

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



DIPARTIMENTO DI MEDICINA CHIRURGIA E ODONTOIATRIA

“Scuola Medica Salernitana”

Corso di Dottorato in

***MEDICINA TRASLAZIONALE DELLO SVILUPPO E
DELL’INVECCHIAMENTO ATTIVO – XXXV CICLO***

Tesi di Dottorato

***Epilessia in età evolutiva: funzioni cognitive, sintomi emotivo-
comportamentali e tollerabilità dei farmaci anticrisi.***

Coordinatore:

Ch.mo Prof.

Palmiero Monteleone

Candidata: Dott.ssa

Grazia Maria Giovanna Pastorino

Tutor:

Matr. 8800900050

Ch.mo Prof.

Giangennaro Coppola

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE (pag. 3)

CAPITOLO 1: Le epilessie in età evolutiva (pag.5)

- 1.1. Le manifestazioni parossistiche epilettiche
- 1.2. La nuova classificazione delle epilessie. ILAE 2017
- 1.3. Stato di male epilettico
- 1.4. Comorbidità nel paziente epilettico

CAPITOLO 2: La farmacoterapia delle epilessie (pag.16)

- 2.1 Principi generali di terapia delle epilessie
- 2.2 I farmaci anti-crisi (ASM)

CAPITOLO 3: Alterazioni delle abilità cognitive, adattive ed emotivo-comportamentali nel bambino con epilessia (pag.24)

- 3.1 La disabilità intellettiva
- 3.2 La valutazione neuropsicologica nella clinica di neuropsichiatria infantile.
- 3.3 Le alterazioni delle funzioni cognitive, adattive ed emotivo-comportamentali nel paziente epilettico

CAPITOLO 4: La Social Cognition nel paziente epilettico (pag.44)

- 4.1 La social cognition
- 4.2 Riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali
- 4.3 Teoria della mente
- 4.4 Social Cognition nell'epilessia

CAPITOLO 5: Valutazione delle funzioni cognitive, dei sintomi emotivo-comportamentali e della tollerabilità dei farmaci anticrisi nei pazienti con epilessia in età evolutiva: la nostra esperienza (pag.52)

- 5.1 Risultati
- 5.2 Discussione
- 5.3 Conclusioni

BIBLIOGRAFIA (pag.97)

INTRODUZIONE

Lo scopo di questo elaborato è descrivere le caratteristiche del profilo cognitivo ed emotivo/comportamentale dei soggetti con epilessia in età evolutiva nonché il diverso profilo di tollerabilità dei farmaci anticrisi, nell'ottica di un percorso di gestione e presa in carico globale del paziente.

Considerata la complessità dei differenti quadri clinici, l'ampio ventaglio di trattamenti disponibili (farmacologici e non), la contemporanea presenza di altre comorbidità e le continue scoperte nell'ambito della ricerca, la gestione di un paziente epilettico in età evolutiva, rappresenta, infatti, un'importante sfida per il clinico, sia in termini puramente diagnostici che soprattutto prognostici.

La presa in carico del bambino con epilessia dovrebbe comprendere una rete di servizi grazie ai quali garantire interventi di prevenzione, follow-up cadenzati nel tempo e continuità assistenziale socio-sanitaria tra le varie strutture presenti sul territorio, al fine dell'elaborazione di un programma individuale, volto alla gestione della patologia, delle comorbidità e delle necessità legate all'inserimento scolastico e alle attività di riabilitazione. Tale percorso, inoltre, dovrebbe consentire anche di sviluppare iniziative o interventi volti a supportare la vita individuale del paziente e della sua famiglia, sia dal punto di vista emotivo-relazionale, sia orientati a fornire una migliore conoscenza della patologia e una corretta gestione nella vita quotidiana.

Il presente lavoro si propone di fornire informazioni sulle caratteristiche del profilo cognitivo ed emotivo/comportamentale dei bambini e degli adolescenti con epilessia e sul diverso profilo di tollerabilità dei farmaci anticrisi, sulla base di diversi studi osservazionali condotti negli ultimi anni presso l'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'A.O.U San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno. Sulla base della nostra pratica clinica è stato possibile effettuare diversi studi che si sono focalizzati sulla comprensione delle comorbidità che il paziente epilettico può presentare nell'ottica di una maggiore comprensione e una migliore gestione globale della patologia. Nell'ambito dei diversi studi sono state prese in considerazione le varie forme di epilessia, le varie comorbidità e i vari trattamenti intrapresi, al fine di avere una valutazione globale del piccolo paziente. In tutti gli studi considerati sono stati somministrati test standardizzati e validati a livello internazionale per indagare gli aspetti cognitivi ed emotivo-comportamentali che l'epilessia porta con sé. Infine, in tali

studi è stata posta particolare attenzione alla valutazione dell'effetto dei diversi farmaci anticrisi sugli aspetti cognitivi ed emotivo comportamentali dei pazienti tramite follow-up cadenzati nel tempo. La scelta del farmaco anticrisi, infatti, rappresenta un importante momento per il clinico, in quanto incide fortemente sull'economia globale del paziente, non soltanto in termini di riduzione della frequenza delle crisi, ma anche e soprattutto sull'aspetto della tollerabilità. Ciò è essenziale per assicurare una miglior qualità di vita possibile per il paziente e la sua famiglia ed elaborare un intervento terapeutico mirato.

CAPITOLO 1: LE EPILESSIE IN ETA' EVOLUTIVA

1.1 Le manifestazioni parossistiche epilettiche

Le manifestazioni parossistiche epilettiche hanno un ruolo importante nella morbidità infantile per la loro incidenza: si stima, infatti, che l'epilessia sia la più frequente delle condizioni neuropsichiatriche croniche dopo la Disabilità Intellettiva. Essa esordisce nell'infanzia e nell'adolescenza nell'80% dei casi, con conseguenze psicologiche e sociali spesso devastanti, in relazione alla fisiologica instabilità dell'attività cerebrale, legata all'im maturità [1].

La prevalenza delle epilessie nei paesi industriali è dell'1%, mentre l'incidenza annuale è di circa lo 0,5%; tali stime sono maggiori nei paesi in via di sviluppo, dove la prevalenza è del 15-20%, in relazione ad una più carente assistenza pre-perinatale. In Italia, si stima che circa 500.000 persone siano colpite da tale malattia, con un'incidenza 25.000 nuovi casi all'anno. La massima incidenza si ha nel primo anno di vita; si stima che circa 10,5 milioni di soggetti sotto i 15 anni siano affetti da epilessia, raggiungendo circa un quarto della popolazione totale con epilessia [2].

L'epilessia (dal greco epi-lambanein, "essere preso, colto di sorpresa" [3]) è una condizione neurologica caratterizzata da ricorrenti manifestazioni dette "crisi epilettiche" [4,5]. La definizione concettuale di "crisi epilettica" o "epilessia" formulata dalla Task Force della International League Against Epilepsy (ILAE) è la seguente: "una crisi epilettica consiste nell'occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti a una attività neuronale anomala, eccessiva o sincronizzata a livello cerebrale. L'epilessia è un disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e da conseguenze cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione." [6].

Sempre la task force incaricata dall'ILAE ci ha fornito anche una definizione maggiormente operativa utile per scopi diagnostici: "L'epilessia è una malattia neurologica definita da una delle seguenti condizioni:

- Almeno due crisi non provocate (o riflesse) separate da > 24 ore
- Una crisi non provocata (o riflesse) e una probabilità di ulteriori crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno del 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni

- Diagnosi di una sindrome epilettica

L'epilessia è considerata risolta nei soggetti che avevano una sindrome epilettica età-dipendente ma che hanno poi superato il limite di età applicabile o in quelli che sono rimasti liberi da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia anticrisi negli ultimi 5 anni'' [6].

La presenza di una singola crisi epilettica nella storia anamnestica del paziente non è sufficiente per fare diagnosi di epilessia. L'epilessia si definisce, infatti, come una condizione clinica in cui le crisi epilettiche sono ricorrenti o è presente un alto rischio di ricorrenza. Bisogna, però, ricordare che in età evolutiva sono frequenti crisi occasionali che non rientrano nell'ambito delle epilessie: basti pensare alle convulsioni febbrili o alle crisi in corso di condizioni ipoglicemiche, di traumi o di encefaliti. Da ricordare sono anche le crisi psicogene non epilettiche (pseudocrisi), caratterizzate da sintomi che simulano accessi epilettici in pazienti con disturbi psichiatrici, ma che non comportano una scarica elettrica anomala a livello cerebrale.

