osservazioni chiare sui tipi di convulsioni (*grand état* e *petit état*, rispettivamente per definire grande male e piccolo male) e menzionava persino le sindromi associate all'epilessia.²

All'inizio del XIX secolo, l'interesse scientifico per la malattia crebbe notevolmente; tra il 1866 e il 1899, John Hughlings-Jackson (1835-1911), considerato il padre della neurologia moderna, pubblicò numerosi manoscritti riguardanti gli attacchi psicomotori e l'epilessia. Affermò che l'epilessia era il risultato di scariche locali di materia grigia nel cervello, descritte come improvvise e rapide.⁶ Il suo nome è stato utilizzato come eponimo per le convulsioni parziali semplici: Epilessia Jacksoniana; inoltre, è stato uno dei fondatori della rivista *Brain* (1879), ha fondato la *Neurological society* a Londra (1885) e ha co-fondato la *National Society for the Employment of Epileptics* (1892).⁷

La conclusione del XIX secolo rappresenta anche il periodo in cui l'elettroencefalogramma (EEG) cominciò a suscitare interesse, mentre l'inizio del XX secolo ha visto un approfondimento della ricerca sull'epilessia e la formazione di ulteriori associazioni accademiche in ambito medico.

2. Epilessia

2.1 Definizione

Nel 2005 un gruppo di lavoro della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) ha formulato le definizioni concettuali di "crisi" ed "epilessia, definizioni continuamente revisionate e/o aggiornate negli anni.

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato da una predisposizione nel generare crisi epilettiche, e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione. La definizione di epilessia richiede il verificarsi di almeno una crisi epilettica.

Una crisi epilettica è un evento transitorio di segni e/o sintomi dovuto a un'attività neuronale eccessiva, anomala o ipersincrona a livello dell'encefalo.⁸

Tradizionalmente l'epilessia è stata considerata un disturbo o una famiglia di disturbi, piuttosto che una malattia, per sottolineare che è composta da molte malattie e condizioni diverse. Il termine disturbo, tuttavia, implica un'alterazione funzionale, non necessariamente duratura; mentre il termine malattia può descrivere un'alterazione più duratura della funzione normale.

Nel 2014 l'ILAE e l'IBE (International Bureau for Epilepsy), dal momento che il termine "disturbo" minimizzava la serietà della condizione epilettica, decisero di attribuire all'epilessia una definizione operativa (pratica).

L'epilessia è una malattia neurologica definita da una delle seguenti condizioni:

1. Almeno due crisi non provocate (o riflesse) che si verificano almeno a 24 ore di distanza l'una dall'altra
2. Una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di ricorrenza (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, che si verificano nei successivi 10 anni
3. Diagnosi di una sindrome epilettica

Inoltre, l'epilessia è considerata risolta per le persone che avevano una sindrome epilettica associata all'età ma che successivamente superano l'età pertinente senza

manifestazioni, oppure per coloro che non hanno avuto crisi negli ultimi 10 anni e non hanno assunto farmaci antiepilettici negli ultimi 5 anni.⁹

2.2 Epidemiologia

L'epilessia rappresenta una fetta significativa del carico di malattia nella totalità della popolazione, colpendo circa 50 milioni di persone a livello globale. La prevalenza stimata della popolazione con epilessia attiva, quindi con crisi continue e necessità di trattamento, è compresa tra 4 e 10 ogni 1000 persone. In paesi a basso e medio reddito, questo dato può arrivare fino a 139 ogni 100.000. Ciò è probabilmente dovuto all'aumento del rischio di condizioni endemiche come la malaria o la neurocisticercosi, alla frequenza più elevata di infortuni stradali, agli infortuni legati alla nascita e alle modifiche nelle infrastrutture sanitarie, alla disponibilità di programmi di prevenzione alla salute e nell'accessibilità alle cure mediche.¹⁰

Circa l'80% delle persone con epilessia vive in paesi a basso e medio reddito, inoltre analizzando alcune variabili come l'età, la prevalenza tende a variare;¹¹ infatti, nella popolazione anziana, la prevalenza aumenta con l'età: nella fascia di età 55-64, il tasso di prevalenza è di circa 9 casi ogni 1000 abitanti e aumenta fino a circa 12 casi ogni 1000 abitanti nella fascia di età 85-94.¹²

In Italia, la prevalenza si attesta a 7,9 casi ogni 1000 (95% CI; 7,8-8,1), con una leggera differenza tra uomini e donne (8,1 vs 7,7 rispettivamente).¹³

Confrontando il dato di prevalenza con quello relativo al censimento della popolazione secondo le stime ISTAT 2024, il numero di persone con epilessia in Italia supera 500.000 individui, corrispondente a circa l'1% della popolazione italiana.¹⁴

Ogni anno, in Italia si registrano circa 33,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti (incidenza 95% CI: 30,0-37,4), con una differenza minima tra uomini e donne (31,5 vs 35,5), portando a una stima di circa 20.000 nuovi casi di epilessia ogni anno.

2.3 Eziologia

Sin dalla prima interazione con un paziente, il medico è incoraggiato a considerare le cause delle crisi e, se queste non sono chiarite al momento della prima visita, devono essere rivalutate in tutte le fasi decisionali successive, dato il loro impatto fondamentale sulla gestione dell'epilessia e sulla consulenza prognostica.

La task force ILAE ha identificato sei categorie eziologiche, evidenziando quelle con rilevanza gestionale; strutturali, genetiche, infettive, metaboliche, immunologiche e sconosciute.¹⁵ L'ILAE include un'ulteriore categoria cioè quella neurodegenerativa (Figura 1).

Le eziologie neurodegenerative a loro volta possono essere classificate, e quindi rientrare, in altre categorie eziologiche, ma, a causa dell'importanza clinica crescente delle malattie neurodegenerative, vengono considerate separatamente.¹⁶

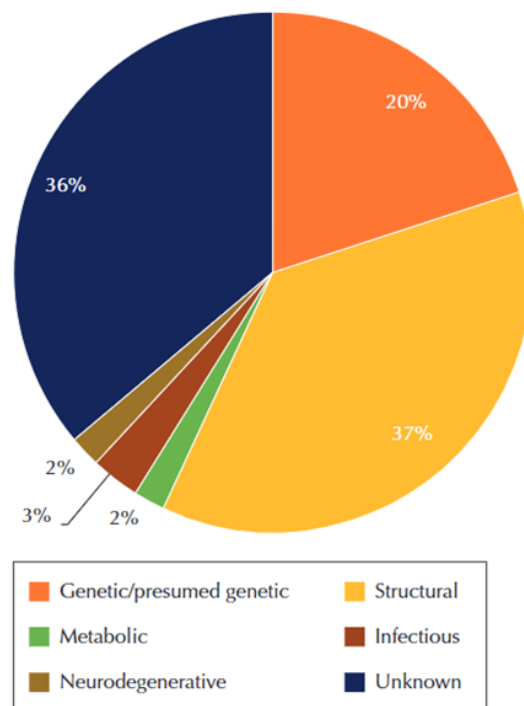


Figura 1. Eziologie epilessia in una regione europea ricca di risorse (Syvertsen *et al.* 2015).

Queste categorie non sono in ordine gerarchico e non si escludono a vicenda; ad esempio, alcune condizioni genetiche, come la sclerosi tuberosa, possono causare lesioni strutturali, oppure gli errori congeniti del metabolismo possono rientrare sia nelle cause genetiche sia in quelle metaboliche.¹⁷

Inoltre, possono esserci diversi fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo dell'epilessia. Questi fattori sono divisi in due classi: fattori genetici e acquisiti.

Il tempo e il contesto influenzano notevolmente il panorama delle eziologie clinicamente osservate; ad esempio, le cause infettive, in particolare le infezioni parassitarie, sono più comuni nei paesi con risorse limitate. Infatti, in alcune comunità endemiche, la neurocisticercosi rappresenta circa un terzo di tutti i casi di epilessia attiva.¹⁸

Ulteriori descrizioni di ciò che rientra in queste categorie eziologiche sono le seguenti:

- Eziologia strutturale: risultato di neuroimaging che riporta alterazioni, ragionevolmente considerato come causa delle crisi del paziente anche grazie al supporto di un EEG e risultati clinici concordanti.¹⁹ Le lesioni strutturali comunemente sottoposte a resezione per il trattamento dell'epilessia focale possono essere suddivise in sei categorie (malattie principali, Tabella 1): sclerosi ippocampale, tumori cerebrali, malformazioni dello sviluppo corticale, malformazioni vascolari, cicatrici gliali (inclusi ictus e lesioni cerebrali traumatiche) e encefaliti.¹⁷

Category	Number (%)	Age at onset	Disease duration	Age at surgery
HS	2,144 (36.3)	11.4	22.7	34.1
Tumour	1,680 (28.4)	15.4	11.5	26.8
Malformation	1,238 (20.9)	6.0	12.1	18.3
Vascular	369 (6.2)	23.1	12.7	35.9
Scar	344 (5.8)	9.7	14.9	25.3
Encephalitis	138 (2.3)	13.2	7.7	20.7
Total	5,913	11.7	15.9	27.8

Tabella 1. Principali categorie di lesioni cerebrali strutturali associate alle epilessie focali umane.¹⁷

- Eziologia genetica: una specifica variante patogenetica in un gene o in una variante del numero di copie, considerata patogena per l'epilessia, porterebbe a una classificazione eziologica genetica.¹⁵ Con l'avvento del sequenziamento di nuova generazione (NGS), sono stati identificati numerosi geni che contribuiscono all'eziologia dell'epilessia. Le varianti genetiche possono essere comuni o rare, definite in base alla loro presenza rispettivamente $\geq 1\%$ o $< 1\%$ della popolazione. Esiste una relazione inversa tra la frequenza di un fattore di rischio genetico e la dimensione del suo effetto nel causare la malattia.²⁰ Inoltre, le varianti che provocano malattie genetiche spesso emergono *de novo* e non vengono trasmesse per via ereditaria; di conseguenza, spesso non è presente una predisposizione familiare all'epilessia nonostante la presenza di un'eziologia genetica dell'epilessia nell'individuo.²¹ L'identificazione di un'eziologia genetica nell'epilessia guida la gestione della malattia stessa; talora la malattia di precisione implica che il trattamento sia personalizzato per invertire l'alterazione funzionale causata dalla mutazione genetica.¹⁷
- Eziologia infettiva: si riferisce a un paziente con diagnosi di epilessia, e non a un paziente che presenta crisi epilettiche attribuibili a un processo infettivo acuto. Un paziente affetto da un'infezione acuta accompagnata da crisi epilettiche non soddisfa i criteri per l'epilessia, poiché le crisi sono provocate e quindi, in tal caso, non dovrebbe essere fatta alcuna classificazione del tipo di epilessia. Le eziologie infettive sono esemplificate da alcune condizioni come ad esempio: la neurocisticercosi, l'HIV, il CMV e la toxoplasmosi cerebrale; inoltre, molte di queste eziologie possono essere classificate anche come strutturali.¹⁵ Le origini infettive dell'epilessia hanno implicazioni significative per le strategie di trattamento a causa di complesse interazioni farmacologiche. Ad esempio, i farmaci antiepilettici induttori di enzimi possono ridurre i livelli sierici di farmaci antiretrovirali e antielmintici, mentre la rifampicina e il meropenem riducono i livelli sierici di alcuni farmaci antiepilettici. La prevenzione e il

trattamento delle eziologie infettive possono anche ridurre il rischio di crisi recidive e l'insorgere dell'epilessia. Ci sono alcune prove da studi della terapia della neurocisticercosi che evidenziano che il trattamento con farmaci antelmintici riduce significativamente il carico delle convulsioni.²²

- Eziologia metabolica: le origini metaboliche delle convulsioni e dell'epilessia possono essere sia acquisite sia innate (genetiche). Le cause metaboliche acquisite possono manifestarsi a causa dell'insufficienza di un organo (come fegato, pancreas o rene), carenze nutrizionali, malattie autoimmuni (diabete mellito di tipo I, carenze di folati cerebrali) o per via dell'assunzione di farmaci esogeni e tossine.²³ Molti di questi fattori provocano crisi acute (spesso accompagnate da encefalopatia acute) piuttosto che epilessia manifesta, a meno che non causino danni permanenti all'encefalo, come può succedere in caso di ipoglicemia o iperammoniemia. Gli errori congeniti del metabolismo rappresentano una causa rara di epilessia, ma al contrario, l'epilessia e le convulsioni si manifestano frequentemente negli errori congeniti del metabolismo; esistono infatti oltre 200 disturbi metabolici genetici associati all'epilessia).²⁴

Gli errori congeniti del metabolismo possono manifestarsi a qualsiasi età, ma sono prevalentemente riscontrabili nella prima infanzia.¹⁷

- Eziologia immunitaria: si riferisce a forme di epilessia in cui l'origine delle crisi è riconducibile a un'alterazione del sistema immunitario, sia attraverso meccanismi autoimmuni sia mediante processi infiammatori post-infettivi. Tra le principali condizioni annoverate rientrano le encefaliti autoimmuni mediate da anticorpi diretti contro antigeni neuronali (quali i recettori NMDA, AMPA, GABA, LGI1 e CASPR2).¹⁵ C'è una crescente evidenza che l'immunità innata, attraverso il rilascio di alcune citochine, come l'interleuchina-1 β , il fattore di necrosi tumorale- α e il fattore di crescita- β , può svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento dell'epilessia in una vasta gamma di patologie,²⁵ compresa la sclerosi ippocampale e la FCD (displasia corticale focale).

Il targeting di queste citochine potrebbe quindi avere un effetto antiepilettogeno. L'altra causa importante di epilessia immunitaria è l'encefalite di Rasmussen²⁶, infiammazione unilaterale della corteccia che provoca epilessia refrattaria e deterioramento neurologico progressivo, solitamente caratterizzato da emiparesi progressiva e declino cognitivo.

- Eziologia sconosciuta (o idiopatica).

2.4 Classificazione

Nel 2017, l'International League Against Epilepsy (ILAE) ha rivisto la classificazione e la terminologia delle convulsioni e dell'epilessia. Il nuovo schema riflette i progressi nella comprensione delle epilessie. Spesso, i soggetti vengono erroneamente classificati come affetti da epilessia, mentre la diagnosi dovrebbe essere il più specifica e accurata possibile.

La classificazione avviene su tre livelli: tipo di crisi, tipo di epilessia e sindrome (Figura 2).²⁷

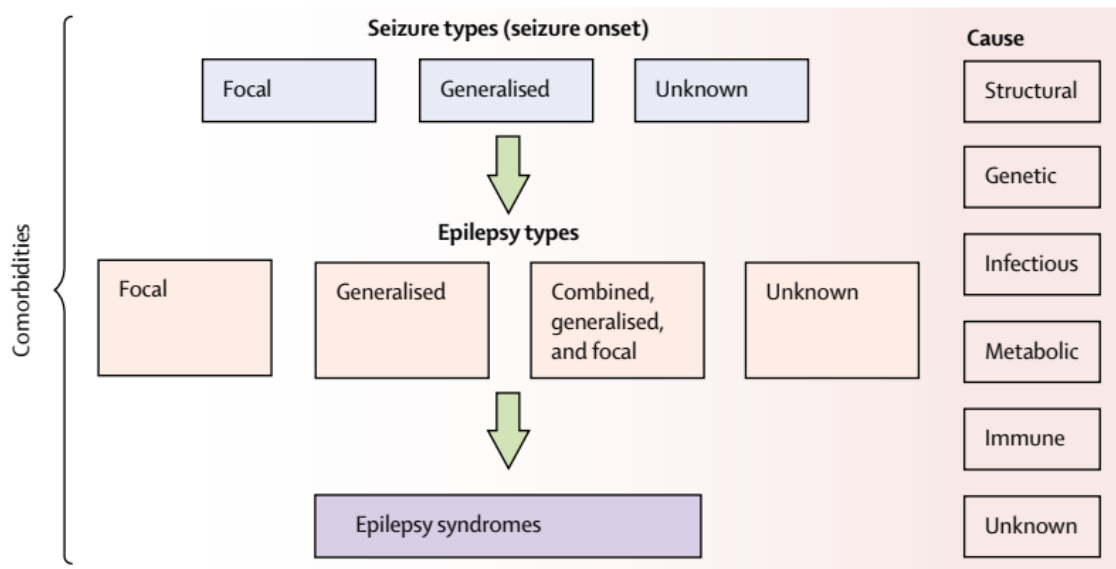


Figura 2. Schema ILAE per la classificazione dell'epilessia.²⁸

Il punto di partenza per la classificazione dell'epilessia è il tipo di crisi; le crisi (nella classificazione del 2017) vengono suddivise in *focali*, *generalizzate* e *ad esordio sconosciuto*. In alcune situazioni, la classificazione in base al tipo di crisi può rappresentare il livello massimo possibile per la diagnosi, poiché potrebbe non esserci l'accesso all'elettroencefalogramma e agli studi di imaging. In altri casi, potrebbero esserci semplicemente informazioni insufficienti per formulare una diagnosi di livello superiore (ad esempio se il paziente ha avuto una sola crisi).

Il secondo livello è quello relativo al tipo di epilessia e presuppone che il paziente abbia ricevuto una diagnosi di epilessia secondo la definizione del 2014 (come affrontato in precedenza al punto 2.1).⁹ Questo livello riguardante il tipo di epilessia comprende una nuova categoria denominata "*epilessia combinata, generalizzata e focale*", oltre alle già consolidate *epilessia generalizzata*, *epilessia focale* ed *epilessia a tipologia sconosciuta*. Molte forme di epilessia comprendono diversi tipi di crisi.

Il tipo di epilessia può inoltre rappresentare il livello finale di diagnosi raggiungibile quando il medico non è in grado di formulare una diagnosi di sindrome epilettica. In questo caso è di fondamentale importanza ricorrere ad un EEG per identificare il tipo di epilessia.

Il terzo livello consiste invece in una diagnosi di sindrome epilettica vera e propria; una sindrome epilettica si riferisce ad un insieme di specificità che includono tipi di crisi, EEG e caratteristiche di imaging che tendono a manifestarsi insieme. Spesso presenta fattori legati all'età, come l'età di esordio e di remissione, fattori scatenanti delle crisi, variazioni diurne e talvolta prognosi.²⁹ Può anche presentare comorbidità distintive come disfunzione intellettiva e psichiatrica, insieme a risultati specifici su EEG e studi di imaging. Può avere implicazioni eziologiche, prognostiche e terapeutiche associate. È importante sottolineare che una sindrome epilettica non ha una correlazione uno a uno con una diagnosi eziologica e ha uno scopo diverso, ovvero quello di guidare la gestione della malattia.²⁸

L'ILAE ha rilasciato una nuova classificazione delle crisi epilettiche nell'aprile 2025, adottando il metodo Delphi, tramite una revisione sistematica da parte di un gruppo di lavoro e l'inclusione di commenti pubblici.³⁰

La classificazione delle crisi epilettiche del 2017 ha fornito un quadro fondamentale per migliorare l'accuratezza della classificazione delle crisi. La necessità di una revisione è nata dalle sfide nell'attuazione clinica, dalle preoccupazioni circa l'applicabilità in diverse strutture sanitarie e a causa di problemi con la traduzione della terminologia. Per garantire un quadro solido e rilevante a livello globale, è stata intrapresa un'ampia collaborazione internazionale, che incorpora una revisione sistematica della letteratura, un ampio contributo di esperti e un feedback pubblico.³¹

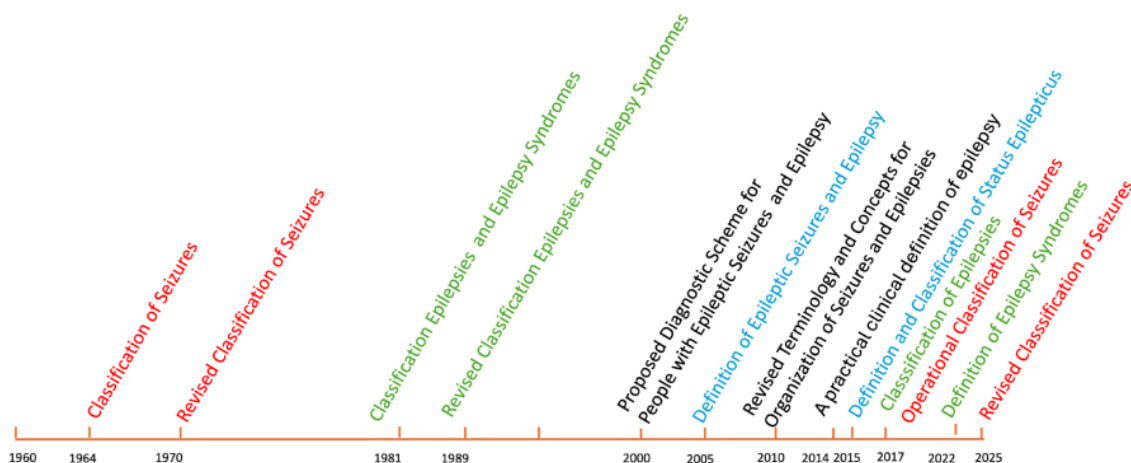


Figura 3. Timeline della classificazione delle crisi e dell'epilessia.³¹

La revisione mantiene in gran parte la struttura fondamentale della versione del 2017, con l'introduzione di sei modifiche principali:

1. Il termine “insorgenza” (onset) è stato rimosso dai nomi delle principali categorie di crisi; restano invariate le 4 classi principali di crisi: focali, generalizzate, di tipo sconosciuto e non classificate (Figura 4).