Considerando che, sul piano clinico, esistono molti tipi di crisi epilettiche che dipendono dalla sede epilettogena, dal numero di neuroni coinvolti e dal grado di maturazione cerebrale del soggetto, è più corretto parlare di sindromi epilettiche. Quest'ultime si distinguono in base all'eziologia, all'età di comparsa, alla semeiologia critica, alla frequenza e gravità delle crisi e alle indicazioni terapeutiche [1].

Dal punto di vista eziologico, le epilessie sono classificate come:

- Idiopatiche (su base familiare, genetica): più frequentemente ad ereditarietà poligenica, ma non si esclude anche una trasmissione monogenica dominante.
- Criptogeniche (causa non nota, verosimilmente una causa lesionale non dimostrabile con le indagini strumentali)
- Lesionali o sintomatiche (dovute a cause prenatali, perinatali o postnatali note).

Fattori genetici e fattori lesionali, dunque, agiscono sul neurone alterandone la soglia di eccitabilità, per cui si realizza una rapida ed intensa depolarizzazione delle membrane cellulari, che verrà espressa elettricamente da potenziali ipersincroni ("attivazione ipersincrona"). I possibili meccanismi responsabili sono modificazioni intrinseche delle proprietà neuronali, quali aumentata trasmissione eccitatoria per eccesso di neurotrasmettitori eccitatori come il glutammato o l'aspartato, deficit dei meccanismi

inibitori (GABA o glicina) o abnorme connettività fra i neuroni stessi. Il correlato EEG dell'attività della popolazione neuronale coinvolta consiste in un potenziale di aspetto puntuto (la cosiddetta punta o in termine anglosassone spike). Essa viene solitamente seguita da un potenziale lento (onda lenta o slow wave), espressione dei meccanismi inibitori messi in moto dalla scarica parossistica. Una volta avviata, la scarica parossistica investe infatti anche circuiti inibitori, e questo spiega l'autolimitazione della crisi e la coesistenza, nel corso della crisi, di eventi clinico-EEG di natura positiva come le mioclonie e i potenziali puntuti accanto a eventi negativi come l'improvvisa decontrazione muscolare del mioclono negativo, il disturbo di coscienza e le onde lente dell'EEG [1,7].

A partire dal focolaio epilettogeno, la scarica epilettica tende a diffondersi ad altre aree cerebrali attraverso circuiti prestabiliti e mediante due modalità principali:

- La scarica origina dalle strutture reticolari, talamiche e ipotalamo-mesencefalo-romboencefaliche. In questo caso, si parla di crisi primitivamente generalizzate.
- La scarica origina dalla corteccia cerebrale e va a diffondersi o verso aree corticali specifiche, più o meno ampie, o interessare strutture profonde, quali ipotalamo, formazione reticolare, amigdala e ippocampo. Nel primo caso, si parlerà di crisi focali; nel secondo caso, si parlerà di crisi secondariamente generalizzata.

1.2 La nuova classificazione delle epilessie. ILAE 2017

Nel 2017, la Lega Internazionale contro l'Epilessia (International League Against Epilepsy, ILAE) ha aggiornato e revisionato la precedente classificazione del 1989 delle epilessie, alla luce dell'aumento delle conoscenze nella comprensione delle stesse e dei meccanismi sottostanti, a seguito dei progressi scientifici, che si sono verificati negli ultimi decenni [9].

La classificazione dell'epilessia è lo strumento clinico chiave nella valutazione di un individuo che si presenta con le crisi. Essa influenza ogni consultazione clinica, ma il suo ruolo si estende ben oltre il contesto clinico e coinvolge la ricerca clinica e di base e lo sviluppo di nuove terapie anticrisi e per favorire la comunicazione in tutto il mondo.

La classificazione ha molti scopi: fornire una struttura per comprendere il tipo di crisi che sono presenti, quali altri tipi di crisi si potrebbero verificare nello stesso soggetto, i

possibili fattori scatenanti le crisi e spesso la loro prognosi. La classificazione fornisce anche informazioni sul rischio di comorbidità: difficoltà di apprendimento, disabilità intellettiva, sintomi neuropsichiatrici come i disturbi dello spettro autistico e il rischio di mortalità come la morte improvvisa nell'epilessia (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP). Inoltre, la classificazione spesso guida la scelta della terapia anticrisi, fornendo uno strumento utile per il progresso nello sviluppo di trattamenti innovativi, siano esse terapie farmacologiche o dietetiche, approcci chirurgici o sviluppo di dispositivi medicali.

La nuova Classificazione delle Epilessie è una classificazione strutturata su livelli multipli, per permettere di classificare l'epilessia in situazioni cliniche diverse. Il primo passo, preliminare alla classificazione del tipo di epilessia, è definire se l'evento è una crisi epilettica o un fenomeno di altra natura: sincope convulsiva, parasonnia, disturbo del movimento o altro evento non epilettico [8,9].

Tipo di crisi. Il primo livello nel processo di classificazione è volto ad individuare il tipo di crisi. Sulla base delle caratteristiche di esordio, le crisi vengono classificate in focali, generalizzate e ad esordio sconosciuto. In alcune situazioni, in mancanza di EEG, video e studi di neuroimmagini, la classificazione basata sul Tipo di Crisi è il livello più elevato possibile per la diagnosi. In altri casi, le informazioni possono non essere sufficienti per una diagnosi di un livello più elevato, come accade per esempio quando un paziente ha avuto una singola crisi.

Tipo di epilessia. Il secondo livello di diagnosi individua le ben definite Epilessie Generalizzate e Focali, a cui vengono aggiunte due nuove categorie: "Epilessia Combinata Generalizzata e Focale" ed "Epilessia di Tipo Sconosciuto".

In caso di diagnosi di Epilessia Generalizzata, l'EEG del paziente mostra tipicamente anomalie di punta-onda generalizzate. I soggetti con epilessie generalizzate possono avere vari tipi di crisi, tra cui assenze, crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico-cloniche (GCTS). La diagnosi di epilessia generalizzata si basa sulle caratteristiche cliniche, supportate dalla presenza delle tipiche scariche intercritiche all'EEG.

Le Epilessie Focali comprendono crisi focali o multifocali, così come crisi che interessano un emisfero. Anche in questo caso, si possono riconoscere vari tipi di crisi, tra le quali crisi focali con o senza compromissione della coscienza, crisi focali motorie

e non motorie, e crisi focali che evolvono in crisi tonico-cloniche bilaterali. L'EEG intercritico mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali, ma la diagnosi deve basarsi su criteri clinici ed essere supportata dai risultati dell'EEG.

La nuova categoria nosografica di Epilessia Combinata Generalizzata e Focale accoglie pazienti che presentano sia crisi focali che crisi generalizzate. Anche in questo caso, la diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, supportata dai reperti EEG. L'EEG intercritico può mostrare sia anomalie epilettiformi focali che anomalie generalizzate; tuttavia, l'attività epilettiforme non è indispensabile per formulare la diagnosi. Esempi di condizioni in cui si verificano entrambi i tipi di crisi sono la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut.

Il termine “Epilessia di Tipo Sconosciuto” è usato per descrivere pazienti che hanno un'epilessia ma il clinico non è in grado di definire se il Tipo di Epilessia è focale o generalizzato per mancanza di sufficienti informazioni, quali mancanza di tracciato EEG o tracciato non informativo. In questo caso, non conoscendo l'esordio delle crisi, non sarà possibile descrivere né gli eventuali tipi di crisi né il tipo di epilessia.

Sindrome epilettica. Il terzo livello è la diagnosi di Sindrome Epilettica, condizione data dall'associazione di specifiche caratteristiche che comprendono tipi di crisi e di reperti dell'EEG e delle neuroimmagini. Spesso le sindromi hanno caratteristiche età-dipendenti: età di esordio ed eventualmente di remissione, fattori scatenanti le crisi, le variazioni circadiane e talora la prognosi. Essa può anche essere connotata da comorbidità specifiche, quali la presenza di disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici, nonché peculiari caratteristiche EEG e di neuroimmagine. La definizione di una sindrome può anche comportare implicazioni eziologiche, prognostiche e di trattamento. Esistono molte sindromi ben riconosciute, come l'Epilessia con Assenze dell'Infanzia, la sindrome di West e la sindrome di Dravet.

All'interno delle Epilessie Generalizzate il sottogruppo comune e ben noto è rappresentato dalle Epilessie Generalizzate Idiopatiche (EGI). Le EGI comprendono quattro sindromi epilettiche ben riconosciute: Epilessia con Assenze dell'Infanzia, Epilessia con Assenze Giovanili, Epilessia Mioclonica Giovanile ed Epilessia Generalizzata con sole Crisi Generalizzate Tonico-Cloniche.

Esistono diverse epilessie focali auto-limitantisi, che tipicamente iniziano nell'infanzia. La più comune è l'epilessia auto-limitantesi con punte centro-temporali,

precedentemente denominata “epilessia benigna con punte centro-temporali”. Altre epilessie incluse in questo gruppo sono le epilessie occipitali auto-limitantisi dell'infanzia, con la forma ad esordio precoce descritta da Panayiotopoulos e quella a esordio tardivo descritta da Gastaut. Sono state descritte altre forme di epilessia auto-limitantisi del lobo frontale, del lobo temporale e del lobo parietale con possibile esordio nell'adolescenza e anche in età adulta.

La nuova classificazione include l'eziologia in ogni suo livello ed enfatizza la necessità di considerare tale aspetto a ogni passaggio diagnostico, poiché questo spesso può avere delle implicazioni significative per il trattamento. L'eziologia è suddivisa in sei sottogruppi: si distingue un'eziologia strutturale, genetica, infettiva, metabolica e immunitaria, nonché il gruppo sconosciuto.

Eziologia strutturale. La correlazione tra lo studio elettroclinico e la presenza di anomalie morfologiche visibili al neuroimaging sostiene che tali reperti siano la probabile causa delle crisi. Le eziologie strutturali comprendono cause acquisite come ictus, traumi e infezioni, o genetiche come molte malformazioni dello sviluppo corticale, quali la sclerosi ippocampale associata a crisi del lobo temporale mesiale. Altre associazioni ben note sono le crisi gelastiche con amartoma ipotalamico, la sindrome di Rasmussen, il quadro emiconvulsioni-emiplegia-epilessia. Il riconoscimento di queste associazioni è importante anche per prendere in considerazione la chirurgia per l'epilessia nel caso in cui la terapia medica non sia efficace.

Eziologia genetica. Il concetto di epilessia genetica si riferisce a una condizione in cui le crisi e l'epilessia sono il risultato diretto di una mutazione genetica nota o presunta. Le epilessie per le quali è stata ammessa un'eziologia genetica sono varie e, nella maggior parte dei casi, i geni sottostanti non sono ancora noti. L'ipotesi di un'eziologia genetica può basarsi su una storia familiare positiva per epilessia ed un'anamnesi personale con pregresse convulsioni febbrili. Ad esempio, nella sindrome dell'Epilessia Familiare Neonatale Benigna, la maggior parte delle famiglie presenta mutazioni di uno dei geni del canale del potassio, KCNQ2 o KCNQ3. Al contrario, nella sindrome dell'Epilessia Frontale Notturba Autosomica Dominante, la mutazione sottostante è attualmente nota solo in piccola percentuale di individui. Un'eziologia genetica può essere suggerita anche dalla ricerca clinica in popolazioni con

la stessa sindrome come l'Epilessia con Assenze dell'Infanzia o l'Epilessia Mioclonica Giovanile, nelle quali le evidenze per una base genetica provengono dagli studi sui gemelli di Lennox negli anni '50 e dagli studi di aggregazione familiare. In un numero crescente di pazienti vengono riconosciute anomalie genetiche che causano sia epilessie gravi che lievi. Gli studi di genetica molecolare hanno portato all'identificazione di mutazioni causative in un ampio numero di geni-epilessia, più frequentemente mutazioni de novo, che interessano il 30-50% dei bambini con grave encefalopatia di sviluppo ed epilettica. L'esempio più noto è la sindrome di Dravet in cui oltre l'80% dei pazienti ha una variante patogena del gene SCN1A.

Eziologia infettiva. Il concetto di eziologia infettiva implica che le crisi siano il sintomo principale di un disturbo derivato direttamente da un'infezione nota. Il termine eziologia infettiva si riferisce a un paziente con epilessia, piuttosto che a un paziente con crisi che si verificano nel contesto di infezione acuta come la meningite o l'encefalite. Esempi comuni in specifiche regioni del mondo comprendono neurocisticercosi, tubercolosi, HIV, malaria cerebrale, panencefalite sclerosante subacuta, toxoplasmosi cerebrale e infezioni congenite come il virus Zika e il citomegalovirus. Un'eziologia infettiva può anche riferirsi allo sviluppo di una epilessia a seguito di una infezione, come accade per le crisi che seguono la fase acuta di una encefalite virale.

Eziologia metabolica. Una serie di disturbi metabolici è associata all'epilessia. Il concetto di epilessia metabolica è quello di un disturbo in cui le crisi sono un sintomo principale, che consegue direttamente a un disturbo metabolico noto o presunto. Le cause metaboliche si riferiscono a un difetto metabolico ben delineato con manifestazioni o alterazioni biochimiche sistemiche come porfiria, uremia, amminoacidopatie o crisi piridossino-dipendenti. In molti casi, i disturbi metabolici hanno una causa genetica. È probabile che la maggior parte delle epilessie metaboliche abbia una base genetica, ma alcune possono essere acquisite come il deficit cerebrale di folati. L'identificazione di specifiche cause metaboliche dell'epilessia è estremamente importante, dal momento che può portare all'impiego di terapie specifiche e alla potenziale prevenzione della compromissione intellettiva.

Eziologia autoimmune. Il concetto di un'epilessia autoimmune è quello di una situazione in cui le crisi sono il sintomo principale, che risulta direttamente da un disturbo immunitario. Recentemente è stata riconosciuta una gamma di epilessie immunitarie

con presentazioni caratteristiche sia negli adulti sia nei bambini. Un'eziologia autoimmune può essere presa in considerazione quando vi è evidenza di infiammazione del sistema nervoso centrale autoimmune-mediata. Esempi includono l'encefalite anti-NMDA (N-metil-D-aspartato) e l'encefalite anti-LGI1. Con l'emergere di queste entità, questo sottogruppo eziologico merita una categoria specifica, in particolare considerando le implicazioni del trattamento con immunoterapie mirate.

Eziologia sconosciuta. La causa dell'epilessia non è ancora nota. Rimangono molti pazienti con epilessia per i quali la causa non è nota. In questa categoria non è possibile fare una diagnosi specifica, che vada oltre la semiologia elettroclinica di base.

1.3 Stato di male epilettico

Si definisce “stato di male epilettico” (SE), un'emergenza neurologica che consiste in crisi che si ripetono per durate superiori a 30 minuti senza recupero fra un episodio e l'altro o in un'unica crisi di durata superiore a 30 minuti [7].

L'incidenza è di 40-60 casi all'anno per 100.000 abitanti. La mortalità globale è valutabile fra il 2,5% ed il 38%; i principali fattori di aggravamento sono l'età del paziente, il tipo di stato di male e la sua durata.

Lo stato di male epilettico rappresenta, in particolare, una delle emergenze neurologiche più comuni nei bambini, con una mortalità che oscilla dal 2 al 4%. I ricoveri per SE sono molto dispendiosi in termini di risorse, specialmente in SE refrattario e super-refrattario. Si stima, infatti, che la progressione verso lo stato epilettico refrattario (RSE) avvenga in circa il 40% dei casi. Nella maggior parte dei casi lo stato di male sopravviene per la sospensione improvvisa delle terapie anticrisi in soggetti con epilessia cronica, ma può complicare patologie neurologiche acute e croniche e malattie febbrili in soggetti senza preesistente epilessia. Esso può manifestarsi in varie forme cliniche. La condizione di maggiore gravità è lo stato di male convulsivo, in cui vi è la ricorrenza di manifestazioni motorie di tipo clonico o tonico-clonico; la ripetizione di convulsioni generalizzate è un'emergenza per la vita, poiché l'impegno cardiovascolare e respiratorio è molto intenso.