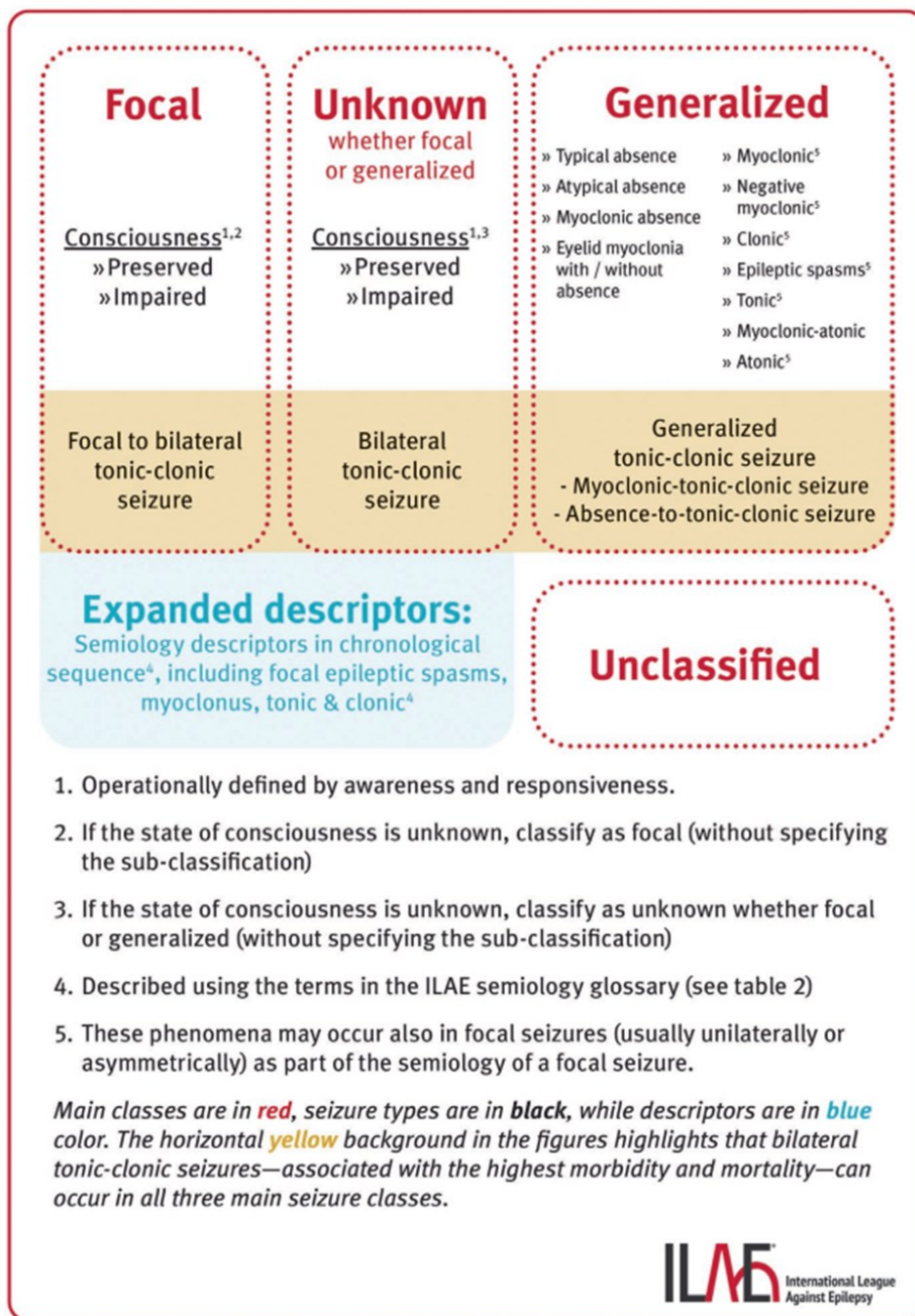


Figura 4. Versione ampliata della classificazione aggiornata delle crisi epilettiche.³¹

2. Si stabilisce una differenza tra classificatori e descrittori, in conformità alla regola tassonomica; i classificatori sono quei componenti essenziali che riconoscono la crisi in un contesto biologico/diagnostico (Figura 5) mentre

per descrittori intendiamo quelle informazioni facoltative che ampliano la descrizione clinica. I descrittori a loro volta si dividono in tre sottogruppi: descrittori di base (con manifestazioni osservabili o meno), descrittori espansi (sequenza temporale e tipi di manifestazioni) e descrittori somatotopici (specificano la localizzazione nel corpo umano, es. *crisi focale epigastrica*).³¹ Utilizzando questi due elementi, le crisi epilettiche sono ora ulteriormente classificate in 21 tipi distinti (e non 63 descritti nella versione del 2017).³⁰

<p>1. Focal (F)</p> <p>1.1. <u>Focal preserved consciousness seizure (FPC)</u></p> <p>1.2. <u>Focal impaired consciousness seizure (FIC)</u></p> <p>1.3. <u>Focal-to-bilateral tonic-clonic seizure (FBTC)</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Descriptors</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Basic:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>With observable manifestations</i> ○ <i>Without observable manifestations</i> • <i>Expanded:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Semiology descriptors in chronological sequence:</i> <i>Semiology (glossary^a) + Somatotopic modifiers</i> </div>
<p>2. Unknown whether focal or generalized (U)</p> <p>2.1. <u>Unknown whether focal or generalized - preserved consciousness seizure (PC)</u></p> <p>2.2. <u>Unknown whether focal or generalized - impaired consciousness seizure (IC)</u></p> <p>2.3. <u>Unknown whether focal or generalized - bilateral tonic-clonic seizure (BTC)</u></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Descriptors</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Basic:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>With observable manifestations</i> ○ <i>Without observable manifestations</i> • <i>Expanded:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Semiology descriptors in chronological sequence:</i> <i>Semiology (glossary^a) + Somatotopic modifiers</i> </div>
<p>3. Generalized (G)</p> <p>3.1. <u>Absence seizures (AS)</u></p> <p>3.1.1. <u>Typical absence seizure (TA)</u></p> <p>3.1.2. <u>Atypical absence seizure (AA)</u></p> <p>3.1.3. <u>Myoclonic absence seizure (MA)</u></p> <p>3.1.4. <u>Eyelid myoclonia with / without absence (EMA)</u></p> <p>3.2. <u>Generalized tonic-clonic seizure (GTC)</u></p> <p>3.2.1. <u>Myoclonic tonic-clonic seizure</u></p> <p>3.2.2. <u>Absence-to-tonic-clonic seizure</u></p> <p>3.3. <u>Other generalized seizures^b</u></p> <p>3.3.1. <u>Generalized myoclonic seizure (GM)</u></p> <p>3.3.2. <u>Generalized clonic seizure (GC)</u></p> <p>3.3.3. <u>Generalized negative myoclonic seizure (GNM)</u></p> <p>3.3.4. <u>Generalized epileptic spasms (GES)</u></p> <p>3.3.5. <u>Generalized tonic seizure (GT)</u></p> <p>3.3.6. <u>Generalized atonic seizure (GA)</u></p> <p>3.3.7. <u>Generalized myoclonic-atonic seizure (GMA)</u></p>
<p>4. Unclassified</p>

Figura 5. Gerarchia tassonomica della classificazione delle crisi epilettiche.

I classificatori sono mostrati in nero, mentre i descrittori sono in blu. Le classi principali sono indicate in grassetto; i tipi di crisi sono sottolineati.³¹

3. Il termine “coscienza” viene impiegata al posto di “consapevolezza”. Il concetto di *awariness* risultava complesso da tradurre in diverse lingue ed era soggetto a interpretazioni ambigue. La definizione di coscienza, basata su criteri pratici (ricordo e reattività), è più universale e può essere verificata clinicamente.
4. La dicotomia motoria/non motoria è sostituita da manifestazioni osservabili/non osservabili.
5. La sequenza temporale della semiologia delle convulsioni è utilizzata per descrivere le crisi, piuttosto che basarsi esclusivamente sul primo segno.
6. Il mioclono epilettico negativo è riconosciuto come una nuova tipologia di crisi.³¹

Con la classificazione ILAE del 2025, le **crisi focali** vengono definite come quelle crisi che originano all'interno di reti limitate ad un emisfero.³² Possono essere localizzate in modo discreto o più ampiamente distribuite e possono avere origine in strutture corticali o sottocorticali. Per ogni tipo di crisi, l'insorgenza ictale (momento iniziale di una crisi epilettica) è coerente da una crisi all'altra (una stessa tipologia di crisi origina ripetutamente dalla stessa zona epilettogena o dalla stessa rete di partenza), con modelli di propagazione preferenziali che possono coinvolgere l'emisfero controlaterale. In alcuni casi, tuttavia, esistono più di una rete e più di un tipo di crisi, ma ogni singolo tipo presenta un sito di insorgenza coerente.³³ Le crisi tonico-cloniche focali e bilaterali sono crisi focali in cui l'attività ictale si propaga ad entrambi gli emisferi, mentre la semiologia si sviluppa inizialmente con una compromissione dello stato di coscienza che avanza fino a completa perdita, accompagnata dall'attivazione bilaterale dei muscoli tonici, seguita da una fase clonica con progressiva diminuzione della frequenza, dovuta a un graduale aumento della durata dei periodi di silenzio che interrompono l'attività del muscolo tonico.³⁴

Le **crisi generalizzate** sono invece definite come crisi originate in un punto di reti distribuite bilateralmente e rapidamente coinvolgenti, che possono includere

strutture corticali e sottocorticali.³² L'insorgenza delle crisi può apparire localizzata e le crisi possono quindi risultare asimmetriche.

Quando sono disponibili informazioni per caratterizzare alcuni aspetti delle crisi, ma non sono sufficienti per una chiara classificazione come focali o generalizzate, vengono classificate come **crisi sconosciute**.

Nei casi in cui non sono disponibili informazioni per caratterizzare le crisi, ma il medico è certo che l'evento sia una crisi epilettica, quest'ultima viene etichettata come **crisi non classificata**.

In conclusione, l'aggiornamento del 2025 offre numerosi vantaggi; il linguaggio è stato semplificato e viene effettuata una distinzione tra una classificazione di base, progettata per essere applicabile nella maggior parte dei contesti clinici, e una classificazione ampliata per situazioni in cui un gran numero di descrittori può risultare rilevante.³⁵

3. Aspetti clinici

3.1 Manifestazioni nelle diverse fasce d'età

Le manifestazioni cliniche dell'epilessia variano a seconda dell'età d'esordio, che rappresenta una delle variabili più importanti da considerare poiché le caratteristiche specifiche, le cause e la prognosi variano nel corso del tempo e con gli anni di vita. Per tale ragione, è fondamentale riconoscere la suddivisione della patologia per fasce d'età e considerare la peculiarità di ciascun gruppo nel processo diagnostico-terapeutico.³⁶

Durante la **prima infanzia** le crisi epilettiche si manifestano in modo improvviso e subdolo, rendendo difficile il riconoscimento clinico. In particolare, le sindromi epilettiche ad esordio infantile vengono classificate in epilessie focali autolimitate, epilessie generalizzate genetiche ed encefalopatie epilettiche dello sviluppo.³⁷

Circa un quarto di tutti i casi di epilessia infantile si verifica in associazione con lesioni cerebrali strutturali identificabili, presunti traumi precoci come paralisi cerebrali o encefalopatie metabolico-genetiche.³⁸

L'encefalopatia epilettica è definita come una condizione in cui l'attività epilettica porta a un significativo deficit cognitivo e comportamentale, caratteristico di una specifica sindrome e non riconducibile semplicemente alla patologia sottostante.

Proprio nelle encefalopatie epilettiche rientrano le sindromi più rappresentative di questa fascia d'età:

- Sindrome di Ohtahara: ha esordio nei primi mesi di vita, comporta crisi toniche persistenti e ha una prognosi severa e frequentemente associata a un ritardo neuro-cognitivo significativo.³⁹
- Sindrome di West: un tipo specifico di crisi noto come spasmo infantile fa parte di questa sindrome, così come i modelli anomali di onde cerebrali definiti "ipsaritmia" e ritardi cognitivi e nello sviluppo.⁴⁰
- Sindrome di Dravet: ha esordio tra il sesto mese e l'anno di vita, riconoscibile grazie a crisi febbrili prolungate. Questa sindrome si evolve

verso crisi miocloniche, parziali e atoniche. Risulta difficile da trattare per via della sua resistenza al trattamento farmacologico per via di mutazioni del gene SCN1A.³⁸

L'**adolescenza** rappresenta un periodo in cui l'insorgenza e la gestione delle epilessie sono influenzate da molteplici cambiamenti neurobiologici, ormonali e sociali; pertanto, le forme più comuni sono suddivise in tre sottocategorie:

- Epilessia mioclonica giovanile (JME): è caratterizzata da contrazioni miocloniche che sono comunemente accompagnate da crisi tonico-cloniche generalizzate e, meno frequentemente, da crisi di assenza normali. Sebbene sia prevalente durante l'adolescenza (tra i 12 e i 18 anni), si stima che l'insorgenza dei sintomi avvenga intorno ai 5 anni. L'ILAE ha classificato la JME tra le crisi epilettiche generalizzate idiopatiche o nelle crisi generalizzate genetiche (nella classificazione del 2017). I farmaci di prima linea comprendono valproato (acido valproico) e levetiracetam per il controllo della maggior parte dei pazienti, con conseguenze non poco rilevanti nella normale attività scolastica.⁴¹
- Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS): è una grave encefalopatia epilettica dello sviluppo (DEE) che di solito ha il suo esordio tra i 18 mesi e gli 8 anni ma persiste durante l'adolescenza fino ad arrivare all'età adulta (può anche manifestarsi in modo tardivo anche se più raramente). È meno comune ma più severa della JME, caratterizzata da crisi multiple e da una significativa farmacoresistenza, come sottolinea un rapporto ILAE del 2022. La compromissione cognitiva che ne risulta è notevole e richiede un approccio multidisciplinare (neurologo, neuropsicologo e terapisti riabilitativi).⁴²
- Epilessie focali idiopatiche: sono epilessie secondarie a lesioni strutturali (traumi, malformazioni corticali) e possono evolvere in crisi secondariamente generalizzate. Presentano alterazioni sensoriali o movimenti involontari di arti e volto. Tendono a seguire un andamento generalmente costante nel tempo. La prognosi è solitamente favorevole

grazie ad un controllo farmacologico efficace delle crisi; tuttavia, molti pazienti necessitano di una terapia prolungata per ridurre il rischio di recidive. La terapia è spesso basata sull'uso di farmaci per epilessie focali (ad esempio levetiracetam e carbamazepina).⁴³

È stata inoltre osservata un'altra tipologia di epilessia molto comune in età adolescenziale, l'Epilessia fotosensibile (PSE); nell'epilessia, il termine fotosensibilità si riferisce sia a scariche epilettiformi provocate da stimolazione fotonica intermittente (IPS) durante una registrazione elettroencefalografica sia a crisi epilettiche dovute all'esposizione di televisione, videogiochi etc.⁴⁴

È stato osservato che circa un terzo dei pazienti con JME ha sperimentato crisi mentre gioca a videogiochi (per via di ore prolungate di gioco che possono portare a una minor qualità del sonno, a stimoli propriocettivi e affaticamento nella visione).⁴⁵

Nell'**età adulta**, l'epilessia mostra caratteristiche cliniche ed eziologiche distinte rispetto a quelle riscontrate in età pediatrica e adolescenziale. Le crisi epilettiche in questa fase della vita sono frequentemente associate a cause strutturali o sintomatiche (epilessia acquisita), sebbene persistano forme genetiche e idiopatiche insorte durante l'adolescenza. Le manifestazioni cliniche più frequenti negli adulti sono:

- Crisi focali: possono essere semplici, con compromissione della consapevolezza (non coscienti in base alla nuova classificazione ILAE delle crisi del 2025) e spesso originano dal lobo temporale con conseguenti emozioni improvvise o alterazioni mnemoniche.
- Crisi focali secondariamente generalizzate: iniziano come crisi parziali e man mano si diffondono a tutto l'encefalo, evolvendo in crisi tonico-cloniche.⁴⁶

- Crisi generalizzate primarie: possono manifestarsi come crisi tonico-cloniche, con assenze atipiche o miocloniche. Meno frequenti in età adulta.⁴⁷

L'**epilessia geriatrica** si manifesta a partire dai 65 anni e presenta un modello epidemiologico unico. Le ricerche epidemiologiche, infatti, hanno evidenziato una distribuzione bimodale dell'incidenza dell'epilessia, con tassi elevati sia nei bambini sia negli anziani. È fondamentale sottolineare che l'incidenza dell'epilessia aumenta progressivamente dopo i 50 anni, raggiungendo il picco negli individui di 75 anni o più. Nei pazienti anziani, le crisi epilettiche sono solitamente localizzate a specifiche aree cerebrali (focali), con sintomi convulsivi poco o non osservabili.

Questo porta spesso a diagnosi errate delle crisi, spesso confuse erroneamente con svenimenti, attacchi ischemici transitori o episodi di perdita temporanea di coscienza.

Questi pazienti hanno un rischio maggiore di declino cognitivo e di complicazioni psichiatriche, fattori che aumentano la probabilità di status epilettico e mortalità correlata.⁴⁸

Inoltre, anche crisi di modesta entità dal punto di vista clinico possono avere conseguenze significative, come cadute, fratture e perdita di autonomia funzionale a causa della fragilità caratteristica dell'età avanzata.

La prognosi tende ad essere generalmente meno favorevole rispetto ad altre fasce d'età, a causa della presenza di comorbidità neurologiche, cognitive e cardiovascolari. Un ulteriore aspetto da considerare è la risposta ai farmaci che, nell'anziano, può risultare più complessa, sia a causa del rischio di interazioni farmacologiche, sia per la maggior vulnerabilità agli effetti collaterali.⁴⁹

3.2 Comorbidità

Per comorbidità si intende la presenza simultanea di due o più condizioni patologiche in un singolo individuo. Vari studi di popolazione indicano che la prevalenza di alcune patologie specifiche è superiore tra le persone con epilessia rispetto alla popolazione generale e che il numero di patologie associate tende ad aumentare con l'età. La presenza di diverse condizioni patologiche associate all'epilessia ha un impatto notevole sulla qualità di vita e sulla prognosi del paziente, influenzando le scelte terapeutiche e la risposta individuale a queste, oltre ad aumentare l'accesso ai servizi medici e, di conseguenza, i costi sanitari.⁵⁰

Nonostante il tipo e la prevalenza delle patologie in comorbidità vari tra le diverse fasce d'età, in particolare tra la prima infanzia e l'età adulta, l'identificazione delle loro relazioni con l'epilessia rimane un aspetto cruciale nel processo diagnostico. In merito a questo, i meccanismi di associazione tra l'epilessia e le comorbidità possono essere classificati in:

- Causali: quando la condizione in concomitanza è essa stessa la causa dell'epilessia.
- Risultanti: quando la condizione associata è la conseguenza dell'epilessia (e del suo trattamento), essendo determinata da quest'ultima attraverso un rapporto di causa-effetto.
- Condivisi: se esistono fattori di rischio comuni (genetici, strutturali etc.) tra l'epilessia e la patologia in comorbidità.
- Bidirezionali: nel caso di un rapporto di reciprocità tra l'epilessia e la comorbidità; l'una può potenzialmente influenzare l'altra e viceversa. Questo tipo di relazione è spesso difficile da identificare poiché la connessione temporale tra le patologie non è sempre chiara.
- Casuali: se non è documentato alcun legame tra epilessia e patologia concomitante.⁵¹

Alcune patologie si manifestano con maggiore frequenza in specifiche fasce d'età e, in base a queste, possono avere un impatto differente sulla persona.

Sono state esaminate conseguenze neuro-cognitive, comportamentali, sociali e sullo sviluppo nel bambino; tra le comorbidità mediche, i disturbi gastrointestinali (come il reflusso gastro-esofageo, dolori addominali e stipsi) risultano essere molto comuni nei bambini con epilessia.

Per quanto riguarda le comorbidità neurologiche, la più diffusa nei bambini è la paralisi cerebrale.⁵²

È stata inoltre osservata una prevalenza più alta di disturbi dello spettro autistico e di deficit di attenzione e iperattività (ADHD) nei bambini con epilessia rispetto alla popolazione generale.⁵³ L'ADHD è un disturbo neuroevolutivo comune caratterizzato da ridotta attenzione, iperattività e cambiamenti impulsivi nel comportamento. Spesso, l'ADHD è accompagnato da un certo grado di compromissione cognitiva e disturbi dell'apprendimento, che possono essere generalmente suddivisi in tre sottotipi: con ridotta attenzione (ADHD-I), iperattivo/impulsivo (ADHD-HI) e combinato (ADHD-C). La prevalenza dell'ADHD nei bambini è di circa il 7,2% a livello mondiale, con ADHD-I che risulta essere predominante rispetto agli altri due tipi. Sebbene l'insorgenza dei sintomi avvenga durante l'infanzia, fino al 66% dei bambini o adolescenti continua a presentare sintomi di ADHD in età adulta.⁵⁴

In aggiunta alle comorbidità sopra elencate, nei bambini sono stati identificati numerosi disturbi del sonno, i quali devono essere riconosciuti e trattati, poiché il sonno stesso contribuisce a migliorare la qualità della vita e l'apprendimento, facilitando l'immagazzinamento e l'elaborazione delle informazioni durante il periodo in cui il soggetto dorme. Una buona qualità nel sonno ha inoltre un effetto positivo sulla frequenza delle crisi e sul comportamento.⁵²

Nell'adulto, invece, si osservano soprattutto comorbidità cardiovascolari, frequenti nelle persone affette da epilessia. Queste possono manifestarsi come patologie concomitanti, apparire durante le crisi, essere una conseguenza immediata oppure rappresentare un effetto collaterale di alcuni farmaci antiepilettici attivi sui canali ionici (bloccanti del canale del sodio): da un lato la

terapia farmacologica potrebbe aggravare un'aritmia concomitante o risultare addirittura controindicata, dall'altro potrebbe essa stessa indurre un disturbo del ritmo, rendendola così una comorbidità risultante.⁵⁵

In presenza di una cardiopatia persistente, nota o sospetta, è necessaria una valutazione cardiologica ed elettroencefalografica.