Le altre condizioni, denominate stati di male non convulsivi, possono configurarsi come stato di male di assenza; parziale complesso o parziale semplice, di cui l'esempio più noto è l'epilessia parziale continua di Kojewnicow, citata fra le crisi del lobo frontale.

La presenza di stato di male rende necessaria la monitorizzazione continua del paziente per valutare la funzione respiratoria e cardiocircolatoria, i principali parametri ematochimici e l'attività elettrica cerebrale (EEG). Il trattamento farmacologico di prima scelta è rappresentato dalla somministrazione delle benzodiazepine endovena che, essendo liposolubili, garantiscono una rapida ed efficace diffusione a livello cerebrale. Se lo stato di male persiste è necessario introdurre fenitoina endovena (con monitoraggio ECG e della pressione arteriosa); possibili alternative sono rappresentate dagli altri farmaci anticrisi disponibili in formulazioni iniettabili (valproato, levetiracetam e lacosamide). In caso di ulteriore insuccesso è necessario ricorrere alla infusione endovena di barbiturici e infine alla anestesia totale (con propofol, midazolam e infine tiopentale) e alla gestione del paziente in rianimazione.

1.4 Comorbidità nel paziente epilettico

L'epilessia è un'entità eterogenea con enormi variazioni nelle caratteristiche cliniche. I bambini e gli adolescenti con epilessia sperimentano un'ampia varietà di disturbi associati, psichiatrici e non psichiatrici, tra cui depressione [10, 11], ansia [12], psicosi [13, 14], disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) [15], tratti autistici [16], emicrania [17] e disturbi del sonno [18]. La presenza di una o più condizioni di comorbidità può complicare il controllo delle crisi. Inoltre, i disturbi del comportamento che si verificano nel bambino o nell'adolescente con epilessia possono differire considerevolmente nell'insorgenza e nel decorso da quelli che si verificano negli adulti con epilessia, rendendo tali disturbi difficili da riconoscere. Quindi, una componente chiave per ottimizzare la gestione, in particolare nei bambini e negli adolescenti che sembrano essere resistenti al trattamento, è l'identificazione e il trattamento delle condizioni di comorbidità. Già durante l'infanzia, al momento della diagnosi, i pazienti con epilessia presentano disturbi cognitivi e disturbi del comportamento [19], disturbi del linguaggio e dell'apprendimento [20].

Alcuni studi di letteratura hanno dimostrato la presenza di Disturbo di Deficit di Attenzione e Iperattività e di Disturbi di Ansia e di Depressione [19]. Studi di

neuroimaging dimostrano significative modificazioni nei network cerebrali che sottendono l'attenzione, come, ad esempio, una diminuita attività dell'insula della corteccia frontale mediale [21,22].

Deficit neurocognitivi ed epilessia. La sindrome di Landau-Kleffner, ad esempio, con l'afasia acquisita, e l'encefalopatia epilettica con punte-onda continue durante il sonno (CSWS), sono forse le sindromi più conosciute a cui si associa il deterioramento cognitivo [19,23]. L'epilessia mioclonica giovanile è stata associata a compromissione della programmazione dell'attività motoria e di altre funzioni tipiche del lobo frontale non coinvolgenti l'area verbale [24].

Apprendimento ed epilessia. Molti bambini mostrano difficoltà nell'acquisizione delle strategie fonologiche che sottendono l'apprendimento della lettura. Recenti studi effettuati sulle funzioni cerebrali hanno evidenziato anomalie nei meccanismi sottesi alle competenze fonologiche nei soggetti con dislessia [25]. Sebbene sia stato ampiamente dimostrato che bambini con epilessia possano manifestare difficoltà nella lettura [26], sembra che i pazienti con epilessia focale complessa, sia frontale che temporale, mostrino difficoltà nelle abilità fonologiche in misura maggiore di quelli con epilessia con crisi generalizzate [25].

Capacità attentive ed epilessia. Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività, o ADHD, è il più comune disordine in epoca prescolare e scolare, nei bambini con epilessia [27]. Esso ha un impatto negativo sulla loro qualità di vita e rappresenta un fattore di rischio significativo per il rendimento scolastico [28]. Recentemente è stata postulata una stretta associazione fra le due patologie. In realtà, i meccanismi che sottendono i deficit di attenzione sono ancora sconosciuti e sembrano essere differenti fra le epilessie generalizzate e quelle focali [29].

Sintomi internalizzanti ed epilessia. Alcuni studi effettuati sui bambini riportano disturbi dell'umore nel 12-26% di questi pazienti. In uno studio condotto da Ott e coll, nel 2001, in seguito alla somministrazione, a bambini e genitori, dell'Intervista diagnostica per la valutazione dei disturbi psicopatologici in bambini e adolescenti (K-SADS-PL), sono stati riportati disturbi dell'umore e, nello specifico, disturbi di ansia e depressivi, nel 12% di bambini con crisi focali complesse su un totale di 48 bambini e nel 18% di bambini con epilessia tipo assenza, su un totale di 40 bambini [30].

Psicosi ed epilessia. I pazienti con epilessia hanno un rischio di 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare disturbi di tipo psicotico, tale dato suggerirebbe un possibile ruolo della stessa epilessia, anche se stabilire un'associazione causale tra le due condizioni rimane ancora una questione controversa. Il termine Psicosi comprende un ampio spettro di disturbi psichici. Clinicamente, in accordo con la International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD-10) (World Health Organization, 1992) le psicosi sono caratterizzate dalla presenza di allucinazioni, illusioni, anomalie comportamentali, iperattività, ritardo psico-motorio e turbe della ideazione più o meno marcate [31].

Disturbi del sonno ed epilessia. I rapporti tra Epilessia, Sonno e Disturbi del Sonno sono molto complessi:

- il sonno e la sua deprivazione accentuano le scariche critiche interictali ed alcune forme di epilessia si manifestano esclusivamente in sonno;
- alcuni disturbi primari del sonno (come le apnee ostruttive) peggiorano l'epilessia;
- l'epilessia di per sé e/o il suo trattamento interferiscono con la struttura/efficienza del sonno e sono responsabili di eccessiva sonnolenza diurna;
- è necessario spesso porre diagnosi differenziale tra parasonnie e crisi epilettiche notturne.

CAPITOLO 2: LA FARMACOTERAPIA DELLE EPILESSIE

2.1 Principi generali di terapia delle epilessie

Terapia con farmaci anticrisi. Principio fondamentale per intraprendere una terapia con farmaci anticrisi è la diagnosi certa di epilessia formulata in base a due criteri:

- La presenza di crisi di sicura natura epilettica
- La tendenza delle crisi a ripetersi.

Essa entra in gioco quando non è possibile rimuovere le cause, quando le crisi proseguono nonostante la rimozione delle cause o quando le stesse non sono note. Obiettivo principale della terapia farmacologica è il controllo delle crisi, che si traduce in una riduzione della loro frequenza o una loro completa assenza (*seizure free*) [1]. L'iniziale trattamento farmacologico, specifico per la forma di epilessia da trattare, si basa sull'impiego di un solo farmaco (monoterapia), iniziando con basse dosi, al fine di evitare eventi avversi che potrebbero ridurre la compliance nei pazienti. La posologia va poi gradualmente aumentata, fino al raggiungimento della dose ottimale, di mantenimento, che potrà essere frazionata in più somministrazioni giornaliere. Si definisce range terapeutico, la concentrazione sierica del farmaco, a cui corrisponde il massimo effetto terapeutico con il minor numero di effetti indesiderati. Qualora un farmaco di prima linea risulti essere inefficace alla dose massima, si provvede alla sua sostituzione o all'inserimento di una nuova molecola (farmaco in *add-on*).