Il decadimento cognitivo, nei suoi vari gradi di gravità e nelle diverse eziologie, è una delle cause più comuni di disabilità nell'anziano. La causa più frequente è la malattia di Alzheimer, che rappresenta circa il 50-70% di tutti i casi di demenza.⁵⁶ Sebbene in letteratura non siano disponibili dati sulla precisa prevalenza di crisi epilettiche nella malattia di Alzheimer, diversi studi hanno evidenziato che quest'ultima può essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di crisi epilettiche in individui predisposti. Tale predisposizione risulterebbe fortemente influenzata da fattori genetici e cromosomici (vi è una maggiore comorbidità nelle persone affette da forme familiari di Alzheimer e in coloro che presentano la Sindrome di Down).⁵²

Esiste un legame di causalità anche tra neoplasie cerebrali primitive (come, ad esempio, i tumori neuroepiteliali) e secondarie ed epilessia. La comorbidità oncologica riveste un'importanza cruciale per la strategia terapeutica, sia chirurgica (raccomandata quando e dove possibile per i tipi altamente epilettogeni), sia farmacologica, soprattutto considerando le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tra farmaci antiepilettici e chemioterapici e il loro impatto sulle funzioni cognitive.⁵⁷

Tuttavia, di tutte queste comorbidità, le più segnalate nelle persone che soffrono di epilessia sono le comorbidità neuropsichiatriche come ad esempio l'ansia, la depressione, l'ADHD (affrontata in precedenza), il disturbo bipolare e alcuni disturbi del movimento. Tra i disturbi del movimento, il tremore potrebbe essere

attribuito, almeno in parte, all'uso di alcuni farmaci antiepilettici (come l'acido valproico), specialmente ad elevate concentrazioni plasmatiche.⁵⁸

3.3 Diagnosi

La diagnosi dell'epilessia è complessa dal momento che è priva di uno standard di riferimento facilmente accessibile, inoltre determinare se una crisi si sia effettivamente verificata o meno dipende da una combinazione di sintomi e segni, dato che nessuna caratteristica è esclusiva dell'epilessia.

Occorre innanzitutto eseguire un'anamnesi dettagliata e gli eventi parossistici non epilettici devono sempre essere esclusi poiché le diagnosi errate di epilessia sono comuni e potenzialmente dannose; tra questi i più comuni sono la sincope, la perdita di coscienza transitoria e le cause psicogene.²⁷

Nel momento in cui viene effettuata una diagnosi di epilessia, la storia clinica del paziente sarà fondamentale per classificare ulteriormente il tipo di epilessia o sindrome.

È importante chiedere al paziente e a coloro che se ne prendono cura informazioni riguardo l'età d'insorgenza delle crisi e il decorso della malattia (ad esempio se prima si è verificata una malattia febbrile), la tipologia e la descrizione dell'aura, gli eventi ictali e postictali.

Molti pazienti presentano più di un tipo di crisi e questo dovrebbe essere indagato con molta attenzione. È altresì importante indagare sul ciclo del sonno dell'individuo epilettico, il modello temporale delle crisi, la storia medica passata del paziente e la loro storia familiare, psichiatrica e sociale.

Infine, è molto importante conoscere i fattori di rischio per le crisi epilettiche, come ad esempio traumi cranici, ictus, infezioni del SNC, disturbi metabolici, mutazioni genetiche, fattori perinatali e uso di sostanze come alcol, droghe o alcuni farmaci.⁵⁹

Nella figura che segue è riportato un esempio di raccolta dati.

Date:	<input type="text"/>	Name:	<input type="text"/>	Gender:	<input type="text"/>
Age:	<input type="text"/>	Age at seizure onset:	<input type="text"/>		

Seizure history (course of illness): <input type="text"/>					
Seizure type 1.					
a. Seizure description:	<input type="text"/>				
b. Seizure frequency:	<input type="text"/>				
c. Classification:	<input type="text"/>				
Seizure type 2.					
a. Seizure description:	<input type="text"/>				
b. Seizure frequency:	<input type="text"/>				
c. Classification:	<input type="text"/>				
Other seizure types:					
<input type="text"/>					

Epilepsy risk factors:					
Pregnancy complications:	<input type="text"/>	History of CNS infection:	<input type="text"/>		
Development:	<input type="text"/>	History of significant head trauma:	<input type="text"/>		
Febrile convulsion:	<input type="text"/>	Family history of epilepsy:	<input type="text"/>		

Past medical history: <input type="text"/>					
Drug allergies: <input type="text"/>					
Medical comorbidities: <input type="text"/>					
Psychiatric problems: <input type="text"/>					

Social history:					
Educational level:	<input type="text"/>	Driving:	<input type="text"/>	Employment:	<input type="text"/>
Marital status:	<input type="text"/>	Tobacco:	<input type="text"/>	Alcohol:	<input type="text"/>
Illicit drugs: <input type="text"/>					
Family history: <input type="text"/>					
Physical examination: <input type="text"/>					

Record review:					
EEG: <input type="text"/>					
MRI: <input type="text"/>					
Labs: <input type="text"/>					

Diagnosis: <input type="text"/>					
Plan and recommendations: <input type="text"/>					

Figura 6. Un esempio di modello predefinito per la raccolta dei dati durante la prima visita di un paziente con crisi.⁵⁹

Tuttavia, un'anamnesi dettagliata non basta, dopo una singola crisi o episodi ripetuti, è fondamentale effettuare un esame elettroencefalografico standard. Sebbene abbia una sensibilità inferiore negli adulti e maggiore nei bambini, questo esame è utile per la diagnosi e per la previsione di crisi recidive nei successivi 12 mesi, in particolare quando si osservano anomalie epilettiformi.

L'elettroencefalogramma (EEG) è uno dei test ausiliari più significativi per diagnosticare l'epilessia e dovrebbe essere effettuato su tutti i pazienti con sospette crisi epilettiche.

Questo esame può rilevare attività elettrica cerebrale anomala e fornire informazioni utili per classificare il tipo di epilessia o la sindrome.

Ad esempio, un picco interictale focale (deflessione breve e acuta) indica un'epilessia focale, mentre un complesso "spike-wave" generalizzato (onda acuta seguita da un'onda lenta) suggerisce un'epilessia generalizzata (Figura 7).

È importante sottolineare che un EEG normale non esclude la diagnosi clinica di epilessia; infatti, circa la metà dei pazienti epilettici presenta un EEG di routine normale. Se la probabilità di epilessia è alta, ulteriori registrazioni EEG dopo privazione del sonno o monitoraggio prolungato possono aumentare la possibilità di rilevare onde associate all'epilessia.⁶⁰

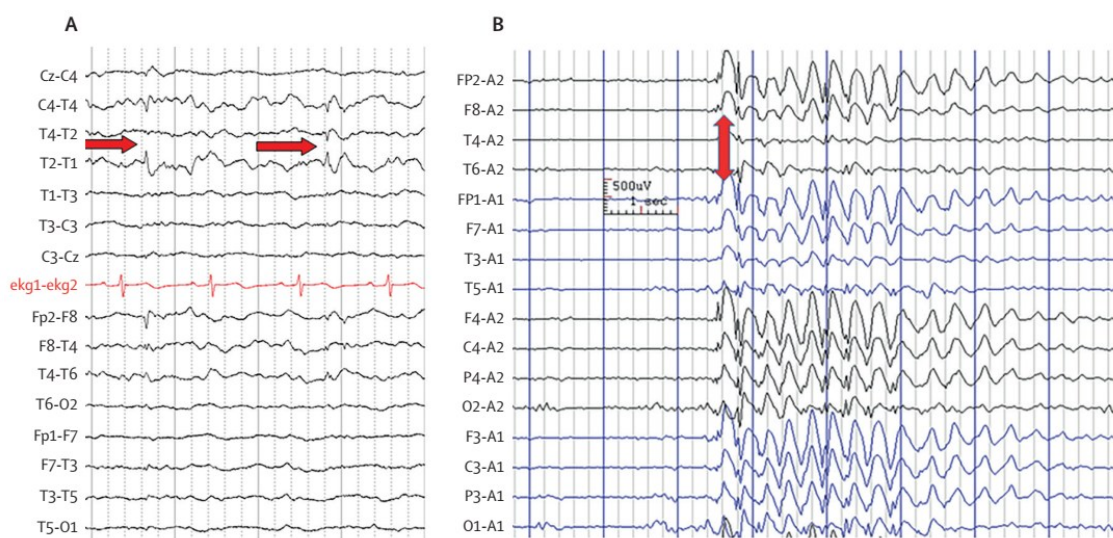


Figura 7. Pattern EEG ⁵⁹

- A. Onde acute T2 in una donna di 26 anni con epilessia del lobo temporale (focale).
- B. Complessi generalizzati di onde in una ragazza di 16 anni con epilessia generalizzata.

Come indicato nel Documento di consensus nazionale sulla telemedicina per la neurofisiologia clinica, redatto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), esistono vari tipi di registrazione EEG:

- Standard
- Con registrazione video simultanea, sia in ambito ambulatoriale sia effettuato durante il ricovero (eseguita su più giorni consecutivi)
- Dopo privazione di sonno, in corso durante sonno notturno
- Dinamico (12 o 24 ore)
- Con tecniche invasive (elettrodi intracerebrali)

L'epilettologo selezionerà il tipo più appropriato per il paziente con epilessia in base ai dati clinici disponibili.¹¹

Oltre all'EEG è fondamentale il ricorso al neuroimaging, in particolare tramite risonanza magnetica (MRI); è consigliabile eseguire una risonanza magnetica per verificare la presenza di eventuali lesioni strutturali, soprattutto se l'epilessia non è considerata idiopatica. Questo esame può identificare lesioni cerebrali strutturali come tumori, displasie corticali, encefalomalacia e sclerosi temporale mesiale.⁵⁹

La risonanza magnetica è preferita rispetto alla TAC (tomografia assiale computerizzata, anch'essa usata per indagini neurologiche sul cervello)⁶¹ per via della sua maggior sensibilità.

In Lombardia è possibile effettuare questo tipo di esami diagnostici in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) neurologici come il "Carlo Besta" di Milano e il "Mondino" di Pavia.^{61,62}

Entrambi sono centri di riferimento nazionali (RIN) e fanno parte delle reti europee di riferimento per epilessie rare e complesse (ERN).

4. Fisiopatologia e meccanismi cellulari

4.1 Iperattività neuronale e ipersincronizzazione

L'epilettogenesi è il processo che trasforma un cervello non epilettico in uno capace di generare crisi spontanee e ricorrenti. Si presuppone che questo processo derivi da uno squilibrio tra l'attività eccitatoria e quella inibitoria all'interno di una rete neuronale, rendendo probabile il suo funzionamento in modo eccessivo, ipersincrono e oscillatorio, il che, se sostenuto, interrompe il normale processamento neuronale e può compromettere altre reti neuronali.

Per le epilessie generalizzate, le reti epilettogene sono ampiamente distribuite, coinvolgendo strutture talamo-corticali bilateralmente. Per le epilessie focali, le reti coinvolgono circuiti neuronali in un emisfero, comunemente limbici o neocorticali.

Lo squilibrio tra eccitazione e inibizione che porta alla formazione di reti epilettogene non è necessariamente solo un aumento dell'eccitazione o una perdita d'inibizione; un aumento aberrante dell'inibizione può essere anch'esso pro-epilettogenico in alcune circostanze, come nelle crisi di assenza o nelle epilessie limbiche del cervello immaturo.²⁷

Dato che il meccanismo fondamentale dell'eccitabilità neuronale è il potenziale d'azione, uno stato ipereccitabile può derivare da un aumento della trasmissione sinaptica eccitatoria, da una diminuzione della trasmissione inibitoria, da un'alterazione dei canali ionici voltaggio-dipendenti, o da una modifica delle concentrazioni ioniche intra- o extra- cellulari a favore della depolarizzazione di membrana (Figura 8).

I potenziali d'azione si verificano a causa della depolarizzazione della membrana neuronale, che si propaga lungo l'assone per indurre il rilascio di neurotrasmettitori al terminale assonico; infatti, una volta generato il potenziale d'azione, esso si propaga fino alla sinapsi.

In base al tipo cellulare, viene rilasciato un neurotrasmettitore eccitatorio o inibitorio. L'effetto del neurotrasmettitore sulla membrana postsinaptica comporta un flusso di corrente verso l'interno o verso l'esterno della cellula postsinaptica, determinando in tal modo se la cellula postsinaptica diventi in grado di generare potenziali d'azione.⁶³

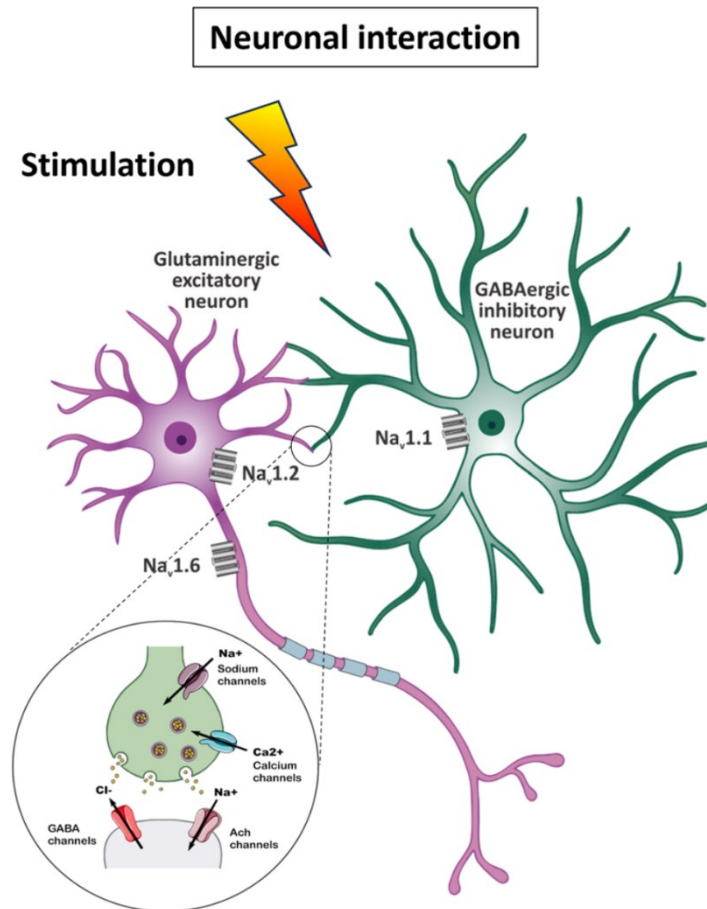


Figura 8. Schema della membrana sinaptica, cellulare e canali ionici assonali coinvolti nella formazione del potenziale d'azione.⁶⁴

L'epilessia è un disordine parossistico caratterizzato da un'anomala depolarizzazione neuronale. Sebbene l'epilessia abbia molte cause, il disturbo fondamentale è secondario a un'anomala e sincrona depolarizzazione di un'intera

rete neurale; gli eventi epilettici sono, dunque, secondari a uno squilibrio tra gli input eccitatori e quelli inibitori.

La caratteristica distintiva dei neuroni epilettici nei modelli sperimentali, come scritto in precedenza, è la depolarizzazione della membrana che si manifesta come punto interictale (*interictal spike*) registrata dall'EEG. Questa depolarizzazione genera una serie di potenziali d'azione che si propagano lungo l'assone ed è nota come *Paroxymal Depolarization Shift* (PDS, Figura 9) ed è il risultato di uno squilibrio tra meccanismi eccitatori e inibitori.⁶⁵

Questo aumento dell'eccitazione (o diminuzione dell'inibizione) può derivare da iperattivazione dei recettori NMDA (N-Metil-DAspartato)⁶⁶ e AMPA (alfa-Amino-3-Idrossi-5-Metil-4-isoxazolpropionato), da ridotta inibizione GABA mediata, nonché da anomalie nei canali del potassio e nei canali del calcio⁶⁷, i quali modulano la durata e il numero di PDS in un cluster di crisi.

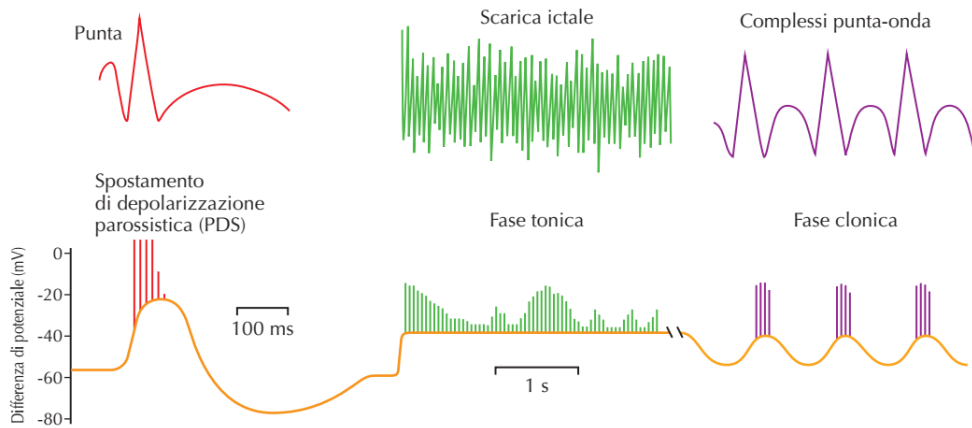


Figura 9. Esempio di PDS.⁶⁸

4.2 Canali ionici implicati

I canali ionici sono responsabili della regolazione dell'eccitabilità neuronale e della trasmissione dei segnali all'interno delle reti cerebrali.

Il termine “channelopathy” comprende un ampio spettro di patologie sostenute da disfunzioni genetiche o acquisite dei canali ionici.⁶⁹ I canali ionici sono proteine situate all'interno del doppio strato fosfolipidico delle membrane cellulari, dove formano un poro per facilitare l'ingresso o l'uscita di ioni in base al loro gradiente elettrochimico. Ogni canale presenta una permeabilità selettiva per specifici ioni, il cui traffico è regolato dallo stato del canale; aperto, inattivato e chiuso (Figura 10). La regolazione può essere controllata dal potenziale elettrico transmembrana (canali a voltaggio), specifiche molecole ligando extracellulari (canali a ligando), oppure da meccanismi diversi come secondi messaggeri intracellulari, luce, temperatura e stimoli meccanici.

Le crisi epilettiche sono causate da un flusso anomalo di corrente attraverso la membrana cellulare neuronale, di cui è responsabile una moltitudine di canali ionici. I principali canali ionici coinvolti sono: canali del sodio, canali del potassio e canali del calcio.⁷⁰

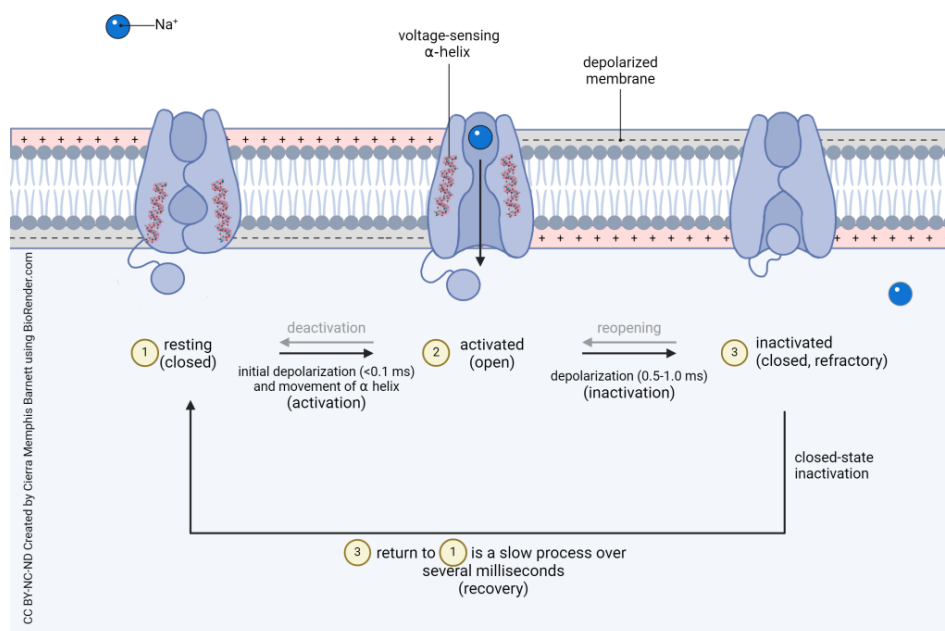


Figura 10. Modello di riferimento canale ionico voltaggio dipendente (Na⁺).⁷¹

Canali del sodio (Na⁺)

I canali del sodio voltaggio dipendenti (Nav) svolgono ruoli fondamentali nell'inizio e nella propagazione dei potenziali d'azione.⁷² I canali del sodio Nav sono complessi eteromerici composti da una grande subunità α formante il poro centrale e due subunità β ausiliaria più piccole⁷⁰ (Figura 11).

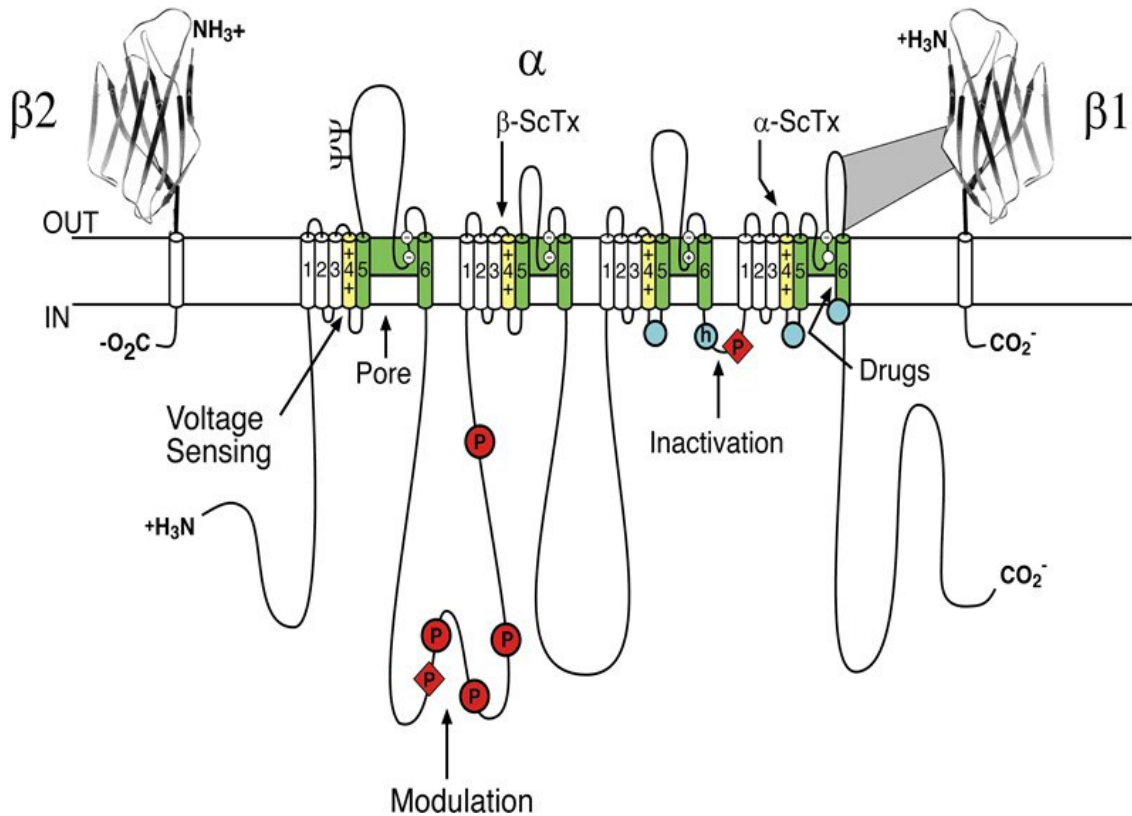


Figura 11. Rappresentazione canale del sodio voltaggio dipendente.⁷³

I principali canali del sodio nel sistema nervoso centrale sono Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 e Nav1.6, codificati dai geni SCN1A, SCN2A, SCN3A e SCN8A. Mutazioni in geni come SCN1A e SCN2A compromettono i meccanismi di inattivazione dei canali, prolungando lo stato depolarizzato e, portando quindi a scariche ripetitive e parossistiche.⁶⁹

Il gene SCN1A si trova nel cromosoma 2q24 e codifica la subunità α del canale sodio Nav1.1. Varianti patogene *missense* nel gene SCN1A sono note per causare

circa il 10% delle epilessie genetiche con crisi febbrili (GEFS+) e delle crisi febbrili semplici (FS)⁷⁴, mentre circa l'80% tra Sindrome di Dravet ed epilessia mioclonica infantile severa sono causate da varianti con perdita di funzione.⁷⁵

Anche altre rare sindromi e altre crisi epilettiche sono associate a varianti di SCN1A: crisi miocloniche-atoniche, epilessia infantile con crisi focali migranti, sindrome da spasmi epilettici infantile e sindrome di Lennox-Gastaut.⁷⁶

Il recente comitato internazionale di consenso del 2022 ha raccomandato il valproato come farmaco antiepilettico di prima linea. I farmaci di seconda linea includono clobazam, fenfluramina e stiripentolo. Altre terapie antiepilettiche comprendono il cannabidiolo (terza linea), il topiramato e un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dalla dieta chetogenica (quarta linea).

I bloccanti dei canali del sodio non sono raccomandati come farmaci antiepilettici di mantenimento, ma possono essere utilizzati per il trattamento acuto di crisi prolungate.⁷⁷

Il gene SCN2A si trova anch'esso nel cromosoma 2q24 e codifica per la subunità α del canale del sodio Nav1.2. Varianti patogene sono state trovate in diverse sindromi epilettiche che vanno da forme autolimitate (crisi che si risolvono con l'età) fino a encefalopatie epilettiche e dello sviluppo. Le varianti patogene in SCN2A rappresentano l'1% di tutte le encefalopatie epilettiche e possono causare una forma familiare di epilessia autolimitata nel periodo neonatale e infantile.⁷⁸

Le crisi provocate da mutazione di questo gene rispondono in modo positivo alla carbamazepina.⁷⁹

Canali del potassio (K⁺)

I canali del potassio costituiscono una vasta famiglia di proteine transmembrana ubiquitarie; ciascun canale è composto da quattro subunità α , disposte in modo tale da formare un poro, e diverse subunità accessorie. In base alla loro struttura e alla loro cinetica i canali del potassio possono essere classificati come canali voltaggio dipendenti (Kv), canali del potassio attivati dal calcio, canali rettificanti entranti (Kir) e canali a due pori (K2P).⁸⁰ Questi canali presentano sei domini

transmembrana per subunità α con un sensore di voltaggio sul quarto segmento transmembrana (S4). I canali si aprono in risposta alla depolarizzazione neuronale, modulando la frequenza e la durata del potenziale d'azione.

Mutazioni che interessano i canali Kv codificati da KCNQ2 e KCNQ3 sono state inizialmente identificate in pazienti con crisi neonatali familiari benigne autosomiche dominanti, caratterizzate da uno sviluppo neurotipico e crisi temporanee che iniziano tra i 2 e gli 8 giorni di vita e si risolvono spontaneamente entro i 12 mesi.⁶⁴

Analogamente a molte altre canalopatie, lo spettro fenotipico si è recentemente ampliato per includere fenotipi severi, in particolare famiglie con crisi resistenti ai farmaci e disabilità intellettiva portatrici di mutazioni KCNQ2 e KCNQ3⁸¹, così come casi sporadici con una specifica encefalopatia epilettica KCNQ2.⁸²

Canali del calcio (Ca^{2+})

I canali del calcio voltaggio dipendenti (Cav) sono costituiti da una subunità $\alpha 1$ che forma il poro e da diverse subunità aggiuntive, e svolgono un ruolo cruciale nella regolazione neuronale della concentrazione di calcio intracellulare.

L'apertura del canale può derivare da una forte depolarizzazione della membrana (canali attivati ad alta tensione: HVA) o da piccole variazioni di tensione (canali attivati a bassa tensione: LVA), consentendo l'ingresso di ioni calcio in base al loro gradiente elettrochimico. Il calcio intracellulare modula la trascrizione genica, il rilascio di neurotrasmettitori, la crescita di neuriti e l'attività enzimatica.

Il canale HVA Cav2.1 (tipo P/Q), codificato da CACNA1A, è coinvolto nei fenotipi neurologici. Mutazioni eterozigoti di CACNA1A sono state riscontrate in pazienti con epilessia, atassia e emicrania. Varianti di perdita di funzione sono state associate a due fenotipi sovrapposti, ovvero l'epilessia assente infantile e l'atassia episodica di tipo 2.⁷⁰

L'acetazolamide e i bloccanti dei canali del calcio hanno mostrato efficacia nella maggior parte dei pazienti con varianti di CACNA1A a guadagno o perdita di funzione.^{83,64}

4.3 Ruolo dei neurotrasmettitori

Un cervello funzionalmente ottimale richiede sia input eccitatori sia inibitori, i quali devono essere regolati e bilanciati. A livello cellulare, la trasmissione di glutammato e GABA, i principali neurotrasmettitori rispettivamente eccitatorio e inibitorio del sistema nervoso centrale, controlla infatti l'equilibrio tra eccitazione e inibizione.⁸⁴

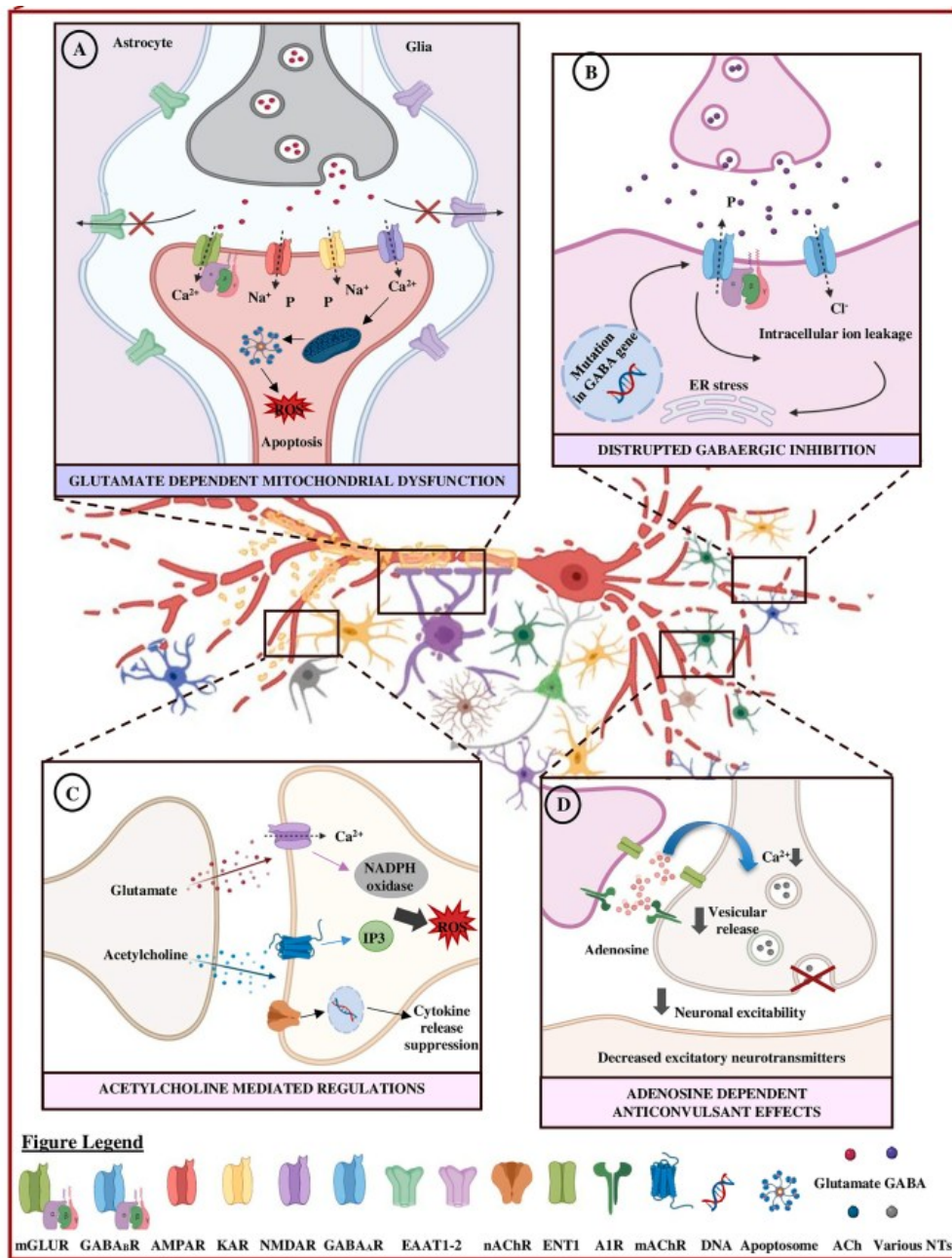


Figura 12. Neurotrasmettitori principali nell'epilessia.⁸⁶

La perturbazione dell'equilibrio tra glutammato e GABA gioca un ruolo importantissimo in diverse patologie, come appunto l'epilessia, la malattia di Alzheimer, la schizofrenia e l'autismo.⁸⁵

Oltre a GABA e glutammato ci sono altri neurotrasmettitori (Figura 12); l'acetilcolina (ACh) è il principale stimolante del sistema nervoso autonomo, media la trasmissione del segnale attraverso recettori colinergici e nicotinici. Sempre più evidenze indicano che la disfunzione dei recettori nicotinici dell'ACh, ampiamente espressi nei neuroni ippocampali e corticali, potrebbe essere significativamente implicata nella patogenesi dell'epilessia. Il ciclo dopamina-noradrenalina-adrenalina, invece, attiva vie ormonali e neuronali; serotonina, noradrenalina, istamina e melatonina possono agire sia come ormoni sia come neurotrasmettitori.

Infine, report recenti hanno dimostrato che l'ossido nitrico (NO) media funzioni cognitive e relative alla memoria stimolando la trasmissione neuronale.⁸⁶

GABA

L'Acido Gamma-Amminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio nel cervello ed è convertito dal glutammato attraverso l'azione della glutammato decarbossilasi. Il GABA viene rilasciato tramite esocitosi e si lega ai recettori GABA-A o GABA-B nella membrana postsinaptica, portando a potenziali inibitori postsinaptici (IPSP).⁶⁴

L'eccesso di GABA nella fessura sinaptica viene trasportato tramite i trasportatori gliali del GABA e viene convertito in succinato dalla GABA transaminasi e dalla succinato semialdeide deidrogenasi.

Diversi importanti farmaci antiepilettici agiscono su questi enzimi. Ad esempio, i barbiturici prolungano l'apertura dei canali GABA-A, mentre le benzodiazepine aumentano la frequenza di apertura dei canali GABA-A.

La GABA transaminasi è inibita dal vigabatrin, mentre il trasportatore GABA 1 (GAT-1) è inibito dalla tiagabina.⁶⁴

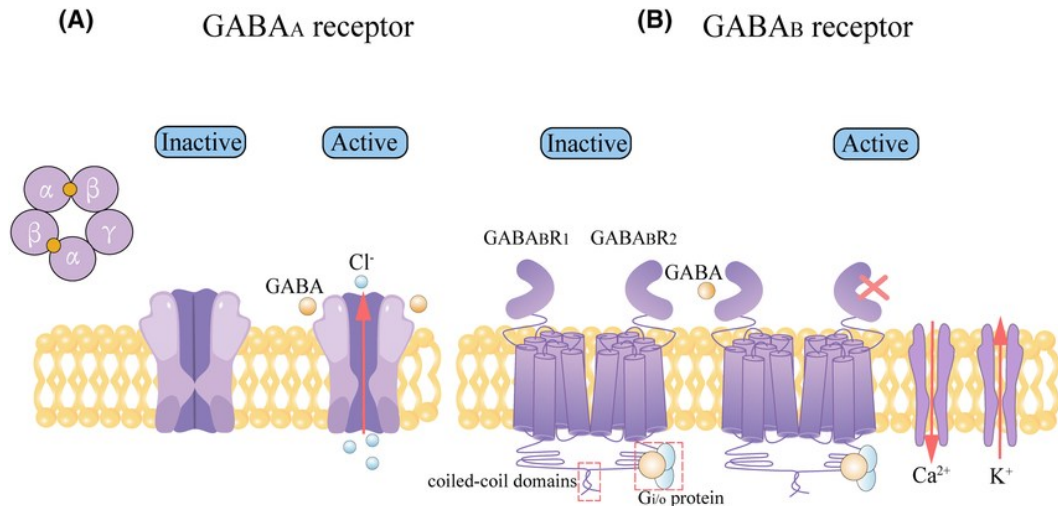


Figura 13. Struttura molecolare e funzionale del recettore GABA_A e del recettore GABA_B.⁸⁷

Il recettore GABA-A è un canale ionico pentamerico e voltaggio dipendente (Figura 13). Esistono 19 subunità diverse ($\alpha 1-\alpha 6$, $\beta 1-\beta 3$, $\gamma 1-\gamma 3$, δ , ϵ , π , θ e $\rho 1-\rho 3$), e la maggior parte dei recettori GABA-A contiene due subunità α , due subunità β e una subunità γ .⁸⁸

I recettori GABA-A sono accoppiati con un canale dello ione cloruro (Cl^-) e, al legame del GABA con il recettore, il canale ionico si apre, consentendo il flusso di Cl^- attraverso la membrana in base al suo gradiente elettrochimico.⁸⁹

Il recettore GABA-B è un eterodimero, recettore accoppiato a proteine G (quindi metabotropico, Figura 13), funzionalmente collegato al canale del potassio rettificante verso l'interno (GIRK). Il recettore GABA-B è formato dalle subunità GB1 e GB2 codificate dai geni GABBR1 e GABBR2, rispettivamente.⁹⁰

La membrana dendritica esprime sia i recettori GB1a/2 sia GB1b/2, mentre gli assoni esprimono il recettore GB1a/2.

L'attivazione del recettore GABA-B postsinaptico porta a un IPSP lento e prolungato attraverso l'efflusso di potassio tramite GIRK.

L'attivazione del recettore GABA-B presinaptico inibisce anche l'apertura dei canali Cav (principalmente Cav2.2 e Cav2.1) e previene il rilascio di neurotrasmettitori.

È interessante notare che, mentre gli agonisti del recettore GABA-B inibiscono le crisi con convulsioni e focali, le crisi con assenza sono esacerbate dagli agonisti del recettore GABA-B.⁶⁴

La maggior parte delle mutazioni riportate colpisce i geni per il recettore GABA-A; sono state trovate mutazioni *missense* che interessano sia la subunità α (GABRA1, GABRA6), β (GABARB3) o γ (GABARG2) in epilessie generalizzate idiopatiche sporadiche e familiari, in particolare nell'epilessia infantile con assenze e nell'epilessia mioclonica giovanile.

Tuttavia, GABRA1A è anche il gene coinvolto principalmente nelle encefalopatie epilettiche eterogenee, inclusi la sindrome di Ohtahara, fenotipi simili alla sindrome di Dravet e l'epilessia mioclonica-astatica.⁹¹

Glutammato

Il glutammato è uno dei principali neurotrasmettitori che agiscono come stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC) ed è l'amminoacido più abbondante nel cervello.⁹² Il glutammato è coinvolto nelle funzioni cognitive, tra cui l'apprendimento e la memoria⁹³, e svolge un ruolo fondamentale nell'eccitabilità neuronale, consentendo una rapida trasmissione dei segnali nelle cellule astrocitarie e gliali.⁹⁴ Il glutammato è l'anione dell'acido glutammico ed è sintetizzato dall'enzima glutammina sintasi. Questa sintesi avviene tramite il ciclo glutammato-glutamina nei neuroni presinaptici e nelle cellule gliali adiacenti nel SNC.⁸⁶

Le concentrazioni di glutammato sono regolate tramite il riassorbimento del glutammato sinaptico da parte dei trasportatori di glutammato astrocitari.⁹⁵

Sono stati identificati quattro tipi di recettori per il glutammato: recettori per l'acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo propionico (AMPA), recettori per

il kainato (KA), recettori per il N-metil-D-aspartato (NMDA) e recettori metabotropici per il glutammato (mGlu).

I mGluR sono recettori accoppiati a proteine G e agiscono tramite secondi messaggeri.⁸⁶

La famiglia dei recettori ionotropici del glutammato è composta da recettori che includono quattro proteine distinte, ognuna delle quali contiene tre segmenti transmembrana. I recettori ionotropici sono canali ionici regolati da ligandi, dotati di un sito di legame per i neurotrasmettitori e di un poro nel quale avviene il flusso di ioni. Quando il ligando si lega al recettore, si verifica un cambiamento conformazionale della proteina recettoriale; il recettore viene attivato e il canale si apre.⁸⁶ AMPA e KA sono permeabili al sodio e al potassio, mentre NMDA è permeabile al calcio.⁹⁶

Una volta aperto il canale, il flusso di ioni è governato da molteplici fattori, inclusa la forza motrice sugli ioni permeabili; è il tipo di recettore a determinare gli effetti del neurotrasmettitore.⁹⁷

Il recettore ionotropico NMDA è coinvolto nei disturbi neuroevolutivi; i recettori NMDA sono composti da tetrameri GluN1, GluN2 e GluN3.

GluN1 contiene un sito di legame per la glicina ed è essenziale affinché il recettore sia correttamente assemblato e trasportato verso la membrana cellulare. GluN2 contiene un sito di legame per il glutammato (Figura 14). Durante il potenziale di membrana a riposo, il legame del glutammato al recettore NMDA da solo non è sufficiente per consentire il flusso di ioni poiché è bloccato dagli ioni di magnesio. Durante la depolarizzazione il magnesio viene dislocato, permettendo al sodio e al calcio di entrare nella cellula e al potassio di uscire.⁶⁴

Le mutazioni che colpiscono le subunità N2, cioè GRIN2A e GRIN2B, sembrano essere particolarmente dannose per lo sviluppo neurocognitivo. Lo spettro fenotipico delle mutazioni del gene GRIN2A include pazienti con disabilità

intellettiva isolata, epilessia focale e generalizzata idiopatica o encefalopatie epilettiche.⁷⁰

Sono stati riportati alcuni casi che documentano benefici con l'uso di antagonisti del recettore NMDA, come la memantina, in pazienti con varianti eterozigoti con mutazione del gene GRIN2A (con guadagno di funzione) associate a encefalopatie epilettiche ad esordio infantile.⁹⁸

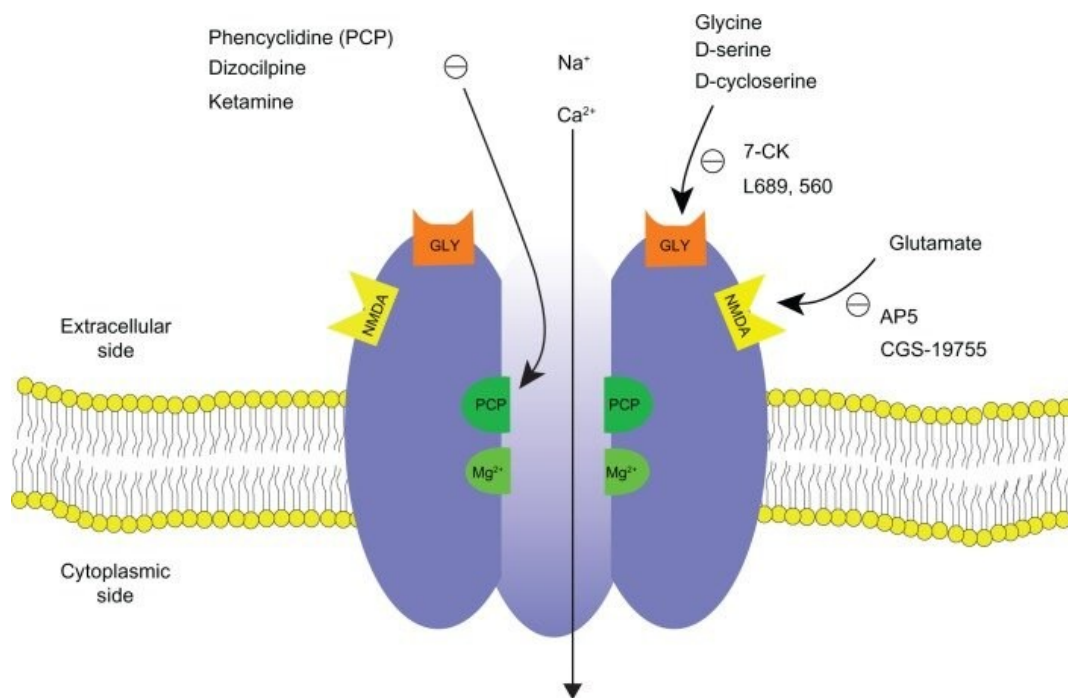


Figura 14. Schema del complesso recettoriale NMDA.⁹⁹

5. Farmaci antiepilettici tradizionali

5.1 Premesse alla farmacologia antiepilettica

Il primo approccio terapeutico per il trattamento dell'epilessia consiste nella somministrazione di farmaci anticrisi, noti come *Antiseizure Medications* (ASM). L'obiettivo principale è quello di identificare un farmaco che sia efficace, sicuro e ben tollerato dal paziente epilettico. L'epilettologo prescrive come primo farmaco quello che risulta essere il più efficace e meglio tollerato per trattare quella specifica forma di epilessia, considerando anche l'età e il genere del paziente. Per la scelta terapeutica l'epilettologo può fare riferimento alle più recenti linee guida internazionali ed alle raccomandazioni italiane, redatte dalla LICE (Lega Italiana contro l'Epilessia).¹¹