Medicina di precisione. Bisogna ricordare che circa il 20-30% delle epilessie sono farmacoresistenti, non rispondono cioè adeguatamente al trattamento; le crisi persistono e possono peggiorare in frequenza e gravità. Da qui la necessità di sviluppare nuovi farmaci che agiscano sui principali meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo della malattia. Questo approccio terapeutico personalizzato e basato sulla molecola è chiamato medicina di precisione. La medicina di precisione rappresenta una grande sfida perché la base eziologica dell'epilessia è complessa e non completamente compresa. Una mutazione genetica (*ad es.* SCN1A) può essere espressa in un ampio spettro di fenotipi clinici [32] e viceversa; la stessa condizione clinica può essere causata da meccanismi genetici differenti. Un esempio di medicina di precisione è rappresentato dall'utilizzo degli antagonisti del recettore NMDA (NMDAR), come la

memantina, nei disturbi epilettici legati alla mutazione del gene GRIN2A. In particolare, la mutazione missense GRIN2A (c.2434C>A; p.L812M) porta ad un aumento dell'attività del NMDAR e promuove l'attività epilettica. Sulla base di questi dati, la memantina è stata utilizzata come terapia aggiuntiva in un paziente di 9 anni con la mutazione GluN2A-L812M e una storia clinica di disabilità intellettiva e convulsioni intrattabili, ottenendo una riduzione della frequenza delle convulsioni e un miglioramento nella registrazione EEG [33]. L'uso della chinidina per il trattamento dell'epilessia correlata a KCNT1 rappresenta un altro caso di medicina di precisione. La chinidina inibisce *in vitro* l'attività dei canali KCNT1 [34], da qui l'ipotesi che questo farmaco possa rappresentare una terapia mirata per le epilessie correlate a mutazioni di KCNT1 [35]. Le mutazioni con guadagno di funzione nel gene del canale del potassio KCNT1 sono associate a vari disturbi epilettici, tra cui l'epilessia del lobo frontale notturna autosomica dominante (ADNFLE) e l'epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti (EIMFS) [36,37]. Milligan e colleghi hanno riportato l'uso di chinidina in due pazienti. Uno, portatore della mutazione Tyr796His, ha presentato gravi convulsioni notturne focali e secondariamente generalizzate e non ha ottenuto miglioramenti clinici dopo il trattamento. Il secondo paziente era un caso di EIMFS causato dalla mutazione Lys629Asn. In questo paziente, la terapia con chinidina ha portato a una riduzione dell'80% nella frequenza delle crisi [34].

Terapia genica. I recenti sviluppi nelle tecniche di sequenziamento di nuova generazione hanno portato all'identificazione di oltre 100 geni, che possono essere alla base dell'epilessia [38]. I geni coinvolti possono essere raggruppati in almeno 3 categorie: i) gene che influenza la regolazione di altri geni, ii) gene che influenza l'eccitabilità neuronale, iii) gene che influenza la trasmissione sinaptica [39]. Da queste evenienze, emerge come la terapia genica possa essere una valida alternativa per le forme di epilessia ad eziologia genetica, dal momento che essa ha l'obiettivo di modulare l'espressione genica alterata. Ad oggi, sono principalmente studi preclinici ad aver valutato la terapia genica sull'epilessia associata a disabilità intellettiva, riportando risultati promettenti [40]; sono necessari, però, ulteriori studi per valutare gli effetti collaterali descritti e per valutare il possibile uso della terapia genica in queste categorie di pazienti [41].

Terapia ormonale. Gli ormoni e l'epilessia sono legati da una complessa interazione [42]. Infatti, gli ormoni modulano l'eccitabilità neuronale determinando un effetto

anticonvulsivante o proconvulsivante [43,44]. D'altra parte, le convulsioni possono alterare il rilascio di ormoni ipotalamici e ipofisari [45]. Pertanto, vari ormoni o derivati, tra cui ACTH, corticosteroidi e ganaxolone (GNX), vengono utilizzati per il trattamento dell'epilessia. L'efficacia dell'ACTH negli spasmi infantili è stata segnalata per la prima volta nel 1958 [46]. Da allora, i corticosteroidi sono stati utilizzati per molti altri disturbi epilettici, tra cui LGS e la sindrome di Landau-Kleffner [47,48]. Il meccanismo anticrisi dell'ACTH non è completamente compreso. Probabilmente può ridurre l'eccitabilità neuronale sia inducendo il rilascio di steroidi che mediante un'azione diretta sui recettori della melanocortina [49]. Per il trattamento della sindrome di West, la FDA raccomanda una dose di ACTH di 150 UI/m²/giorno (suddivisa in due iniezioni intramuscolari giornaliere di 75 UI/m²) somministrata per un periodo di 2 settimane e gradualmente ridotta per evitare l'insufficienza surrenalica. Tuttavia, diversi studi hanno confrontato l'efficacia tra alte dosi e basse dosi di ACTH, senza mostrare differenze significative [50,51].

Dieta chetogenica. Ulteriore possibilità di trattamento, non farmacologico, nei pazienti con epilessia farmacoresistente, è l'introduzione della dieta chetogenica. Una dieta chetogenica (KD) è una dieta ricca di grassi e povera di carboidrati introdotta per la prima volta nel trattamento dell'epilessia negli anni '20 [52]. La KD classica prevede un rapporto chetogenico (grammi di grassi:carboidrati e proteine combinati) di 4:1, al fine di determinare uno stato di chetosi costante. La chetosi sistemica costringe il tessuto cerebrale a passare dal consumo di glucosio al consumo di corpi chetonici come substrati energetici. Questa modifica metabolica ha un marcato effetto anticrisi, come dimostrato nei modelli animali e nell'uomo [53,54]. Sono stati proposti numerosi meccanismi d'azione per spiegare l'effetto anticrisi della KD, tra cui l'aumento della sintesi del GABA, una diminuzione dei livelli di adenosina e norepinefrina, il potenziamento della funzione mitocondriale e la riduzione dello stress ossidativo [55]. Tuttavia, l'esatto meccanismo alla base della dieta chetogenica rimane ancora sconosciuto. La KD presenta alcune grosse difficoltà di applicazione che riguardano soprattutto la compliance e gli eventi avversi. Gli eventi avversi più comuni includono disturbi gastrointestinali, ritardi della crescita, ipercolesterolemia, calcoli renali e, in alcuni casi, gravi episodi di chetoacidosi [56]. Oltre alla classica KD, esistono regimi alternativi che includono una dieta che si basa sull'assunzione di trigliceridi a catena media (MCTD), la dieta Atkins modificata (MAD) e la dieta a basso indice glicemico

(LGIT) [57]. Mentre la KD classica consiste principalmente di trigliceridi a catena lunga (LCT), la dieta MCT prevede l'assunzione di grandi quantità di trigliceridi a catena media (MCT). Il vantaggio della MCT è legato alla maggiore produzione di corpi chetonici per chilocaloria di energia rispetto agli LCT. Pertanto, la dieta MCT richiede meno assunzione di grassi per raggiungere la chetosi. La MAD fornisce un rapporto chetogenico di circa 1:1-2:1, senza specificare quali tipi di carboidrati possono essere consumati [58,59]. Infine, LGIT è una dieta meno restrittiva che enfatizza sia la quantità totale che il tipo di carboidrati introdotti, consentendo solo quelli con un indice glicemico <50 [60]. La KD è il trattamento di scelta per la sindrome da deficit del trasportatore di glucosio di tipo 1 (GLUT1) (GLUT1-DS) [61], un disturbo neurometabolico caratterizzato da epilessia ad esordio precoce, microcefalia, atassia, ritardo dello sviluppo e compromissione cognitiva [62]. La KD ha dimostrato di essere efficace in altre epilessie infantili farmacoresistenti, inclusi gli spasmi infantili refrattari [62, 63] e la LGS [64,65].