L'approccio farmacologico all'epilessia ha attraversato un lungo processo di sviluppo nel corso del tempo; Charles Locock (1799-1875), ostetrico e medico della regina Vittoria del Regno Unito, già nel 1857 dimostrò l'effetto benefico di quello che sembrava essere il primo farmaco antiepilettico efficace: il bromuro di potassio. L'uso di questo farmaco mostrò miglioramenti in un numero significativo di pazienti affetti da epilessia, indipendentemente dall'eziologia o dal genere.¹⁰⁰ Successivamente, nel 1938 fu scoperta la fenitoina per merito degli studi di Meritt e Putnam, considerati come pietre miliari nella storia dell'epilessia, della farmacologia e della neurologia. Questa scoperta ha lasciato un'importante eredità per lo sviluppo dei farmaci antiepilettici; in primo luogo, ha dimostrato che, contrariamente alle convinzioni diffuse all'epoca, l'attività antiepilettica può essere ottenuta anche in assenza di effetti sedativi, stimolando così l'industria farmaceutica a cercare nuovi composti innovativi simili.¹¹

La metà del XX secolo ha segnato l'emergere di nuovi antiepilettici, come la carbamazepina (1959) e l'acido valproico (1978), che hanno offerto una maggiore efficacia per diversi tipi di epilessia e minori effetti collaterali, rispetto ai farmaci tradizionali.¹⁰²

Dagli anni '90 ad oggi, lo sviluppo di nuovi farmaci antiepilettici è stato guidato dalla medicina di precisione e dal trattamento personalizzato; lamotrigina (1994), lacosamide (2008) e levetiracetam (2009) agiscono attraverso meccanismi mirati, eventi avversi ridotti e migliorano la qualità della vita del paziente epilettico;¹⁰³ questa fase comprende anche ricerche approfondite sulle interazioni farmacologiche, fornendo una base per la terapia combinata personalizzata.¹⁰⁴

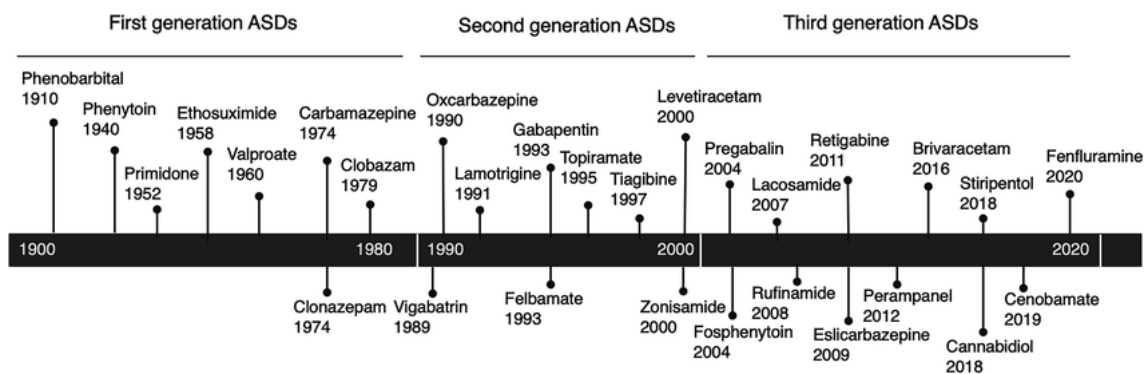


Figura 15. Timeline ASM.¹⁰⁵

Storicamente questi farmaci sono stati indicati nella letteratura medica con una varietà di termini, come “antiepilettico”, “anticonvulsivante” o “anticrisi”. La nomenclatura è importante e alcuni di questi termini hanno ricevuto sempre più critiche; ad esempio, l’uso del termine “anticonvulsivante” per designare collettivamente questi farmaci non è appropriato, poiché non tutti i tipi di crisi sono convulsivi. Allo stesso modo, il termine “farmaco antiepilettico” (AED) sebbene ancora ampiamente utilizzato, è stato considerato impreciso, dal momento che i farmaci attualmente in uso sono terapie sintomatiche, ovvero sopprimono i sintomi (crisi) ma non hanno dimostrato un’attività diretta sulla malattia sottostante (l’epilessia).

A partire dagli anni 2010-2013, numerosi autori e l’ILAE hanno promosso l’uso del termine “farmaci anticrisi” (*antiseizure medications*, ASM). La transizione terminologica è stata progressiva, diventando ufficialmente raccomandata nei *position paper* ILAE pubblicati nel 2024.¹⁰⁶

I farmaci anticrisi possono essere classificati in diversi criteri:

- Per meccanismo d'azione.
- Per generazione.
- Per struttura chimica (meno presente al giorno d'oggi nei testi).¹⁰³

5.2 Meccanismo d'azione

I farmaci anticrisi tradizionali (ASM) possono essere suddivisi in sei categorie in base ai loro meccanismi d'azione (Figura 16):

1. Modulazione dei canali ionici voltaggio dipendenti: questa categoria comprende i canali del sodio, potassio e calcio voltaggio dipendenti. I farmaci appartenenti a questa categoria includono la fenitoina, la carbamazepina, l'oxcarbazepina e lacosamide.¹⁰³

Questi agiscono principalmente sulla generazione dei potenziali d'azione e non alterano in modo diretto le risposte sinaptiche eccitatorie o inibitorie.

Tuttavia, l'effetto sui potenziali d'azione si traduce in una riduzione dell'output di neurotrasmettitore alle sinapsi.

Anche il fenobarbitale e il valproato potrebbero agire sul canale del sodio a dosi elevate.¹⁰⁷

2. Potenziamento della neurotrasmissione inibitoria mediata dal GABA: questo comporta l'attivazione dei recettori GABA, l'inibizione dei trasportatori di GABA e delle GABA transaminasi. Gli ASM in questa categoria comprendono fenobarbitale, benzodiazepine, gabapentin, pregabalin, valproato, vigabatrin e tiagabina.¹⁰³

Le benzodiazepine interagiscono con specifici recettori GABA (GABA-A) e aumentano la frequenza di apertura dei canali ionici del cloruro mediati dal GABA, facilitandone gli effetti inibitori.

Il fenobarbitale e altri barbiturici prolungano la durata di apertura dei canali ionici del cloruro mediati dal GABA.

Il vigabatrin, analogo del GABA, inattiva irreversibilmente la GABA transaminasi, enzima responsabile della cessazione dell'azione del GABA (così come il valproato, ma a dosi elevate).

La tiagabina inibisce selettivamente il trasportatore GAT-1 del GABA, causando un prolungamento delle risposte sinaptiche inibitorie mediate dal GABA.

Gabapentin e pregabalin sono analoghi strutturali del GABA ma non agiscono attraverso effetti su alcun meccanismo correlato alla neurotrasmissione mediata dal GABA; si legano alla subunità $\alpha 2\delta$ del canale del calcio voltaggio dipendente e riducono il rilascio di glutammato nelle sinapsi eccitatorie.

Altri farmaci che possono facilitare le azioni inibitorie del GABA includono il felbamato e il topiramato.¹⁰⁷

3. Riduzione della neurotrasmissione eccitatoria mediata dal glutammato: ha come target AMPA e NMDA.

Il perampanel (antagonista del recettore AMPA) è largamente usato come anticrisi, ma può provocare vertigini, irritabilità ed effetti collaterali psichiatrici.¹⁰⁸

La ketamina (antagonista del recettore NMDA) è utilizzata per l'anestesia e per la depressione resistente al trattamento, ma presenta rischi di abuso, effetti dissociativi e cognitivi.¹⁰⁹

L'etosuccimide inibisce i canali di calcio di tipo T a bassa soglia di attivazione nei neuroni talamo corticali.¹⁰⁷

4. Modulazione del rilascio di neurotrasmettitori presinaptici: comprende l'inibizione della proteina 2A delle vescicole sinaptiche (SV2A) e della proteina $\alpha 2\delta$ per ridurre l'eccitabilità neuronale. Un esempio è il levetiracetam: si lega ai recettori della proteina 2A presenti sulle vescicole contenenti glutammato, dove inibisce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (esocitosi vescicolare), riducendo così l'eccitabilità sinaptica.¹⁰⁵

5. Nuovi agenti che mirano a vie metaboliche e di segnalazione: questi includono inibitori dell'anidrasi carbonica (CA) e inibitori del target di rapamicina nei mammiferi (mTOR). Esempi sono l'acetazolamide e l'everolimus.¹¹⁰
6. Terapie multi-target e di precisione.
 Terapia genica: vettori virali adeno-associati (AAV) trasmettono il gene SCN1A responsabile della sindrome di Dravet.¹¹¹
 Modulatori metabolico-immunitari: la metformina migliora la funzione mitocondriale e sopprime l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3.¹¹²
 Modulatori del Recettore per le Vanilloidi a Potenziale Transiente 1 (TRPV1): il cannabidiolo (CBD) può migliorare i microcircuiti inibitori e agisce attraverso un duplice target TRPV1/GPR55.¹¹³
7. Altri meccanismi: questi includono l'inibizione del co-trasportatore Na^+ - K^+ - 2Cl^- (NKCC1), la modulazione della crescita neuronale e della plasticità e la terapia di sostituzione enzimatica lisosomiale.¹⁰⁷

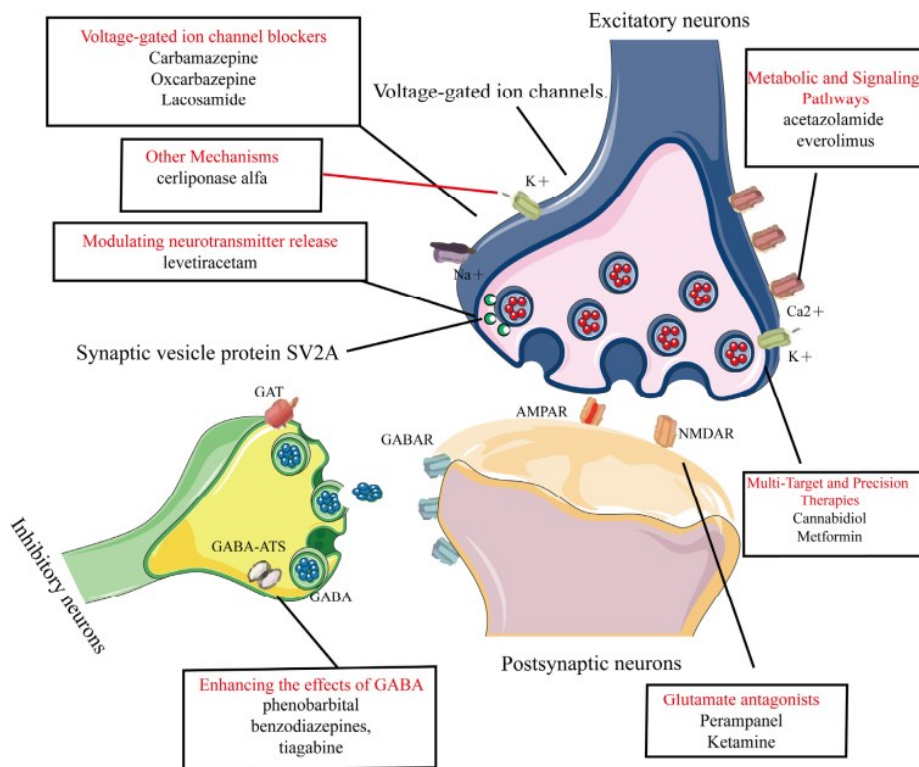


Figura 16. Meccanismi di azione principali dei farmaci anticrisi (ASM).¹⁰³

5.3 Classificazione per generazioni e farmaci principali

Gli ASM sono classificati in agenti di prima generazione (tradizionali) o di seconda e terza generazione (più recenti).

Gli ASM di prima generazione, introdotti nella pratica clinica oltre quattro decenni fa, comprendono fenobarbitale, fenitoina, primidone, etosuccimide, valproato (acido valproico), carbamazepina, clonazepam e clobazam.¹⁰⁵

Acido Valproico

L'acido valproico (VPA, Figura 17) è un farmaco altamente diffuso con molteplici applicazioni terapeutiche in vari disturbi neurologici e psichiatrici. La *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti ha approvato il VPA nel 1978 per il trattamento di crisi di assenza, note anche come “petit mal”, forma di epilessia generalizzata caratterizzata da brevi episodi di alterazione della coscienza. Nel 1983, la FDA ha approvato l'uso dell'acido valproico per il trattamento delle crisi parziali complesse, denominate anche crisi psicomotorie, un tipo di epilessia focale caratterizzata da coscienza compromessa e automatismi.

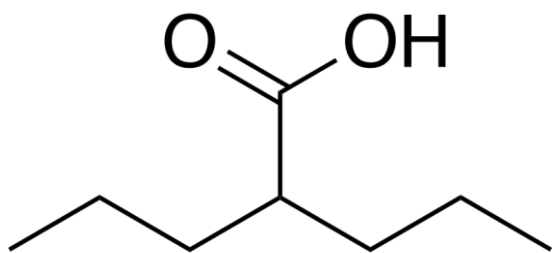


Figura 17. Struttura chimica acido valproico.

Dalla sua introduzione, il VPA ha ottenuto un ampio utilizzo come terapia di prima linea o adiuvante per vari tipi di epilessia.

Il divalproex sodico è il composto stabile e coordinato del sodio valproato e dell'acido valproico (miscela eterogenea); grazie al suo ampio spettro di effetti anticrisi è utilizzato per gestire una vasta gamma di disturbi legati all'epilessia, come le sindromi epilettiche miocloniche, l'epilessia di assenza, le crisi

generalizzate, le crisi parziali e lo stato epilettico.¹¹⁴ Lo **stato epilettico** è un'emergenza potenzialmente letale caratterizzata da crisi prolungate o ricorrenti senza recupero tra una crisi e l'altra; la definizione aggiornata dell'ILAE riconosce che, in un determinato momento, t_1 , o i meccanismi che portano alla cessazione della crisi hanno fallito, oppure sono stati attivati meccanismi che causano una crisi anormalmente prolungata. Una volta raggiunto il t_1 , la crisi persisterà in assenza di un trattamento d'emergenza. Se questo trattamento non ha successo prima di un secondo momento, t_2 , potrebbero verificarsi conseguenze a lungo termine, tra cui danni neuronali, alterazioni delle reti neuronali o morte.¹¹⁵

Il VPA ha indicazioni approvate dalla FDA per una gamma diversificata di condizioni neurologiche e psichiatriche:

- Come monoterapia e terapia adiuvante per crisi parziali in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 10 anni.
- Come terapia autonoma e adiuvante per trattare sia le crisi di assenza semplici sia quelle complesse in pazienti adulti e pediatrici.
- Come terapia adiuvante per pazienti con più tipi di crisi, comprese le crisi di assenza.

VPA è un farmaco con meccanismi d'azione diversi che non sono ancora completamente compresi; blocco dei canali del sodio, potassio e calcio voltaggio dipendenti. Il farmaco, inoltre, modula la neurotrasmissione di GABA e glutammato.

VPA viene facilmente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale. La sua biodisponibilità varia dall'81% all'89%, a seconda della formulazione del farmaco e dell'assunzione di cibo.

Il tasso di assorbimento del VPA è influenzato dal tempo di svuotamento gastrico e dal tasso di dissoluzione della particolare formulazione.

La principale via di eliminazione del VPA avviene attraverso i reni, comportando l'escrezione dei suoi metaboliti tramite l'urina. Il tasso di eliminazione del VPA dipende dalla dose e dalla saturazione, il che significa che segue una cinetica di

ordine zero a dosi elevate e si sposta verso una cinetica di primo ordine a dosi più basse.

Il VPA viene somministrato agli individui per via orale tramite compresse, granuli, capsule o attraverso la via endovenosa. Il VPA è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica, ipersensibilità ai componenti del farmaco o della sua classe, disturbi del ciclo dell'urea, disturbi mitocondriali, sospetti disturbi in pazienti di età inferiore ai 2 anni e durante la gravidanza, in particolare per la profilassi dell'emicrania con VPA.¹¹⁴

Carbamazepina

La carbamazepina (CBZ) è uno degli ASM introdotti da più tempo, sia negli Stati Uniti sia a livello globale.¹¹⁶ Viene usata per trattare specificatamente le crisi parziali con sintomatologia complessa, le crisi toniche generalizzate e i modelli di crisi misti. La carbamazepina non è indicata per le crisi di assenza.¹¹⁷

Modula i canali del sodio voltaggio dipendenti (Nav), causando l'inibizione dei potenziali d'azione e una diminuzione della trasmissione sinaptica. Analogamente ad altri anticrisi, si suggerisce che CBZ si leghi all'unità α del canale del sodio, specificatamente nel sito di legame formato dal loop esterno del poro e dalla parte che riveste il poro nel dominio IV. I ricercatori affermano che la carbamazepina mantiene i canali del sodio inattivi, inibendo quindi la generazione di potenziali d'azione. CBZ si lega anche ai canali del calcio voltaggio dipendenti.¹¹⁸

CBZ presenta un nucleo dibenzazepinico con una carbossamide in posizione 5 (Figura 18).

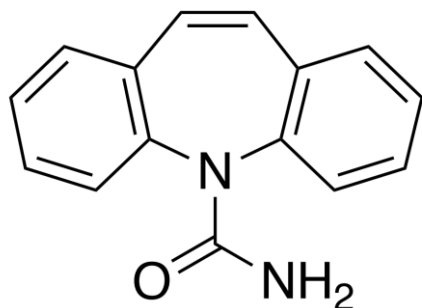


Figura 18. Struttura chimica carbamazepina.

CBZ viene metabolizzata tramite CYP3A4 in carbamazepina-10,11-epossido, un metabolita attivo. Si ritiene che questo metabolita contribuisca alla tossicità del sistema nervoso centrale e ad altri effetti avversi indesiderati. Gli effetti collaterali sono ben noti e documentati; i più comuni inducono nausea, vomito, vertigini, sonnolenza, lingua gonfia, secchezza delle fauci e perdita di equilibrio e coordinazione. Inoltre, con l'uso cronico, la CBZ può indurre il proprio metabolismo (autoinduzione) ed è un potente induttore di diversi enzimi del citocromo P450 e delle uridina-glucuronil transferasi.

La carbamazepina è disponibile in compresse convenzionali (*Tegretol*[®] 100 mg, 200 mg), compresse a rilascio prolungato (100 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg), sospensioni e soluzioni. Le compresse a rilascio prolungato (*Tegretol-XR*[®] e *Carbatrol*[®]) non possono essere schiacciate o masticate.

La dose iniziale è di 200 mg due volte al giorno negli adulti e 100 mg due volte al giorno nei bambini sotto i 12 anni, aumentando lentamente nel tempo fino a raggiungere un livello minimo efficace (800 mg al giorno nei bambini sotto i 12 anni e 1200 mg al giorno negli adulti). Nei bambini dai 6 ai 12 anni, il livello efficace per il trattamento dell'epilessia va dai 400 agli 800 mg al giorno.

Dalla metà degli anni '90, sono diventati disponibili farmaci di seconda generazione strutturalmente correlati alla carbamazepina. L'oxcarbazepina (OXC) e l'acetato di eslicarbazepina (ESL).¹¹⁶

I farmaci antiepilettici introdotti dopo il 1989 sono comunemente noti come farmaci di seconda generazione. Lo sviluppo di questi farmaci è stato principalmente orientato a risolvere le problematiche dei farmaci di prima generazione. Gli ASM di seconda generazione hanno migliorato la gestione clinica concentrandosi su tre aspetti chiave:

1. Proprietà farmacocinetiche e interazioni farmacologiche
2. Efficacia
3. Effetti avversi.

Questi farmaci hanno dimostrato vantaggi in termini di tollerabilità e sicurezza, in particolare nel trattamento di pazienti anziani e donne in età fertile (Figura 19).¹¹⁹ Tra gli ASM di seconda generazione, in ordine cronologico troviamo: oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, felbamato, topiramato, tiagabina, levetiracetam e zonisamide.¹⁰⁵

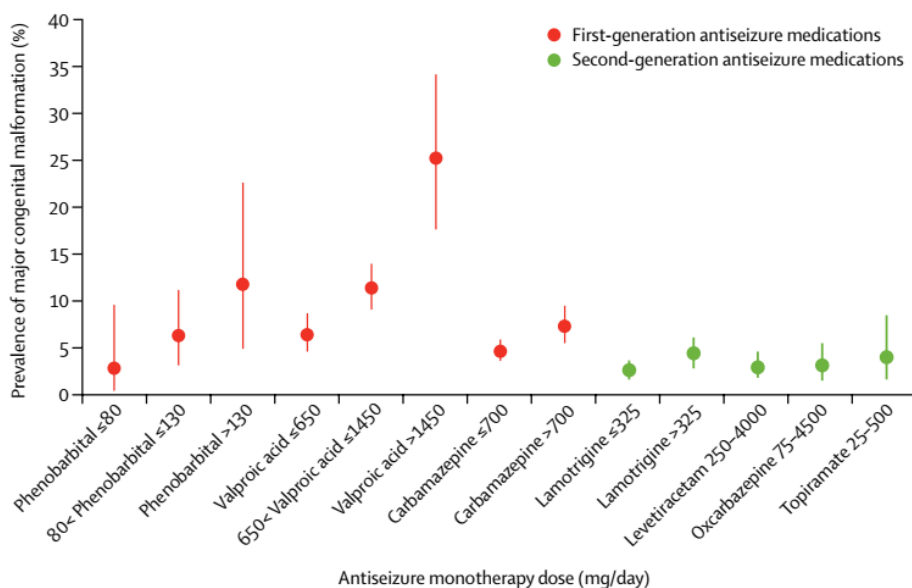


Figura 19. Prevalenza delle maggiori malformazioni in seguito all'esposizione a monoterapie antiepilettiche.¹¹⁹

Lamotrigina

La lamotrigina (Figura 20) è un farmaco anticrisi approvato per la prima volta negli Stati Uniti nel 1994. È considerato un trattamento di prima linea per le crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (incluse crisi parziali semplici e crisi tonico-cloniche a insorgenza focale) e per la sindrome di Lennox-Gastaut.¹²⁰

Il meccanismo d'azione della lamotrigina non è completamente compreso; la ricerca ha dimostrato che si lega selettivamente e inibisce i canali sodio voltaggio dipendenti, stabilizzando le membrane neuronali presinaptiche e inibendo il rilascio presinaptico di glutammato e aspartato.

Esiste, inoltre, una teoria secondo cui la lamotrigina potrebbe interagire con i canali del calcio a voltaggio dipendenti, contribuendo alla sua ampia gamma di attività. Studi in vitro hanno anche mostrato che la lamotrigina inibisce la diidrofollato reduttasi, contribuendo potenzialmente alle preoccupazioni riguardanti la sua teratogenicità.¹²¹

La lamotrigina segue una cinetica di primo ordine con un'emivita di 29 ore.

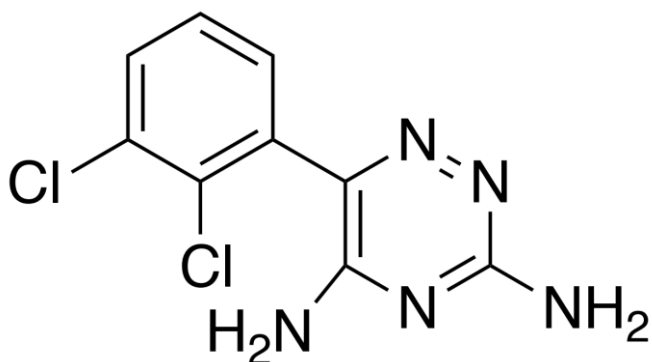


Figura 20. Struttura chimica lamotrigina.

È disponibile in compresse in formulazioni da 25mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg (*Lamictal*[®]). Esistono anche compresse masticabili da 2 mg, 5 mg e 25mg.

Le compresse orodispersibili, invece, sono disponibili in formulazioni da 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200mg. Tutte le formulazioni devono essere conservate a temperatura ambiente e lontane dalla luce.¹²⁰

La lamotrigina può causare gravi eruzioni cutanee che richiedono ospedalizzazione; quasi tutti i casi di eruzioni cutanee si verificano 2-8 settimane dopo l'inizio della terapia.

La gravità delle eruzioni è varia, tuttavia c'è un rischio di sviluppare la sindrome di Stevens-Johnson, potenzialmente letale.¹²²

Altri eventi avversi gravi comprendono la leucopenia emofagocitica, discrasie ematiche, lo stato epilettico, la meningite asettica e la morte improvvisa.¹²³

Levetiracetam

Il levetiracetam (LEV, *Keppra*[®]) è un farmaco antiepilettico scoperto per la prima volta nel 1992 come un potente anticrisi efficace in ratti e topi, rapidamente approvato dalla FDA per l'uso umano nel 1999.¹²⁴

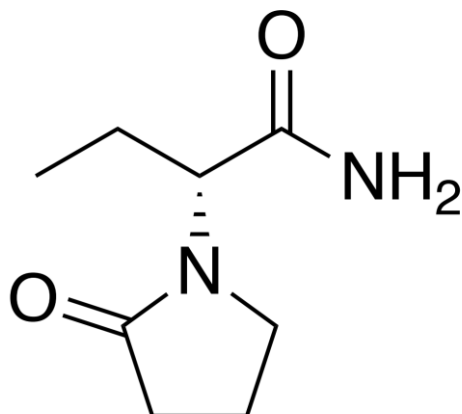


Figura 21. Struttura chimica levetiracetam.

La FDA ha approvato l'uso della formulazione orale come terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi focali, delle crisi miocloniche e delle crisi generalizzate primarie. Inoltre, la FDA ha autorizzato il levetiracetam endovenoso nel 2006 in pazienti di età superiore ai 15 anni come terapia antiepilettica nei casi in cui la formulazione orale non è tollerata.

In Europa, è approvato in monoterapia o come *add-on* per il trattamento di crisi parziali.¹²⁵ Tuttavia, il suo profilo di sicurezza favorevole, il meccanismo d'azione distintivo e le minori interazioni farmacologiche lo rendono una scelta terapeutica di prima scelta per il trattamento di molte tipologie di crisi, infatti viene anche impiegato in:

- Crisi miocloniche: approvato per la terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche negli adulti e nei bambini dai 12 anni in poi.¹⁰⁵
- Crisi tonico-cloniche generalizzate primarie: utilizzato come terapia aggiuntiva per trattare una crisi tonico-clonica generalizzata primaria negli adulti e nei bambini dai 5 anni in poi con epilessia generalizzata idiopatica.¹²⁶

Il levetiracetam presenta un profilo farmacologico unico rispetto ai farmaci antiepilettici convenzionali e non è correlato chimicamente ad altri ASM; i suoi bersagli molecolari principali sono:

- Proteina SV2A
- Inibizione canali voltaggio dipendenti di tipo N del calcio
- Azione neuromodulatrice su GABA, 5HT, α 2-adrenergici e vie μ -oppioidergiche.

LEV si lega a un sito unico nel cervello, SV2A, proteina integrale di membrana presente nelle vescicole sinaptiche e in alcune cellule neuroendocrine.¹²⁷ L'espressione delle isoforme di SV2 è stata mappata in diversi siti del sistema nervoso centrale ed è particolarmente importante in aree subcorticali, come il talamo, i gangli della base, la corteccia e l'ippocampo.¹²⁸

Il ruolo esatto di SV2A rimane incerto, tuttavia media il rilascio di neurotrasmettitori vescicolari calcio-dipendenti. L'interazione del levetiracetam con SV2A sembra ridurre la velocità di rilascio delle vescicole (Figura 22).¹⁰⁷

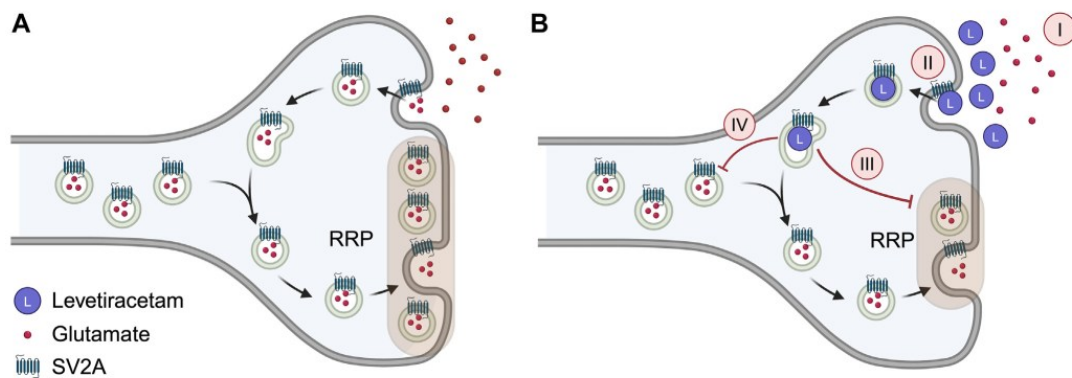


Figura 22. Gli effetti del LEV sulla trasmissione sinaptica. **A.** Riciclo delle vescicole sinaptiche durante la normale neurotrasmissione. **B.** In presenza di LEV, il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori è ridotto in modo dipendente dall'uso. Lev si lega alla proteina SV2A durante l'endocitosi e viene assorbito nella cellula, inibendo il ripristino delle vescicole (prolunga il tempo di recupero).¹²⁴

Il levetiracetam viene rapidamente assorbito e presenta una biodisponibilità elevata (96%). La concentrazione plasmatica massima si raggiunge circa un'ora dopo la somministrazione orale.¹²⁹

Il levetiracetam è disponibile in formulazioni orali ed endovenose. La dose totale giornaliera di LEV endovena è equivalente a quella orale (15 minuti di infusione). Le forme orali sono disponibili sia in formulazioni a rilascio immediato sia a rilascio prolungato.

La dose minima raccomandata è di 500 mg due volte al giorno. Alcuni anziani possono rispondere positivamente ad un dosaggio di 500 mg al giorno. Si dovrebbe iniziare con una dose bassa aumentando successivamente in base alla risposta clinica (250-500 mg a intervalli di 1-2 settimane fino a raggiungere la risposta clinica desiderata). La dose massima raccomandata è di 3000 mg al giorno. Un rapido aumento della dose può portare ad eventi avversi.¹³⁰

La forma a rilascio immediato è somministrata due volte al giorno, mentre le forme a rilascio prolungato una volta al giorno.

Non è stata stabilita una concentrazione sierica terapeutica per il LEV, è infatti la risposta clinica a guidare il dosaggio.

Gli effetti avversi più comuni sono di natura comportamentale, come sedazione, affaticamento, sbalzi d'umore, mal di testa, agitazione, irritabilità, aggressività, depressione, perdita di memoria, confusione, parestesia, declino delle capacità cognitive e aumento del rischio di suicidi.

Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono lievi, circa l'1% dei pazienti sperimenta effetti collaterali gravi, i quali sono più comuni nel primo mese di trattamento.

La riduzione della dose è associata a un miglioramento dei problemi comportamentali.¹³¹

5.4 Monoterapia e politerapia

La scelta della strategia farmacologica costituisce un elemento fondamentale nella gestione dell'epilessia.

Tradizionalmente, la monoterapia è vista come l'approccio primario, poiché si propone di raggiungere il controllo delle crisi col minor rischio di incorrere in effetti collaterali e interazioni tra farmaci.

Con il primo farmaco, di norma, si riesce a gestire le crisi in circa il 50% dei casi di prima diagnosi. Se le crisi continuano a persistere nonostante la prima terapia, si procede con un farmaco di seconda linea sempre in mono terapia o all'aggiunta di un secondo farmaco (*add-on*), scelto anche in base al meccanismo d'azione.

Con questo aggiustamento terapeutico si ottiene un buon controllo delle crisi in un ulteriore 10% circa dei pazienti epilettici.¹¹

Il farmaco antiepilettico iniziale dovrebbe essere personalizzato in base al tipo di crisi e/o alla sindrome epilettica (Tabella 2), aumentando lentamente il dosaggio fino a un valore *target*. Altri criteri di selezione importanti includono le caratteristiche del paziente, l'efficacia del farmaco, il profilo degli effetti avversi, le potenziali interazioni farmacologiche e il costo.¹³²

Lo spettro terapeutico degli ASM può essere categorizzato in:

1. Farmaci ad ampio spettro utilizzati sia per crisi focali sia generalizzate: brivaracetam, clobazam, felbamato, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamide, topiramato, valproato e zonisamide.
2. Farmaci a spettro ristretto utilizzati principalmente per crisi focali e crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate tra cui carbamazepina, cenobamato, eslicarbazepina, gabapentin, lacosamide, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, pregabalin, primidone, stiripentolo, tiagabina e vigabatrin.
3. Farmaco a spettro ristretto utilizzato principalmente per crisi di assenza generalizzate: l'etosuccimide.¹⁰⁵

Seizure type	First-line (Monotherapy or add-on)	Second-line (Monotherapy or add-on)	Third-line (Add-on)
Focal-onset seizures, including focal to bilateral tonic-clonic seizure	Lamotrigine ^a	Carbamazepine Levetiracetam Zonisamide Phenytoin Valproate Topiramate ^b Oxcarbazepine ^b Gabapentin ^b Phenobarbital ^c Brivaracetam ^d Elicarbazepine ^d Lacosamide ^d Perampanel ^d	Cenobamate ^e Clobazam Retigabine Felbamate Rufinamide Pregabalin Tiagabine Vigabatrin
Generalized tonic-clonic seizures (GTCS)	Valproate ^f	Carbamazepine Phenytoin Lamotrigine Topiramate Levetiracetam Brivaracetam Perampanel Zonisamide Clobazam Phenobarbital	
Myoclonic seizure	Valproate	Lamotrigine ^g Topiramate Levetiracetam Brivaracetam Clonazepam Zonisamide	
Absence seizures	Ethosuximide Valproate	Lamotrigine Clonazepam Levetiracetam	
Unclassified seizures ^h	Valproate	Lamotrigine Levetiracetam Topiramate Zonisamide	

Tabella 2. Raccomandazioni per la terapia in pazienti adulti e pediatrici oltre i 4 anni di età con epilessia di nuova insorgenza, basate su una valutazione della letteratura attuale e delle linee guida pubblicate.¹⁰⁵

La terapia aggiuntiva (*add-on*) è presa in considerazione quando una o due monoterapie non riescono a controllare in modo ottimale le crisi. Per la terapia combinata (politerapia), si selezionano solitamente ASM con meccanismi d'azione diversi; gli ASM aggiunti devono massimizzare l'efficacia e minimizzare gli eventi avversi. Nei pazienti sottoposti a politerapia, devono essere considerate le interazioni farmacologiche quando si prescrivono farmaci induttori di enzimi come, ad esempio, la carbamazepina o inibitori come il valproato.

La combinazione più efficace è quella tra un farmaco con un meccanismo d'azione singolo e un altro con meccanismi multipli.

Negli esseri umani, le combinazioni di bloccanti dei canali del sodio a voltaggio dipendenti più un farmaco con meccanismi multipli possono esercitare effetti sinergici.

D'altra parte, le combinazioni di più di tre farmaci non sono raccomandate poiché raramente portano a un'inibizione completa dell'epilessia.¹³³

Oggi, la combinazione meglio accettata è quella tra valproato e lamotrigina, che sembra possedere un'interazione farmacocinetica e farmacodinamica reciprocamente vantaggiosa.¹⁰³

6. Terapie innovative

6.1 Farmaci Anticrisi di terza generazione

Dalla fine del XX secolo sono stati sviluppati ed introdotti farmaci con meccanismi d'azione più mirati (Tabella 3), progettati per affrontare sindromi epilettiche specifiche e migliorare il trattamento dell'epilessia refrattaria (o farmacoresistente).

La terza generazione di ASM comprende: lacosamide, rufinamide, clobazam, ezogabina/retigabina, perampanel, brivaracetam, cannabidiolo, cenobamato e fenfluramina.¹⁰⁵

Questi farmaci si caratterizzano per meccanismi innovativi, come il potenziamento dell'inattivazione lenta dei canali del sodio Nav (lacosamide, cenobamato), l'attivazione dei canali del potassio Kv (ezogabina/retigabina) e l'inibizione dei recettori AMPA del glutammato (perampanel). Sebbene gli ASM di terza generazione offrano un'efficacia promettente e una tollerabilità maggiore rispetto alle generazioni precedenti, non sono privi di effetti collaterali; ad esempio, il perampanel è stato associato a cambiamenti comportamentali probabilmente dovuti alla sua modulazione dei recettori AMPA, che influisce sull'umore e sulla funzione cognitiva. Tuttavia, i meccanismi d'azione selettivi di questi farmaci generalmente comportano meno interazioni sistemiche rispetto agli ASM di seconda generazione.

I progressi farmacocinetici negli ASM di terza generazione, come il tempo di emivita prolungato, consentono schemi di dosaggio più convenienti e possono migliorare la *compliance* del paziente.

In generale, gli ASM di terza generazione dimostrano efficacia nel trattamento dell'epilessia refrattaria e di sindromi epilettiche specifiche come la sindrome di Lennox-Gastaut e la sindrome di Dravet, grazie al loro *targeting* più preciso della patofisiologia sottostante.

Nonostante alcuni chiari progressi, gli eventi avversi rimangono una sfida persistente. Lo sviluppo continuo di farmaci anticrisi mira a perfezionare

ulteriormente queste terapie migliorando i profili di sicurezza e adattando i meccanismi per affrontare la complessa patofisiologia dell'epilessia, con l'obiettivo finale di migliorare risultati clinici per i pazienti affetti da sindromi epilettiche diverse.¹³⁴

Negli ultimi cinque anni, il trattamento dell'epilessia ha assistito all'introduzione di tre molecole innovative approvate in Italia e in Europa per le forme farmaco-resistenti e le sindromi rare: cenobamato, cannabidiolo e fenfluramina.

Classification	ASM	Mechanism of Action	Indication	Pharmacokinetic Properties		Common Adverse Effects
				Half-life (hours)	Drug-Drug Interactions	
Third Generation (2008-2022)	Brivaracetam	Modulates synaptic vesicle protein SV2A	Focal seizures	6-11	<ul style="list-style-type: none"> Increases serum concentration of carbamazepine-10,11-epoxide Serum concentration increased by cannabidiol Serum concentration decreased by enzyme-inducing ASMs (moderate reduction) 	Sedation, somnolence, dizziness, fatigue, nausea, nasopharyngitis
	Everolimus	Inhibits mTOR signaling pathway	Refractory focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis complex	25-35	<ul style="list-style-type: none"> Serum concentration increased by P-gp and CYP3A4 inhibitors Serum concentration decreased by enzyme-inducing ASMs 	Dizziness, headache, weight loss, fever, diarrhea, edema, peripheral edema, fatigue, nausea, rash, stomatitis
	Cannabidiol	Modulates endocannabinoid system	Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome	10-17	<ul style="list-style-type: none"> Increases serum concentrations of clobazam and its active metabolites 	Somnolence, nausea, diarrhea, fatigue, hepatic abnormalities
	Cenobamate	Enhances voltage-gated sodium channel inactivation	Focal seizures	50-60	<ul style="list-style-type: none"> Decreases serum concentrations of carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital Serum concentration decreased by phenytoin 	Somnolence, dizziness, headache, fatigue, nausea
	Fenfluramine	Serotonin and sigma-1 receptor agonist	Dravet syndrome	20	<ul style="list-style-type: none"> Serum concentration increased by the combination of stiripentol and clobazam Serum concentration decreased by CYP3A4 inducers Risk of serotonin syndrome when used with other serotonergic drugs 	Nasopharyngitis, diarrhea, pyrexia, reduced appetite, fatigue
	Ganaxolone	Positive allosteric modulator of GABA receptors	Refractory status epilepticus, seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder	34	<ul style="list-style-type: none"> Minimal interactions with other ASMs 	Somnolence, dizziness, headache, fatigue, nausea, pyrexia, hypersecretion of saliva, seasonal allergies

Tabella 3. Panoramica di alcuni ASM di terza generazione approvati dalla FDA.¹³⁴

6.2 Cannabidiolo

Il cannabidiolo (CBD) o 2-[(6R)-6-isoprenil-3-metil-2-cicloesen-1-il]-5-pentilbenzen-1,3-diolo è stato isolato per la prima volta dalla *Cannabis sativa* nel 1940. Il CBD è un meroterpenoide ottenuto mediante l'alchilazione di un resorcinolo alchilico con un'unità di monoterpene (Figura 23).¹³⁵

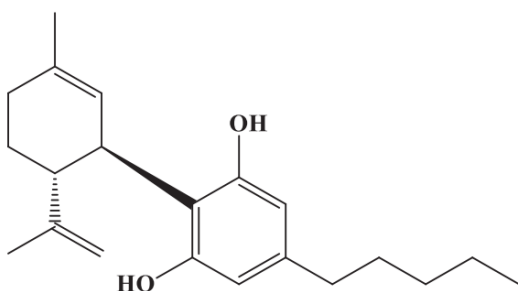


Figura 23. Struttura chimica cannabidiolo.

La molecola di CBD presenta due carboni asimmetrici e di conseguenza, può esistere in coppie di enantiomeri di due stereoisomeri. Tuttavia, il prodotto commercializzato contiene l'unico enantiomero presente in natura, noto anche come (R,R)-cannabidiolo o (-)-trans-cannabidiolo.¹³⁶

La cannabis è stata utilizzata per trattare l'epilessia sin dall'antichità e l'interesse per la terapie a base di cannabis è aumentato notevolmente nell'ultimo decennio. Il CBD, infatti, possiede proprietà anticrisi e non provoca effetti collaterali euforici o intrusivi.¹³⁷

Il CBD possiede un metabolismo di primo passaggio intenso e ciò influisce sull'assorbimento e sulla biodisponibilità, quando somministrato per via orale. Una volta nel sangue, il CBD è altamente legato alle proteine plasmatiche (97%), e il suo assorbimento può causare la rottura del legame con le proteine di altri farmaci co-somministrati. Il metabolismo del CBD coinvolge diverse isoforme enzimatiche del CYP450 tra cui: CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1, CYP2J2 e CYP3A5/7. Queste isoforme possono mediare reazioni di prodotti idrossilati che possono ulteriormente essere ossidati per

formare metaboliti deidrossilati. Le reazioni di fase due sono catalizzate da isoforme dell'uridina 5'-difosfosfo-glucuroniltransferasi (UGT) che promuovono la glucuronidazione, rendendo i metaboliti più facilmente eliminabili. La lunga emivita del CBD è dovuta al suo rilascio lento, alla redistribuzione da compartimenti ricchi di lipidi e a una significativa circolazione enteroepatica. Non si conosce ancora in modo esaustivo il meccanismo d'azione di questa molecola e i suoi effetti sul sistema nervoso centrale sono solo parzialmente mediati dall'attivazione del sistema endocannabinoide. Diversi studi dimostrano che agisce anche come attivatore del fattore nucleare 2 correlato ai fattori eritroidi 2 (Nrf2). Possiede una scarsa affinità di legame con i recettori cannabinoidi 1 e 2 (CB1 e CB2), che non risultano quindi gli obiettivi primari del CBD; agisce come un modulatore allosterico negativo nei confronti di CB1 e come agonista parziale di CB2.

Sono noti diversi effetti biologici indotti dal CBD:

- Agonista del recettore gamma attivato dai proliferatori del perossisoma (PPAR- γ).
- Antagonista del recettore A2A dell'adenosina (inibizione competitiva del riassorbimento dell'adenosina).
- Attivatore della subfamiglia di canali ionici voltaggio dipendenti, recettori del potenziale transitorio vanilloide 1 e 2 (TRPV1/2).
- Potenzia l'attività del recettore serotoninico 5-HT1A.
- Antagonista del recettore orfano accoppiato a proteina G (GPR55).
- Regola i flussi di Ca^{2+} , bloccando i canali voltaggio dipendenti di tipo T.¹³⁵

Nel 2018 una formulazione di CBD altamente purificata e derivata da piante, con composizione nota e costante, è stata approvata dalla FDA degli Stati Uniti e, un anno dopo, autorizzata a livello europeo dall'European Medicines Agency (EMA): ***Epidyolex***[®] (negli USA ***Epidiolex***[®]).

Questo farmaco viene impiegato per il trattamento delle crisi associate alla Sindrome di Dravet (DS) e alla sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) e in combinazione con clobazam (CLB).