Immunoterapia. L'infiammazione può avere un ruolo chiave nella patogenesi di alcune forme di epilessia e la stessa crisi può indurre il rilascio di mediatori proinfiammatori nel cervello [66]. Da qui il concetto di una terapia immunologica dell'epilessia, in cui la modulazione dell'infiammazione può tradursi in un effetto favorevole sul controllo delle crisi. La terapia immunologica trova un'importante applicazione nell'encefalite autoimmune, un disturbo neurologico mediato da un anticorpo diretto contro antigeni neuronali di superficie o intracellulari. Le crisi associate all'encefalite autoimmune sono spesso refrattarie ai farmaci anticrisi convenzionali, ma mostrano una buona risposta ai trattamenti immunomodulanti. Inoltre, la terapia immunologica ha determinato un miglioramento clinico ed elettroencefalografico anche nelle sindromi epilettiche frequentemente associate a disabilità intellettiva che non riconoscono un'eziologia primariamente autoimmune [67]. Le terapie immunologiche utilizzate principalmente nell'epilessia includono corticosteroidi, plasmateresi, immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) e farmaci biologici [68]. In particolare, i corticosteroidi orali ed endovenosi sono efficaci per il trattamento a breve termine della sindrome di West [69-70] e hanno mostrato risultati incoraggianti nella sindrome di Landau-Kleffner [71] e nell'epilessia correlata a PCDH19 [72]. L'IVIG è ampiamente utilizzato in un numero crescente di malattie. Arizumi *et al.* hanno riportato per la prima volta l'efficacia clinica delle IVIG nella sindrome di West [73]. Da allora, diversi studi hanno valutato l'uso di

IVIG in varie sindromi epilettiche infantili, tra cui LGS, sindrome di West, sindrome di Landau-Kleffner e le encefalopatie epilettiche dello sviluppo correlate a GRIN [74,75]. Tuttavia, è difficile stabilire la reale efficacia delle IVIG nell'epilessia a causa delle condizioni eterogenee dei pazienti trattati con IVIG e perché la maggior parte degli studi condotti manca di controlli. Tra i biologici, le principali evidenze riguardano rituximab etocilizumab. Rituximab ha dimostrato efficacia come trattamento di seconda linea nell'encefalite autoimmune, spesso in combinazione con steroidi ad alte dosi [76]. L'inibitore del recettore dell'interleuchina 6 (tocilizumab) è un'opzione terapeutica per l'encefalite autoimmune e lo stato epilettico refrattario di nuova insorgenza (NORSE) [77] refrattario al rituximab [78].

Chirurgia. Il fallimento terapeutico nell'epilessia, oltre a influenzare negativamente la morbilità e la mortalità, ha un impatto negativo sulle componenti neurofunzionali e psicosociali [79]. Il trattamento neurochirurgico rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica nell'epilessia farmaco-resistente. L'obiettivo primario della chirurgia è isolare il focolaio epilettogeno. I principali approcci chirurgici sono le resezioni, grazie alle quali viene rimossa la regione epilettogena e le sconnessioni, finalizzate a disconnettere l'area interessata dal restante parenchima corticale. Altri approcci palliativi sono la stimolazione del nervo vago (VNS), la disconnessione o la rimozione del corpo calloso (callosotomia), le transezioni subpiali multiple e la stimolazione cerebrale profonda (DBS) [80]. Le epilessie focali strutturali sono i candidati più probabili per la procedura di resezione. Infatti, è obbligatorio ricercare anomalie focali nell'epilessia farmaco-resistente per valutare l'indicazione al trattamento chirurgico. Il monitoraggio EEG intraoperatorio fornisce una delineazione più accurata del focus epilettogeno e della regione corticale circostante. Oltre ad essere supportata da dati di efficacia [81], la VNS è una tecnica che può essere condotta in ambito ambulatoriale. Mezjan *et al.* Hanno dimostrato in uno studio su 26 pazienti che la VNS è una tecnica ambulatoriale sicura e fattibile anche nei pazienti epilettici con disabilità intellettiva [82]. Infatti, comporta benefici non solo medici ma anche psicologici, migliorando la difficile gestione di questi pazienti e riducendo il disagio associato al ricovero. La rimozione del corpo calloso è risultata più efficace della VNS nelle crisi atoniche e nei drop attack [83]. In assenza di un focus epilettogeno, un altro approccio chirurgico da considerare è la DBS. Inizialmente applicata solo al nucleo anteriore del talamo [84], successivamente sono stati studiati altri bersagli, come il complesso centromediano-parafascicolare e

l'ippocampo [85]. Inoltre, ci sono prove che la DBS può anche portare a un miglioramento della funzione esecutiva, della depressione, dell'ansia, dell'attenzione e dell'umore [86]. Tuttavia, i meccanismi alla base di questo miglioramento rimangono sconosciuti. In conclusione, in particolare nelle epilessie associate all'ID in cui uno scarso controllo delle crisi può portare ad un peggioramento del livello cognitivo, una tempestiva valutazione chirurgica potrebbe giovare in caso di farmacoresistenza.

2.2 I farmaci anti-crisi (ASM)

Storicamente, i farmaci usati nel trattamento dell'epilessia sono stati indicati con una varietà di termini, come "antiepilettico" o "anticonvulsivante". La terminologia è importante, perché l'uso di termini che non riflettono accuratamente l'azione di trattamenti specifici può comportare incomprensioni dei loro effetti e un uso improprio.

Un recente documento dell'ILAE ha utilizzato l'approccio Delphi per sviluppare raccomandazioni sulla terminologia da applicare agli agenti farmacologici attualmente approvati per il trattamento dei disturbi epilettici [87]. C'è stato consenso tra i massimi esperti, sul fatto che questi farmaci dovessero essere denominati collettivamente come "farmaci anti-crisi" (*ASM, antiseizures medications*). Questo termine riflette accuratamente il loro effetto principalmente sintomatico contro le convulsioni e riduce la possibilità che gli operatori sanitari, i pazienti o i loro caregiver abbiano aspettative indebite o una comprensione errata della reale azione di questi farmaci. Il termine "anticrisi" per descrivere questi agenti non esclude la possibilità di effetti benefici sul decorso della malattia e sulle comorbidità derivanti dagli effetti a valle delle convulsioni, qualora tali effetti possano essere spiegati unicamente dalla soppressione dell'attività convulsiva.

Di seguito, verranno brevemente illustrati i farmaci anti-crisi utilizzati nei nostri studi:

Levetiracetam. Indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio focale con o senza generalizzazione secondaria in adulti e adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi. E' indicato quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio focale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia; nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Mioclonica Giovanile; nel trattamento delle crisi tonico-cloniche

generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire dai 12 anni di età con Epilessia Generalizzata Idiopatica.

La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. Tale dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane, sulla base della risposta clinica. Tra gli effetti collaterali descritti, vi sono sonnolenza, astenia, vertigini ed irritabilità.

Acido Valproico. Farmaco comunemente utilizzato in tutti i tipi di epilessia, inclusi gli spasmi infantili e nel trattamento di sindromi specifiche come West o Lennox-Gastaut. Può essere utilizzato anche come stabilizzante dell'umore. Una nota dell'EMA ha suggerito che la terapia con Acido Valproico è sconsigliata, se clinicamente possibile, in donne in età fertile e in gravidanza per l'associato rischio malformativo e di anomalie dello sviluppo neuro-comportamentale. Studi su ampi campioni di donne che hanno assunto Acido Valproico nei primi tre mesi di gravidanza segnalano malformazioni congenite in una proporzione variabile tra il 6 e il 18% dei nati esposti; il rischio malformativo è dose (>700-1000 mg/die) e tempo dipendente. La posologia ottimale deve essere determinata essenzialmente dalla risposta clinica. La dose iniziale è di 10-15mg/kg in 1 o 2 somministrazioni giornaliere da aumentare di 5-10 mg/kg ogni 4-7 giorni. La dose di mantenimento è di 25-30mg/kg fino ad un massimo di 60 mg/kg somministrati in due dosi giornaliere. Tra gli effetti collaterali maggiormente descritti, vi sono disturbi gastrointestinali.

Etosuccimide. Indicato nell'epilessia tipo assenze dell'infanzia, nelle assenze tipiche ed atipiche e nelle crisi miocloniche. Non ha limiti di età e può essere utilizzato sia in monoterapia che come farmaco add-on. La dose iniziale è di 10-20 mg/Kg/die in 1 o 2 somministrazioni, da aumentare, se necessario, ogni 4-7 giorni. La dose di mantenimento è di 20-25 mg/Kg/die in 1 o 2 somministrazioni. Gli effetti collaterali più frequenti sono disturbi gastrointestinali, letargia, cefalea, segni extrapiramidali, reazioni immunologiche ed ematologiche.

Oxcarbazepina. Indicata nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria in crisi tonico-cloniche. Può essere assunta dai bambini con età superiore o uguale ai 6 anni, con un dosaggio iniziale di 8-10 mg/kg, da somministrare in due dosi separate. Dopodiché, si può gradualmente aumentare, fino al raggiungimento della dose

di mantenimento ideale che, generalmente, si aggira intorno ai 30 mg/kg di peso corporeo al dì. Ai dosaggi consigliati, le reazioni avverse sono modeste; solitamente si presentano: nausea, astenia, vertigini, cefalea, tremori, disturbi del sonno.