Questo rappresenta il primo di una nuova classe di farmaci antiepilettici e l'unica formulazione farmaceutica derivata dalla pianta di cannabis che ha superato i processi di approvazione e ha ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione per queste sindromi epilettiche difficili da trattare.¹³⁷

Epidyolex® è una soluzione orale dall'aspetto trasparente e dal colore variabile da incolore a giallo. Viene fornito in un flacone di vetro color ambra dotato di tappo a vite. Sono disponibili le confezioni da 100 ml (1 flacone) e da 300 ml (300 ml) insieme a due siringhe calibrate da 5 ml e due siringhe calibrate da 1 ml per la somministrazione orale e due/tre adattatori per flacone.

Il principio è il CBD, ogni ml di soluzione orale contiene 100 mg di cannabidiolo. Gli altri componenti sono olio di sesamo raffinato, etanolo anidro, sucralosio e aroma di fragola (incluso alcol benzilico).

L'uso di questo farmaco non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 2 anni. Può causare effetti indesiderati gravi come possibili danni a livello del fegato (aumento delle transaminasi epatiche) oltre a sonnolenza, diarrea, riduzione dell'appetito, febbre, vomito e sensazione di stanchezza persistenza.

È un farmaco di classe A, soggetto a prescrizione medica limitativa (RNRL) da parte di specialisti in centri ospedalieri autorizzati e rientra tra i medicinali appartenenti alla distribuzione per conto (DPC).¹³⁸

6.3 Cenobamato

Il cenobamato (CNB), [(R)-1-(2-clorofenile)-2-(2H-tetrazol-2-il)etile], è un nuovo derivato dei carbammati alchilici (Figura 24). Nel novembre 2019, la FDA ha approvato *Xcopri*[®], commercializzato da SK Life Science Inc., (Paramus, NJ, USA) per le crisi focali negli adulti. L'agenzia europea dei medicinali (EMA) ha approvato *Ontozry*[®], commercializzato, invece, da Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (Amsterdam, Paesi Bassi) nel marzo 2021.¹³⁹

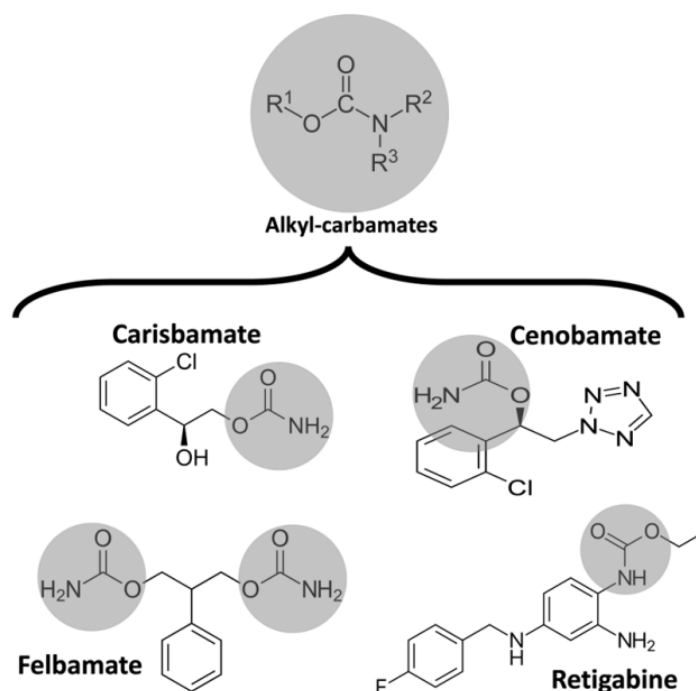


Figura 24. Struttura chimica di alcuni carbammati alchilici con attività antiepilettica.

Carisbamato, cenobamato, felbamato e retigabina (ezogabina). Si noti che il felbamato è un dicarbammato, gli altri farmaci sono monocarbammati.¹³⁹

Il cenobamato è un farmaco che potenzialmente potrebbe cambiare le prospettive riguardo alla gestione e alla prognosi dell'epilessia refrattaria.

Il meccanismo d'azione del CNB non è stato ancora completamente compreso, il CNB è stato scoperto esclusivamente attraverso screening basati sul fenotipo, e il suo meccanismo d'azione duplice è stato descritto solo anni dopo i primi studi. Il CNB è capace di diminuire l'attività neuronale ripetitiva attraverso l'inibizione delle correnti sodiche voltaggio dipendenti. Potrebbe migliorare sia l'inattivazione rapida sia quella lenta dei canali del sodio, riducendo significativamente la componente persistente non inattivante della corrente del canale sodico, come altri ASM. Pertanto, il CNB potrebbe modificare l'eccitabilità dei neuroni principali senza compromettere gli interneuroni inibitori. Inoltre, è stato mostrato che il CNB è un modulatore allosterico positivo del canale ionico dell'acido γ -aminobutirrico (GABA): questo effetto è risultato simile per tutti i recettori GABA-A testati (Figura 25).

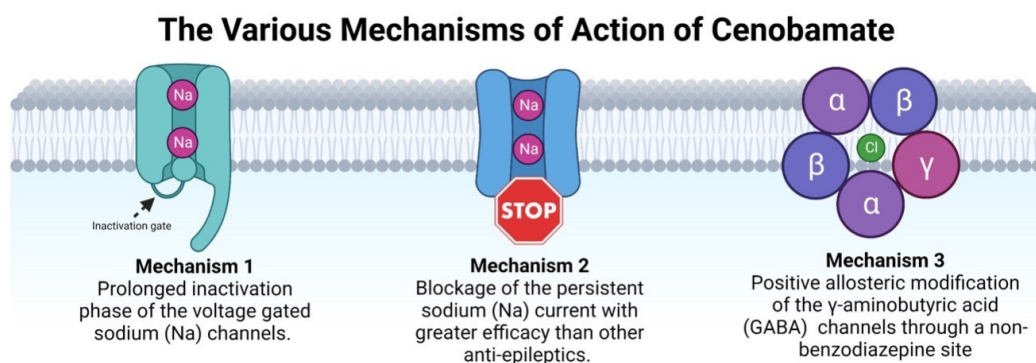


Figura 25. schema dei meccanismi d'azione del cenobamato.¹⁴⁰

Dopo la somministrazione orale, il cenobamato viene assorbito a livello intestinale (88%). Il tempo medio per raggiungere la concentrazione massima del farmaco è compreso tra 1 e 4 ore. Inoltre, il cenobamato si lega alle proteine plasmatiche per il 60%.

Il farmaco viene metabolizzato per ossidazione per opera degli enzimi del citocromo P450 (CYP), principalmente da CYP2A6, CYP2E1 e CYP2B.

La glucuronidazione rappresenta il percorso metabolico successivo.

Il cenobamato viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti (quasi 89%) con solo una piccola porzione di farmaco che resta invariato (meno del 7%).¹⁴¹

Il cenobamato orale è stato approvato nell'Unione Europea per il trattamento aggiuntivo delle crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti affetti da epilessia che non sono stati adeguatamente controllati nonostante un trattamento precedente con due o più farmaci antiepilettici.

La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg una volta al giorno. Deve essere titolato gradualmente (ogni due settimane circa) fino a 25 mg al giorno alla settimana 3, 50 mg al giorno alla settimana 5, 100 mg al giorno alla settimana 7, 150 mg al giorno alla settimana 9 e 200 mg al giorno (dose *target* raccomandata) dalla settimana 11 in poi. Nei pazienti che non raggiungono un controllo ottimale delle crisi, la dose può essere aumentata di incrementi di 50 mg al giorno ogni due settimane fino ad un massimo di 400 mg al giorno.

L'interruzione del cenobamato deve avvenire gradualmente per ridurre il rischio di casi di *rebound*, a meno che non ci sia una raccomandazione urgente da parte dello specialista che richieda un'interruzione immediata.¹⁴²

L'Ontozry® è l'ultimo farmaco anticrisi autorizzato all'immissione in commercio in Italia. È dispensato in compresse non rivestite da 12,5 mg o in compresse rivestite con film da 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg.

La compressa può essere assunta intera o può essere frantumata. La compressa frantumata può essere mescolata con acqua e somministrata oralmente o mediante sondino nasogastrico.

La dose raccomandata va assunta una volta al giorno, circa alla stessa ora, in qualsiasi momento del giorno o alla sera, con del cibo o lontano dai pasti.

Tra gli effetti indesiderati molto comuni troviamo sensazione di sonnolenza, di sedazione o di estrema stanchezza, capogiri, vertigini, problemi di coordinazione dei movimenti e mal di testa.

È un medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale al fine di identificare rapidamente nuove informazioni sulla sicurezza; quindi, come l'Epidyolex®, è un

farmaco di classe A, soggetto a prescrizione medica limitativa (RNRL) da parte di specialisti autorizzati e rientra tra i medicinali appartenenti alla distribuzione per conto (DPC).¹⁴³

6.4 Ganaxolone

Il ganaxolone (Ztalmy®) è un analogo sintetico 3 β -metilato dello steroide neuroattivo endogeno allopregnanolone, il metabolita del progesterone.¹⁴⁴

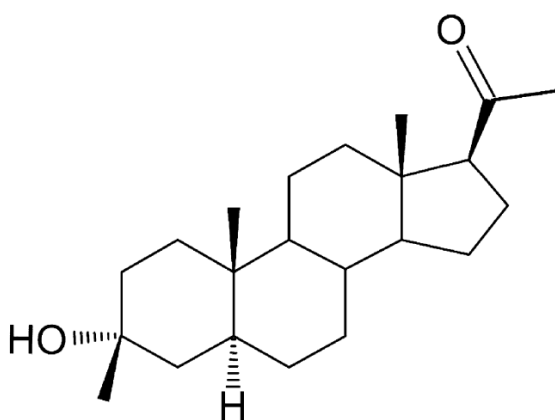


Figura 26. Struttura chimica ganaxolone

Il ganaxolone (Figura 26) non è attivo a livello ormonale poiché il sostituito 3 β -metilato impedisce il suo metabolismo e l'ossidazione sul gruppo 3 α -idrossi, che solitamente negli steroidi endogeni può portare a metaboliti con attività endocrina, evitando così gli effetti collaterali correlati (di tipo ormonale).¹⁴⁵

Questo farmaco modula positivamente e allostericamente la funzione dei recettori GABA-A sia a livello sinaptico sia extrasinaptico nel sistema nervoso centrale, potenziando l'inibizione fasica e tonica.

Il ganaxolone è stato inizialmente approvato negli Stati Uniti per il trattamento delle crisi associate al disturbo da carenza (CDD) della chinasi dipendente da ciclina 5 (CDKL5) in pazienti di età pari o superiore ai 2 anni.

Questo disturbo è una condizione rara (con un'incidenza stimata di 2,36 ogni 100.000 nati) legata al cromosoma X, che deriva più comunemente da varianti patogene o probabilmente patogene nel gene CDKL5.

Circa il 90% delle persone diagnosticate sono di sesso femminile e questo CDD è classificato come un'encefalopatia epilettica e dello sviluppo: si caratterizza per l'insorgenza precoce delle crisi (entro i primi 2 mesi di vita solitamente), che variano in base al tipo e che sono al più delle volte refrattarie alla polifarmacoterapia. Questa condizione è anche associata a un ritardo globale nello sviluppo (inclusa una grave disabilità intellettiva e limitazioni nella visione, nel linguaggio e nelle abilità motorie) e presenta caratteristiche variabili, tra cui disturbi del sonno e comportamentali.

Il ganaxolone è stato approvato nel Regno Unito e nell'UE per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate alla CDD in pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Sebbene l'efficacia e la sicurezza dell'inizio della terapia con ganaxolone in pazienti di età superiore ai 18 anni non siano ancora state stabilite, e quindi non sia raccomandato, il trattamento nell'età adulta in adolescenti che hanno dimostrato un chiaro beneficio terapeutico con il ganaxolone può essere continuato.

Disponibile come soluzione orale, il ganaxolone è destinato esclusivamente all'uso orale e deve essere somministrato in tre dosi uguali durante la giornata (ogni 8 ore) durante i pasti o poco dopo. Non deve, inoltre, essere mescolato con cibo o bevande prima della somministrazione.¹⁴⁴

In Italia il ganaxolone (Ztalmy®) è stato classificato dall'AIFA con la determina 119/2023¹⁴⁶; tuttavia, non è ancora presente nell'elenco dei farmaci rimborsabili dal sistema sanitario nazionale per l'indicazione approvata (CDKL5) o per altre forme di epilessia. Attualmente, la commercializzazione e il rimborso non sono attivi.¹⁴⁷

6.5 Nuovi orizzonti terapeutici

Ogni due anni, per oltre 30 anni, l'EILAT Conference sui nuovi farmaci antiepilettici e nuovi ASM ha offerto a scienziati, ricercatori clinici provenienti dall'industria farmaceutica e dal mondo accademico, a professionisti della salute e rappresentanti di organizzazioni no profit, l'opportunità di incontrarsi e discutere i progressi nello sviluppo di nuovi trattamenti per le crisi e l'epilessia in generale. L'EILAT Conference XVII si è svolta a Madrid, in Spagna, dal 5 all'8 maggio 2024. Il programma della conferenza ha incluso sessioni sulle strategie per sviluppare trattamenti più efficaci per i pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo, sui successi e le limitazioni degli approcci mirati alla scoperta di farmaci, e aggiornamenti sui farmaci antiepilettici (ASM) recentemente introdotti sul mercato. Come da tradizione, il nucleo del programma è consistito in presentazioni su agenti in fase di sperimentazione in vari stadi di sviluppo preclinico e clinico.

In sostanza, nei due anni precedenti alla conferenza, il comitato organizzativo invita le industrie note per avere trattamenti in fase di sviluppo per indicazioni correlate all'epilessia a partecipare all'evento.

A Madrid sono state riassunte informazioni su nove trattamenti in fase preclinica o clinica iniziale (AMT-260, BHV-7000, ETX101, GAO-3-02, LRP-661, OV329, PRAX-628, RAP-219 e rozanolixizumab). Cinque dei nove composti sono stati progettati per interagire con bersagli convalidati di ASM precedentemente approvati, con l'obiettivo di migliorare le proprietà chimiche, il profilo farmacocinetico o la selettività d'azione.¹⁴⁸

7. Conclusione

Il presente elaborato di Tesi si è focalizzato sui principali aspetti legati all'epilessia e sull'evoluzione della farmacologia antiepilettica nel corso degli anni.

È emerso che l'epilessia rappresenta una condizione patologica eterogenea, infatti può manifestarsi in modo diverso a seconda della tipologia di crisi o sindromi che interessano il paziente epilettico; queste variano notevolmente in base alla fascia d'età del soggetto (pediatrica, adolescenziale, adulta o geriatrica).

L'eterogeneità della malattia è ulteriormente accentuata dal fatto che essa può insorgere a causa di molteplici fattori eziologici.

La comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottostanti all'epilessia ha portato, progressivamente, allo sviluppo di terapie sempre più specifiche e con minori effetti collaterali, migliorando, quindi, anche l'aderenza terapeutica del paziente.

Dalla ricostruzione storica è evidente come la farmacologia epilettica si sia evoluta: dai farmaci della prima generazione di antiepilettici, come l'acido valproico e la carbamazepina, si è giunti a farmaci di seconda generazione, meglio tollerati e meno soggetti ad interazioni, come il levetiracetam, considerato farmaco di prima scelta per il trattamento di crisi focali grazie al suo meccanismo d'azione unico e al profilo farmacologico favorevole rispetto ai farmaci antiepilettici tradizionali.

Dal 2000 ad oggi, sono stati introdotti ulteriori farmaci anticrisi (terza generazione) con l'obiettivo di ampliare le opzioni terapeutiche già disponibili e di trattare le forme di epilessia farmaco-resistenti.

In conclusione, l'avvento degli ultimissimi farmaci anticrisi (cannabidiolo e cenobamato) e lo sviluppo di nuove molecole sempre più target specifiche, testimonia i progressi compiuti, soprattutto nell'ultimo decennio, al fine di affrontare al meglio l'epilessia e garantire ai pazienti una qualità di vita migliore.

Bibliografia

1. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010 Jan;17(1):103-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.023. Epub 2009 Dec 5. PMID: 19963440.
2. Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. Historical documents on epilepsy: From antiquity through the 20th century. *Brain Dev.* 2017 Jun;39(6):457-463. doi: 10.1016/j.braindev.2017.02.002. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28249737.
3. Hippocrate. De la maladie sacrée, livre 6. In: Littré E, editor. *Oeuvres complètes d' Hippocrate*. Paris: Baillière; 1849. p. 364.
4. Aristotle. *Problems*, 30, 1, vol. 2. London: Loeb; 1936. p. 154.
5. Galenus C. *Epitome Galeni pergameni operum: In quatuor partes digesta: pulcherrima methodo universam illius viri doctrinam complectens*. Spain: Sumptibus Lazari Zetzneri Bilbiopolae; 1604.
6. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans Saint Andrews Graduate Assoc* 1870; 3:162–204.
7. Pies NJ. *Biographisches und Bibliographisches aus der Geschichte der Epilepsie*. München: R Pflutzner; 1990.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46:470–472.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
10. World Health Organization. *Epilepsy* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 Feb 7 [cited 2025 Aug 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
11. Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE). (2024). *Libro Bianco Epilessia: Analisi di burden, percorsi e accessibilità alle cure*. Fondazione LICE.
12. Beghi, E., et al., The epidemiology of epilepsy in older adults: A narrative review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia*, 2023. 64(3): p. 586-601.
13. Giussani, G., et al., Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*, 2014. 55(10): p. 1526-33.
14. ISTAT, *Popolazione residente 1° Gennaio*. 2024.
15. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Jan; 139:73-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29197668.

16. Zelano J, Brigo F, Garcia-Patek S. Increased risk of epilepsy in patients registered in the Swedish Dementia Registry. *Eur J Neurol* 2020; 27(1): 129-35.
17. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2021 Feb 1;23(1):1-16. doi: 10.1684/epd.2021.1255. PMID: 33720020.
18. Rajshekhar V, Raghava MV, Prabhakaran V, Oommen A, Muliyl J. Active epilepsy as an index of burden of neurocysticercosis in Vellore district, India. *Neurology* 2006; 67(12): 2135-9.
19. Lapalme-Remis, S., Cascino, G.D., 2016. Imaging for adults with seizures and epilepsy. *Continuum* 22, 1451–1479.
20. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 2005; 366(9489): 941-51.
21. Hildebrand, M.S., Dahl, H.H., Damiano, J.A., Smith, R.J., Scheffer, I.E., Berkovic, S.F., 2013. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J. Med. Genet.* 50, 271–279.
22. Carpio A, Chang M, Zhang H, Romo ML, Jaramillo A, Hauser WA, et al. Exploring the complex associations over time among albendazole treatment, cyst evolution, and seizure outcomes in neurocysticercosis. *Epilepsia* 2019; 60(9): 1820-8.
23. Angel MJ, Young GB. Metabolic encephalopathies. *Neurol Clin* 2011; 29(4): 837-82.
24. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(1): 23-36.
25. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. *Biomark Med* 2011; 5(5): 607-14.
26. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; 13(2): 195-205.
27. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019 Feb 16;393(10172):689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30686584.
28. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389–399.

30. Rangunathan K, Veeraraghavan V, Kaushik JS. ILAE 2025 Classification of Epileptic Seizures: Key Revisions and Implications for Clinical Practice. *Indian Pediatr.* 2025 Aug;62(8):623-627. doi: 10.1007/s13312-025-00120-7. Epub 2025 Jun 30. PMID: 40583065.
31. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, Auvin S, Singh MB, Blumenfeld H, Bogacz Fressola A, Caraballo R, Carreno M, Cendes F, Charway A, Cook M, Craiu D, Ezeala-Adikaibe B, Frauscher B, French J, Gule MV, Higurashi N, Ikeda A, Jansen FE, Jobst B, Kahane P, Kishk N, Khoo CS, Vinayan KP, Lagae L, Lim KS, Lizcano A, McGonigal A, Perez-Gosiengfiao KT, Ryvlin P, Specchio N, Sperling MR, Stefan H, Tatum W, Tripathi M, Yacubian EM, Wiebe S, Wilmschurst J, Zhou D, Cross JH. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2025 Jun;66(6):1804-1823. doi: 10.1111/epi.18338. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40264351; PMCID: PMC12169392.
32. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58:522–30. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
33. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010; 51:676–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522>
34. Beniczky S, Tatum WO, Blumenfeld H, Stefan H, Mani J, Maillard L, et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord.* 2022;24:447–95. <https://doi.org/10.1684/epd.2022.1430>
35. Jette N, Blank LJ. Updates to the ILAE seizure classification. *Lancet Neurol.* 2025 Aug;24(8):632-633. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00236-4. PMID: 40683263.
36. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.
37. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63: 1398–442.
38. Berg AT. Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia.* 2011 Jan;52 Suppl 1(Suppl 1):7-12. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x. PMID: 21214534; PMCID: PMC3057769.