Carbamazepina. Indicata nel trattamento di epilessie focali con o senza secondaria generalizzazione a crisi tonico-clonica e crisi gelastiche. Controindicata nelle assenze e nelle epilessie miocloniche. Può essere utilizzata in monoterapia che come farmaco in add-on, senza limiti di età. La dose iniziale è di 20-60 mg/die nei bambini fino a 4 anni; nei bambini che hanno un'età maggiore di 4 anni, la dose iniziale è di 100 mg/die, da raddoppiare, se necessario, settimanalmente. La dose di mantenimento è max 35 mg/kg/die nei pazienti di età fino ai 6 anni; dai 6 ai 15 anni, la dose massima di mantenimento è di 1000 mg/die; con un'età superiore ai 15 anni, la dose massima è di 1200 mg/die. Si tratta di un farmaco molto ben tollerato, con rari effetti avversi, quali rash cutaneo e segni cerebellari.

Perampanel. Indicato come trattamento aggiuntivo nelle forme focali con o senza generalizzazione, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età con epilessia; viene utilizzato anche come trattamento primario nelle GTCS, in adulti e adolescenti dai 12 anni di età. La dose iniziale è di 2 mg/die, da incrementare, se necessario, di ulteriori 2 mg/die ogni due settimane, fino ad una dose di mantenimento di 4-8 mg/die. Gli effetti collaterali più frequenti sono vertigini, sonnolenza, nausea, irritabilità e cefalea.

Rufinamide. Indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 4 anni. La dose dipende dall'età e dal peso del paziente nonché dall'eventuale assunzione concomitante di valproato. Il trattamento inizia di norma con una dose giornaliera di 200 o 400 mg, che viene poi modificata in base alla risposta del paziente. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state in generale cefalea, capogiri, affaticamento e sonnolenza.

CAPITOLO 3: ALTERAZIONI DELLE ABILITA' COGNITIVE, ADATTIVE ED EMOTIVO-COMPORTAMENTALI NEL BAMBINO EPILETTICO

3.1 La Disabilità Intellettiva

Sotto la denominazione di “Disabilità Intellettiva” (DI) vengono indicati quadri clinici con diversa eziologia, che sono caratterizzati da significative limitazioni che investono sia il funzionamento intellettivo che il comportamento adattivo, con compromissione delle abilità che solitamente si manifestano durante il periodo evolutivo (capacità cognitive, linguistiche, motorie, sociali) [88, 89].

La disabilità intellettiva ha una prevalenza complessiva nella popolazione generale di circa l'1% e i tassi di prevalenza variano in base all'età. La prevalenza per la disabilità intellettiva grave è di circa 6 per 1.000. Secondo stime effettuate in diverse ricerche, la frequenza è valutata dal 2% al 5% della popolazione generale. Nel complesso, i maschi hanno maggiori probabilità rispetto alle femmine di essere diagnosticati con forme di disabilità intellettiva sia lievi (rapporto medio maschio-femmina 1,6: 1) che gravi (rapporto medio maschio-femmina 1,2:1). Tuttavia, i rapporti di genere variano ampiamente negli studi riportati. I fattori genetici legati al sesso e la vulnerabilità maschile possono tener conto di alcune delle differenze di genere [89].

La disabilità intellettiva è una condizione eterogenea dal punto di vista clinico: ci potrebbero essere difficoltà associate al giudizio sociale o alla valutazione del rischio, difficoltà nell'autogestione del comportamento, delle emozioni o delle relazioni interpersonali o difficoltà negli ambienti scolastici o lavorativi. La mancanza di capacità comunicative può predisporre a comportamenti dirompenti e aggressivi, mentre la mancanza di consapevolezza del rischio può comportare sfruttamento da parte degli altri.

L'insorgenza della disabilità intellettiva si rende manifesta nel periodo evolutivo, prima dei 18 anni. La storia naturale della disabilità intellettiva permette di rilevare che le difficoltà del bambino iniziano molto precocemente. Nel primo anno di vita, infatti, sono spesso registrati ritardi nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio; nel secondo-terzo anno, un ritardo del linguaggio; nel terzo-quarto anno, un ritardo nell'acquisizione di adeguati comportamenti di interazione sociale; negli anni scolastici, le difficoltà di apprendimento.

L'età e le caratteristiche di esordio dipendono dall'eziologia e dalla gravità della disabilità intellettiva. La DI è dovuta a cause molto diverse tra loro. Infatti, qualsiasi insulto capace di incidere sul sistema nervoso centrale in via di sviluppo è in grado di alterare la trama morfo-funzionale, dalla cui integrità dipende il normale funzionamento intellettivo. Generalmente, i fattori eziologici vengono suddivisi in due grandi categorie, i fattori genetici e i fattori acquisiti. Tra i primi, si annoverano tutte le anomalie che sono presenti nel corredo genomico del prodotto di concepimento, che incidono direttamente o indirettamente sullo sviluppo del sistema nervoso centrale. Rientrano in tale categoria le alterazioni geniche che comporteranno ad es. malattie congenite del metabolismo o encefalopatie eredo-degenerative, e le alterazioni cromosomiche, che interessano la struttura o il numero dei cromosomi. Ne sono un esempio le alterazioni numeriche come la trisomia 21 (Sindrome di Down) o alterazioni strutturali come la sindrome dell'X-fragile o la sindrome di Prader-Willi, legata ad una delezione parziale del cromosoma 15 di origine paterna [89].

I fattori acquisiti vengono suddivisi in rapporto all'epoca durante cui agiscono sul sistema nervoso in:

- Fattori prenatali, in cui rientrano le infezioni acute materne (rosolia, toxoplasmosi, citomegalovirus), le malattie croniche materne (diabete, endocrinopatie) o situazioni carenziali
- Fattori perinatali, che intervengono tra la 27esima settimana di gravidanza e la prima settimana di vita. Sono condizioni patologiche legate al travaglio, al parto o all'immediato adattamento post-partum, che si traducono in situazioni di sofferenza fetali o neonatali acute.
- Fattori postnatali, rappresentati da noxae patogene che intervengono dopo la prima settimana di vita, tra cui infezioni, traumi, intossicazioni o disturbi metabolici.

In base al DSM-IV, si parla di *Ritardo Mentale* quando un paziente ha un funzionamento intellettivo generale significativamente al di sotto della media (quoziente d'intelligenza pari o inferiore a 70 punti, ottenuto con un test standardizzato somministrato individualmente) e concomitanti limitazioni nell'adattamento in due o più aree tra cui: comunicazione, cura della persona, vita in famiglia, attività sociali, capacità di usare le risorse della comunità, autodeterminazione, scuola, lavoro, tempo

libero, salute e sicurezza [90]. Possono essere specificati e identificati 4 diversi gradi di ritardo intellettivo:

- lieve (85% dei casi), QI da 50-55 a 70
- moderato (10%), QI da 35-40 a 50-55
- grave (3-4%), QI da 20-25 a 35-40
- gravissimo (1-2%), QI inferiore 20-25.

La quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) sostituisce il termine ritardo mentale con quello di *Disabilità Intellettiva*. I livelli di gravità non sono più definiti dallo score QI ma in base ai deficit cognitivi e adattivi presenti nei tre domini principali, concettuale, sociale e pratico [91].

I criteri diagnostici sono, pertanto, i seguenti:

- Criterio A. Deficit nelle funzioni intellettive, come ragionamento, problem solving, pianificazione, pensiero astratto, capacità di giudizio, apprendimento accademico e apprendimento dall'esperienza, confermati sia dalla valutazione clinica che dai test di intelligenza individualizzati e standardizzati.
- Criterio B. Deficit nel funzionamento adattivo che si traducono nel mancato raggiungimento degli standard di sviluppo e socioculturali per l'indipendenza personale e la responsabilità sociale. Senza un supporto continuo, i deficit adattivi limitano il funzionamento in una o più attività della vita quotidiana, come la comunicazione, la partecipazione sociale e la vita indipendente, in più ambienti, come casa, scuola, lavoro e comunità.
- Criterio C. Insorgenza dei deficit intellettivi e adattivi durante il periodo di sviluppo.

In accordo con quanto suggerito dal DSM-5, si possono individuare quattro livelli di gravità:

- Livello di gravità lieve
- Livello di gravità moderato
- Livello di gravità grave
- Livello di gravità estremo

La diagnosi di DI è basata sulla valutazione clinica e sull'utilizzo di test standardizzati e validati a livello internazionale che indagano le funzioni intellettive e adattive, individuandone le aree di forza o di debolezza.