39. Lee WC, Chen HH, Yang TF, Lee TH, Hsu TR, Chen C, Chang KP, Kwan SY, Lin WS. Early Surgery for Ohtahara Syndrome Associated With Cortical Dysplasia. *Pediatr Neurol.* 2023 Nov;148:28-31. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.005. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37651974.
40. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, Ruggieri M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020 Dec;41(12):3547-3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32827285; PMCID: PMC7655587.
41. Eroğlu A, Güven AS, Caksen H. Juvenile Myoclonic Epilepsy Adventure: A Retrospective Study. *Acta Neurol Taiwan.* 2025 Apr 1;34(2):76-80. doi: 10.4103/ANT.ANT_113_0026. Epub 2025 Jun 5. PMID: 40471915.
42. Auvin S, Arzimanoglou A, Falip M, Striano P, Cross JH. Refining management strategies for Lennox-Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches. *Epilepsia Open.* 2025 Feb;10(1):85-106. doi: 10.1002/epi4.13075. Epub 2024 Dec 19. PMID: 39700524; PMCID: PMC11803293.
43. Devinsky O, Elder C, Sivathamboo S, Scheffer IE, Koeppe MJ. Idiopathic Generalized Epilepsy: Misunderstandings, Challenges, and Opportunities. *Neurology.* 2024 Feb 13;102(3):e208076. doi: 10.1212/WNL.0000000000208076. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38165295; PMCID: PMC11097769.
44. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Löscher W. The human photosensitive epilepsy model for clinical proof-of-principle trials of novel antiseizure medications. 1. Use of the EEG in drug development and characteristics of the model. *Epilepsia.* 2025 Aug;66(8):2605-2618. doi: 10.1111/epi.18468. Epub 2025 May 24. PMID: 40411480; PMCID: PMC12371629.
45. Tekin HG, Edem P. Video game exposure in children with epilepsy: EEG and clinical findings. *Brain Dev.* 2025 Apr;47(2):104329. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104329. Epub 2025 Feb 3. PMID: 39904222.
46. Koutroumanidis, M., & Arzimanoglou, A. (2020). The epilepsies in adults. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 176, pp. 319–350). Elsevier.
47. Ettore Beghi; The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 17 March 2020; 54 (2): 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
48. Chen X, Luo J, Song M, Pan L, Qu Z, Huang B, Yu S, Shu H. Challenges and prospects in geriatric epilepsy treatment: the role of the blood-brain barrier in pharmacotherapy and drug delivery. *Front Aging Neurosci.* 2024 Feb 8;16:1342366. doi: 10.3389/fnagi.2024.1342366. PMID: 38389560; PMCID: PMC10882099.
49. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):357-375. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2019

- May;18(5):e4. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30120-6. PMID: 30773428; PMCID: PMC6416168.
50. Beghi, E., Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res*, 2016. 107: p. 79-84.
 51. Keezer, M.R., S.M. Sisodiya, and J.W. Sander, Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2016. 15(1): p. 106-15.
 52. Lega Italiana Contro l'Epilessia [LICE]. (2019). Il Libro Bianco dell'Epilessia in Italia. https://www.lice.it/pdf/Libro_bianco.pdf
 53. Sundelin, H.E., et al., Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*, 2016. 87(2): p. 192-7.
 54. Wang S, Yao B, Zhang H, Xia L, Yu S, Peng X, Xiang D, Liu Z. Comorbidity of epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023 Sep;270(9):4201-4213. doi: 10.1007/s00415-023-11794-z. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37326829.
 55. Ishizue N, N.S., Saito M et al., Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy. *Seizure* 2016. 40: p. 81-7.
 56. Horvath, A., et al., Epileptic Seizures in Alzheimer Disease: A Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2016. 30(2): p. 186-92.
 57. Nowell, M., A. Miserocchi, and A.W. McEvoy, Tumors in Epilepsy. *Semin Neurol*, 2015. 35(3): p. 209-17.
 58. Ottman, R., et al., Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 308-15.
 59. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet*. 2023 Jul 29;402(10399):412-424. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01048-6. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37459868.
 60. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Antiseizure medications: a clinician's manual, 3rd edn. New York: Oxford University Press, 2022.
 61. Fondazione Mondino. (n.d.). Epilessia: sintomi, cause, diagnosi e cure. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Nazionale "C. Mondino". Estratto da <https://www.mondino.it/in-depth/epilessia/>
 62. Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta. (n.d.). Epilessie. Estratto da <https://www.istituto-besta.it/epilessie1>
 63. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI, editors. An Introduction to Epilepsy [Internet]. West Hartford (CT): American Epilepsy Society; 2006. Chapter 1, Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>
 64. Ng AC, Chahine M, Scantlebury MH, Appendino JP. Channelopathies in epilepsy: an overview of clinical presentations, pathogenic mechanisms, and therapeutic

- insights. *J Neurol*. 2024 Jun;271(6):3063-3094. doi: 10.1007/s00415-024-12352-x. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38607431.
65. Kubista H, Boehm S, Hotka M. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 29;20(3):577. doi: 10.3390/ijms20030577. PMID: 30699993; PMCID: PMC6387313.
 66. Nikolaev MV, Chizhov AV, Tikhonov DB. Molecular mechanisms of action determine inhibition of paroxysmal depolarizing shifts by NMDA receptor antagonists in rat cortical neurons. *Neuropharmacology*. 2021 Feb 15;184:108443. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108443. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33345828.
 67. Zinchenko VP, Teplov IY, Kosenkov AM, Gaidin SG, Kairat BK, Tuleukhanov ST. Participation of calcium-permeable AMPA receptors in the regulation of epileptiform activity of hippocampal neurons. *Front Synaptic Neurosci*. 2024 Mar 20;16:1349984. doi: 10.3389/fnsyn.2024.1349984. PMID: 38577639; PMCID: PMC10987725.
 68. Netter, F. H. (2014). *Atlante di anatomia Netter: Sistema nervoso – Encefalo* (1^a ed.). Edra.
 69. Kim J-B (2014) Channelopathies. *Korean J Pediatr* 57:1–18. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.1.1>
 70. Bartolini E, Campostrini R, Kiferle L, Pradella S, Rosati E, Chinthapalli K, Palumbo P. Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood. *Neurol Sci*. 2020 Apr;41(4):749-761. doi: 10.1007/s10072-019-04190-x. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31838630.
 71. U13-029 Voltage Gated Sodium Channel Internal Gate Mechanisms Membrane Charges © Barnett, Cierra Memphis is licensed under a CC BY-NC-ND (Attribution NonCommercial NoDerivatives) license.
 72. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, Lesca G, Ville D, Milh M, Villard L, Afenjar A, Chantot-Bastaraud S, Mignot C, Lardennois C, Nava C, Schwarz N, Gerard M, Perrin L, Doummar D, Auvin S, Miranda MJ, Hempel M, Brilstra E, Knoers N, Verbeek N, van Kempen M, Braun KP, Mancini G, Biskup S, Hortnagel K, Docker M, Bast T, Loddenkemper T, Wong-Kissel L, Baumeister FM, Fazeli W, Striano P, Dilena R, Fontana E, Zara F, Kurlemann G, Klepper J, Thoene JG, Arndt DH, Deconinck N, Schmitt-Mechelke T, Maier O, Muhle H, Wical B, Finetti C, Bruckner R, Pietz J, Golla G, Jillella D, Linnet KM, Charles P, Moog U, Oiglane-Shlik E, Mantovani JF, Park K, Deprez M, Lederer D, Mary S, Scalais E, Selim L, Van Coster R, Lagae L, Nikanorova M, Hjalgrim H, Korenke GC, Trivisano M, Specchio N, Ceulemans B, Dorn T, Helbig KL, Hardies K, Stamberger H, de Jonghe P, Weckhuysen S, Lemke JR, Krageloh-Mann I, Helbig I, Kluger G, Lerche H, Moller RS (2017) Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain J Neurol* 140:1316–1336.

73. https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=82&utm_source
74. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, Kivity S, Afawi Z, Bleasel A, Grattan-Smith P, Grinton BE, Bellows ST, Vears DF, Damiano JA, Goldberg-Stern H, Korczyn AD, Dibbens LM, Ruzzo EK, Hildebrand MS, Berkovic SF, Scheffer IE (2017) Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology* 89:1210–1219.
75. Cetica V, Chiari S, Mei D, Parrini E, Grisotto L, Marini C, Pucatti D, Ferrari A, Sicca F, Specchio N, Trivisano M, Battaglia D, Contaldo I, Zamponi N, Petrelli C, Granata T, Ragona F, Avanzini G, Guerrini R (2017) Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology* 88:1037–1044.
76. Ding J, Li X, Tian H, Wang L, Guo B, Wang Y, Li W, Wang F, Sun T (2021) SCN1A mutation-beyond dravet syndrome: a systematic review and narrative synthesis. *Front Neurol* 12:743726.
77. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, Wilmschurst J, Sullivan J (2022) International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 63:1761–1777.
78. Reynolds C, King MD, Gorman KM (2020) The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 24:117–122.
79. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, Taglialatela M, Oldham MS, Vigeveno F, Holmes GL, Cilio MR (2016) Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia* 57:2019–2030.
80. Kuang Q, Purhonen P, Hebert H (2015) Structure of potassium channels. *Cell Mol Life Sci* 72:3677–3693. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1948-5>
81. Miceli F, Striano P, Soldovieri MV, Fontana A, Nardello R, Robbiano A, Bellini G, Elia M, Zara F, Taglialatela M, Mangano S (2015) A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability. *Epilepsia* 56:e15–e20. <https://doi.org/10.1111/epi.12887>.
82. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A et al (2012) KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 71:15–25. <https://doi.org/10.1002/ana.22644>.
83. Le Roux M, Barth M, Gueden S, Desbordes de Cepoy P, Aeby A, Vilain C, Hirsch E, de Saint MA, Portes VD, Lesca G, Riquet A, Chaton L, Villeneuve N, Villard L, Cances C, Valton L, Renaldo F, Vermersch AI, Altuzarra C, Nguyen-Morel MA, Van Gils J, Angelini C, Biraben A, Arnaud L, Riant F, Van Bogaert P (2021) CACNA1A-associated epilepsy: electroclinical findings and treatment response on seizures in 18 patients. *Eur J Paediatr Neurol* 33:75–85.
84. Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 May;246(9):1069-

1083. doi:10.1177/1535370221989263. Epub 2021 Feb 7. PMID: 33554649; PMCID: PMC8113735.
85. Chen RJ, Sharma S. GABA Receptor. [Updated 2025 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/>.
86. Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021 Jan 15;265:118826. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118826. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33259863.
87. Li, Tian-Jiao & Jiang, Jian & Tang, Ya-Ling & Liang, Xin-Hua. (2023). Insights into the leveraging of GABAergic signaling in cancer therapy. *Cancer medicine.* 12. 10.1002/cam4.6102.
88. Yang Y, Niu X, Cheng M, Zeng Q, Deng J, Tian X, Wang Y, Yu J, Shi W, Wu W, Ma J, Li Y, Yang X, Zhang X, Jia T, Yang Z, Liao J, Sun Y, Zheng H, Sun S, Sun D, Jiang Y, Zhang Y (2022) Phenotypic spectrum and prognosis of epilepsy patients with GABRG2 variants. *Front Mol Neurosci* 15:809163.
89. Hannan S, Minere M, Harris J, Izquierdo P, Thomas P, Tench B, Smart TG (2020) GABA(A)R isoform and subunit structural motifs determine synaptic and extrasynaptic receptor localisation. *Neuropharmacology* 169:107540.
90. Papasergi-Scott MM, Robertson MJ, Seven AB, Panova O, Mathiesen JM, Skiniotis G (2020) Structures of metabotropic GABA(B) receptor. *Nature* 584:310–314.
91. Johannesen K, Marini C, Pfeffer S et al (2016) Phenotypic spectrum of GABRA1: from generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurology* 87:1140–1151. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003087>.
92. N.C. Danbolt, D.N. Furness, Y. Zhou, Neuronal vs glial glutamate uptake: resolving the conundrum, *Neurochem. Int.* 98 (2016) 29–45.
93. T.W. Sedlak, B.D. Paul, G.M. Parker, L.D. Hester, A.M. Snowman, Y. Taniguchi, et al., The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 116 (2019) 2701–2706.
94. E. Pajarillo, A. Rizor, J. Lee, M. Aschner, E. Lee, The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: potential targets for neurotherapeutics, *Neuropharmacology* 161 (2019), 107559.
95. Jia M, Njapo SA, Rastogi V, Hedna VS (2015) Taming glutamate excitotoxicity: strategic pathway modulation for neuroprotection. *CNS Drugs* 29:153–162.
96. D.A. Sibarov, S.M. Antonov, Calcium-dependent desensitization of NMDA receptors, *Biochemistry (Mosc)* 83 (2018) 1173–1183.
97. S.D. Meriney, E. Fanselow, Ionotropic Receptors. *Synaptic Transmission*, 2019. Pierson TM.

98. Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, Golas G, Simeonov DR, Holloman C, Tankovic A, Karamchandani MM, Schreiber JM, Mullikin JC, DftNCSP Ph, Tiff CJ, Toro C, Boerkoel CF, Traynelis SF, Gahl WA (2014) GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 1:190–198.
99. Li, Jih-Heng & Vicknasingam, Balasingam & Cheung, Yuet-Wah & Zhou, Wang & Nurhidayat, Adhi & Des Jarlais, Don & Schottenfeld, Richard. (2011). To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2. 11-20. 10.2147/SAR.S15458.
100. Corrales-Hernández MG, Villarroel-Hagemann SK, Mendoza-Rodelo IE, Palacios-Sánchez L, Gaviria-Carrillo M, Buitrago-Ricaurte N, Espinosa-Lugo S, Calderon-Ospina CA, Rodríguez-Quintana JH. Development of Antiepileptic Drugs throughout History: From Serendipity to Artificial Intelligence. *Biomedicines*. 2023 Jun 3;11(6):1632. doi: 10.3390/biomedicines11061632. PMID: 37371727; PMCID: PMC10295412.
101. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord*. 2019 Aug 1;21(4):319-329. doi: 10.1684/epd.2019.1083. PMID: 31403463.
102. Liu, Z.; Shao, W.; Wang, X.; Geng, K.; Wang, W.; Li, Y.; Chen, Y.; Xie, H. Physiologically based pharmacokinetic models for predicting lamotrigine exposure and dose optimization in pediatric patients receiving combination therapy with carbamazepine or valproic acid. *Pharmacotherapy* 2024, 44, 291–299.
103. Li C, Wang X, Deng M, Luo Q, Yang C, Gu Z, Lin S, Luo Y, Chen L, Li Y, He B. Antiepileptic Drug Combinations for Epilepsy: Mechanisms, Clinical Strategies, and Future Prospects. *Int J Mol Sci*. 2025 Apr 24;26(9):4035. doi: 10.3390/ijms26094035. PMID: 40362274; PMCID: PMC12071858.
104. Kobow, K.; Blümcke, I. Epigenetics in epilepsy. *Neurosci. Lett*. 2018, 667, 40–46.
105. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Sep;41(3):336-351. doi: 10.1002/npr2.12196. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34296824; PMCID: PMC8411307.
106. Perucca E, French JA, Aljandeel G, Balestrini S, Braga P, Burneo JG, Felli AC, Cross JH, Galanopoulou AS, Jain S, Jiang Y, Kälviäinen R, Lim SH, Meador KJ, Mogal Z, Nabbout R, Sofia F, Somerville E, Sperling MR, Triki C, Trinka E, Walker MC, Wiebe S, Wilmschurst JM, Wirrell E, Yacubian EM, Kapur J. Which terms should be used to describe medications used in the treatment of seizure disorders? An ILAE position paper. *Epilepsia*. 2024 Mar;65(3):533-541. doi: 10.1111/epi.17877. Epub 2024 Jan 27. PMID: 38279786; PMCID: PMC10948296.
107. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966.

108. Cheli, M.; Dinoto, A.; Biaduzzini, F.; Tomaselli, M.; Mazzon, G.; Roman-Pognuz, E.; Manganotti, P. Super refractory post-traumatic status epilepticus treated with combining perampanel and ketamine. *J. Neurol. Sci.* 2021, 429, 341–353.
109. Manganotti, P.; Cheli, M.; Dinoto, A.; Biaduzzini, F.; Tomaselli, M.; Mazzon, G.; Meletti, S. Combining perampanel and ketamine in super refractory post-traumatic status epilepticus: A case report. *Seizure: Eur. J. Epilepsy* 2021, 89, 1–4.
110. Arena, C.; Bizzoca, M.E.; Caponio, V.C.A.; Troiano, G.; Zhurakivska, K.; Leuci, S.; Muzio, L.L. Everolimus therapy and side-effects: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oncol.* 2021, 59, 54.
111. Mullagulova, A.I.; Timechko, E.E.; Solovyeva, V.V.; Yakimov, A.M.; Ibrahim, A.; Dmitrenko, D.D.; Sufianov, A.A.; Sufianova, G.Z.; Rizvanov, A.A. Adeno-Associated Viral Vectors in the Treatment of Epilepsy. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 12081.
112. Singh, R.; Sarangi, S.C.; Singh, S.; Tripathi, M. A review on role of metformin as a potential drug for epilepsy treatment and modulation of epileptogenesis. *Seizure* 2022, 101, 253–261.
113. Gaston, T.E.; Szaflarski, J.P. Cannabis for the Treatment of Epilepsy: An Update. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018, 18, 73.
114. Rahman M, Awosika AO, Nguyen H. Valproic Acid. [Updated 2024 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>.
115. Gettings JV, Mohammad Alizadeh Chafjiri F, Patel AA, Shorvon S, Goodkin HP, Loddenkemper T. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. *Lancet Neurol.* 2025 Jan;24(1):65-76. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00430-7. Epub 2024 Dec 2. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2025 Feb;24(2):e2. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00516-7. PMID: 39637874.
116. Gierbolini J, Giarratano M, Benbadis SR. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy - a comparative review. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(7):885-8. doi: 10.1517/14656566.2016.1168399. PMID: 26999402.
117. Dean L. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); Bethesda (MD): Oct 14, 2015.
118. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain.* 2020 Jan-Dec;16:1744806920901890.
119. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2020 Jun;19(6):544-556. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30035-1. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109411.

120. Betchel NT, Fariba KA, Saadabadi A. Lamotrigine. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>.
121. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, Elia M, Mecarelli O, Franzoni E, Liso P, Vigevano F, Curatolo P. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018 Dec;63:17-25.
122. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252.
123. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, Abou-Khalil B, Burakgazi-Dalkilic E, Park EL, Stern J, Hirtz D, Nespeca M, Gidal B, Faught E, French J. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):269-278.
124. Ashley N, Ewens, Stanley A, Thayer, Levetiracetam: An antiseizure drug with unique neuroprotective properties, *ASPET Discovery*, Volume 1, 2025, 100006, ISSN 3050-5674, <https://doi.org/10.1016/j.aspetd.2025.100006>.
125. Kumar A, Maini K, Kadian R. Levetiracetam. [Updated 2023 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499890/>.
126. Rheims S, Ryvlin P. Pharmacotherapy for tonic-clonic seizures. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jul;15(10):1417-26.
127. Kozłowski P, Czepińska-Ćwik W, Kozłowska M, Kozłowska K. Levetiracetam–epilepsy treatment, pharmacokinetics, mechanism of action, interaction and toxicity. *J Educ Health Sport* 2015;5:143-50.
128. Mendoza-Torreblanca JG, Vanoye-Carlo A, Phillips-Farfa VB, CarmonaAparicio L, Gómez-Lira G. Synaptic vesicle protein 2A: Basic facts and role in synaptic function. *Eur J Neurosci* 213;38:3529-39.
129. Li ZR, Wang CY, Zhu X, Jiao Z. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Mar;60(3):305-318.
130. Reinert JP, Maktabi L, Branam D, Snyder M. Clinical considerations for rapid administration of undiluted or minimally diluted levetiracetam bolus doses. *Expert Rev Neurother*. 2022 Mar;22(3):231-236.
131. Romoli M, Perucca E, Sen A. Pyridoxine supplementation for levetiracetam-related neuropsychiatric adverse events: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2020 Feb;103(Pt A):106861.
132. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024.

133. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 May 15;56(5):205-20. doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0344. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26935782; PMCID: PMC4870175.
134. Ng YH, Jamil SNH, Sarian MN, Ahmed QU, Latip J, Lam SD, Feroz SR. Antiseizure Medications: Advancements, Challenges, and Prospects in Drug Development. *Curr Neuropharmacol*. 2025;23(8):879-906. doi: 10.2174/011570159X323666241029171256. PMID: 39865817; PMCID: PMC12174947.
135. Ammendolia I, Mannucci C, Cardia L, Calapai G, Gangemi S, Esposito E and Calapai F (2023) Pharmacovigilance on cannabidiol as an antiepileptic agent. *Front. Pharmacol*. 14:1091978. doi: 10.3389/fphar.2023.1091978.
136. Bialer M, Perucca E. From barbiturates to ganaxolone: The importance of chirality in drug development and in understanding the actions of old and new antiseizure medications. *Pharmacol Ther*. 2025 Apr;268:108808. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.108808. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39920975.
137. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.
138. Banca dati AIFA Epidyolex 100mg/ml soluzione orale distribuito in Italia da Jazz Healthcare Italy S.r.l., consultata il 16/09/2025.
139. Rissardo JP, Fornari Caprara AL. Cenobamate (YKP3089) and Drug-Resistant Epilepsy: A Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 28;59(8):1389. doi: 10.3390/medicina59081389. PMID: 37629678; PMCID: PMC10456719.
140. Brian Blankenship, MD – University of Missouri – Columbia: The First Documented Use of Cenobamate During Pregnancy and Lactation.
141. Błaszczuk B, Czuczwar SJ, Miziak B. Cenobamate, a New Promising Antiseizure Medication: Experimental and Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 3;25(23):13014. doi: 10.3390/ijms252313014. PMID: 39684724; PMCID: PMC11640885.
142. Nie T, Hoy SM. Cenobamate: A Review in Focal-Onset Seizures. *CNS Drugs*. 2025 Jul;39(7):707-719. doi: 10.1007/s40263-025-01178-4. Epub 2025 Apr 14. PMID: 40227505.
143. Banca dati AIFA Ontozry compresse rivestite con film; cenobamato: codice pratica EMEA/H/c/005377/II/0029 nostro protocollo 17/2025. Distribuito da Angelini Pharma S.p.a. consultata il 17/09.
144. Hoy SM. Ganaxolone: A Review in Epileptic Seizures Associated with Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder. *Paediatr Drugs*. 2025

- Jan;27(1):111-118. doi: 10.1007/s40272-024-00670-6. Epub 2025 Jan 10. PMID: 39792341.
145. Meng J, Yan Z, Tao X, Wang W, Wang F, Xue T, Liu Y, Wang Z. The efficacy and safety of ganaxolone for the treatment of refractory epilepsy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Epilepsia Open*. 2023 Mar;8(1):90-99. doi: 10.1002/epi4.12669. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36333279; PMCID: PMC9978077.
 146. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2023). Determinazione 119/2023: Classificazione ai fini della rimborsabilità e della fornitura del medicinale per uso umano «Ztalmy» (ganaxolone). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 47 del 24 febbraio 2023*. Retrieved from <https://www.gazzettaufficiale.it>
 147. Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). (2022). Ztalmy (ganaxolone) – EPAR summary for the public. European Medicines Agency.
 148. Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, Perucca E, Perucca P, Tomson T, White HS. Progress report on new medications for seizures and epilepsy: A summary of the 17th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVII). I. Drugs in preclinical and early clinical development. *Epilepsia*. 2024 Oct;65(10):2831-2857. doi: 10.1111/epi.18056. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39008349.