In particolare, per il Criterio A, si valutano componenti cruciali come la comprensione verbale, memoria di lavoro, ragionamento percettivo, ragionamento quantitativo, pensiero astratto ed efficacia cognitiva. Gli individui con disabilità intellettiva hanno punteggi di circa due deviazioni standard o più al di sotto della media della popolazione, incluso un margine per l'errore di misurazione (generalmente +5 punti). Nei test con una deviazione standard di 15 e una media di 100, ciò comporta un punteggio di 65-75 (70 ± 5). Disturbi concomitanti che colpiscono la comunicazione, il linguaggio e/o le funzioni motorie possono alterare il punteggio.

I deficit nel funzionamento adattivo (Criterio B) si riferiscono a quanto bene una persona soddisfa gli standard comunitari di indipendenza personale e responsabilità sociale, rispetto ad altri di età e background socioculturale simili. Il funzionamento adattivo implica il ragionamento adattivo in tre domini: concettuale, sociale e pratico. Il dominio concettuale (accademico) coinvolge la competenza nella memoria, nel linguaggio, nella lettura, nella scrittura, nel ragionamento matematico, nell'acquisizione di conoscenze pratiche, nella risoluzione dei problemi e nel giudizio in situazioni nuove. Il dominio sociale implica la consapevolezza dei pensieri, dei sentimenti e delle esperienze degli altri; empatia; abilità comunicative interpersonali; abilità di amicizia; e il giudizio sociale. Il dominio pratico coinvolge l'apprendimento e l'autogestione in tutti i contesti di vita, tra cui la cura personale, le responsabilità lavorative, la gestione del denaro, la ricreazione, l'autogestione del comportamento e l'organizzazione delle attività scolastiche e lavorative, tra gli altri.

La capacità intellettuale, l'educazione, la motivazione, la socializzazione, le caratteristiche della personalità, l'opportunità professionale, l'esperienza culturale e le condizioni mediche generali coesistenti o i disturbi mentali influenzano il funzionamento adattivo. Il criterio B è soddisfatto quando almeno uno dei tre domini è sufficientemente compromesso da richiedere un supporto continuo affinché la persona possa funzionare adeguatamente in uno o più contesti di vita a scuola, al lavoro, a casa o nella comunità [91].

3.2 La valutazione neuropsicologica nella clinica di neuropsichiatria infantile

La valutazione neuropsicologica in età evolutiva è un processo valutativo complesso, che prevede l'esame delle abilità cognitive, adattive ed emotive-comportamentali del bambino. Attraverso il colloquio con i genitori e il bambino e la somministrazione di test validati e standardizzati, permette di giungere ad una diagnosi neuropsicologica. Il percorso diagnostico, nella pratica clinica, spesso è gravato dalla presenza, oltre del disturbo principale, di un quadro di comorbidità, che necessita di un'attenta valutazione, al fine di poter al meglio decidere il percorso terapeutico. Spesso, pertanto, si rende necessario l'utilizzo di più prove e test da somministrare. L'utilizzo nella pratica clinica di prove e test rappresenta, dunque, un valido aiuto per effettuare valutazioni neuropsicologiche per una corretta descrizione del profilo cognitivo, emotivo-comportamentale e adattivo nei pazienti con patologie neuropsichiatriche nell'infanzia e nell'adolescenza. La scelta di eseguire questo o quel determinato test, in relazione alla problematica sottostante e all'età, consente non solo di poter formulare una diagnosi, in accordo con i criteri esposti nei sistemi di classificazione ICD-10 e DSM-5, ma anche di instaurare un adeguato percorso terapeutico, favorendo la scelta delle potenziali aree di trattamento, dei migliori strumenti compensativi e delle eventuali strategie dispensative in ambito scolastico. L'opportunità di poter indagare anche l'ambito scolastico e quello familiare, grazie a specifiche interviste rivolte esclusivamente agli insegnanti e ai genitori, permette di avere una visione globale del soggetto e del suo ambiente sociale, al fine di creare un adeguato supporto nel successivo percorso riabilitativo del soggetto stesso.

Di seguito, verranno descritti i test utilizzati presso la nostra struttura di NPI, distinti in relazione al dominio preso in esame.

a. Valutazione del livello cognitivo

- *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – III (WPPSI-3)*

Usata per ottenere una valutazione completa del funzionamento adattivo generale per soggetti di età compresa tra 2 anni e 6 mesi e 7 anni e 3 mesi. Consente di identificare soggetti con ritardi nello sviluppo cognitivo e/o con difficoltà di apprendimento e di pianificare gli obiettivi in programma di natura clinica e scolastica.

- *Wechsler intelligence Scale for children-4th (WISC-IV)*

È un test di intelligenza somministrato individualmente ai bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni e 11 mesi. Consente di ottenere una valutazione riguardo la comprensione verbale, il ragionamento percettivo, la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione, con la valutazione del QI globale, ricavato dalla somma dei risultati ottenuti dai 10 subtest.

- *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R)*

È uno strumento psicodiagnostico utile per la valutazione del livello intellettuale somministrato a soggetti dai sedici anni in poi. Consente il calcolo del quoziente intellettuale (Q.I. globale) e il calcolo del QI totale e QI performance attraverso la somministrazione standardizzata di 11 sub-reattivi.

- *Leiter-R (Leiter International Performance Scale-Revised)*

Completamente non verbale, la Leiter-R è un test per la misura del QI e dell'abilità cognitiva particolarmente adatto per bambini e adolescenti, da 2 a 20 anni, con ritardo cognitivo e con disturbi verbali. A differenza dei test tradizionali del QI, la Leiter-R pone l'accento su componenti fluide e non verbali del ragionamento ed è quindi meno soggetta a influenze linguistiche, culturali, sociale o educative; consiste in compiti sia percettivi che concettuali progettati per misurare aspetti di attenzione, cognizione e memoria. È composta da due batterie standardizzate: Visualizzazione e Ragionamento (VR), costituita di 10 subtest e Attenzione e Memoria (AM), costituita anch'essa di 10 subtest. Viene somministrata senza istruzioni vocali e non richiede risposte verbali; è, quindi, adatto a soggetti con ritardi cognitivi, perdita dell'udito, disturbi del linguaggio o autismo. I punteggi grezzi vengono convertiti in un punteggio del quoziente intellettuale totale (TIQ) ponderato per l'età (valore normale = 100 ± 15). Punteggi inferiori a 70 indicano compromissione cognitiva. I punteggi tra 71 e 85 indicano un funzionamento intellettuale borderline; punteggi superiori a 85 indicano un funzionamento normale.

- *Matrici progressive di Raven*

Misurano intelligenza non verbale durante tutto l'arco dello sviluppo intellettuale, dall'infanzia alla maturità. Costituiscono uno degli strumenti più utilizzati per la misurazione dell'intelligenza fluida e richiedono di completare una serie di figure con quella mancante, rispetto ad un modello presentato secondo un criterio di difficoltà

crescente. Si distinguono in Matrici Colorate (CPM) che vengono utilizzate per valutare l'intelligenza dei bambini dai 4 ai 9 anni e Matrici Standard (SPM) che sono le matrici progressive originali utilizzate per i soggetti adolescenti e adulti [94].

- *Intelligence and Development Scales (IDS)*

Offrendo, da un lato, una valutazione di aspetti rilevanti dello sviluppo cognitivo e, dall'altro, un profilo dettagliato dello sviluppo generale, le IDS possono essere utilizzate in tutti i casi in cui c'è necessità di condurre una valutazione di un soggetto in età evolutiva, sia che si sospetti una problematica specifica sia che si valuti l'ipotesi di un ritardo nello sviluppo. Si tratta di test di performance con utilizzo di oggetti e immagini con 19 subtest, rivolto ai bambini tra i 5 e i 11 anni.

b. Valutazione dello Sviluppo Globale nella Prima Infanzia

- *Griffiths Mental Development Scales 3 (GMDS-3)*

Permettono una valutazione dello sviluppo globale del bambino dalla nascita fino ai 6 anni di età. Composte da 5 scale (Basi dell'apprendimento; Linguaggio e comunicazione; Coordinazione oculo-manuale; Personale-sociale-evolutiva; Grosso-motoria), consentono di ottenere informazioni relativamente a ciascuna area dello sviluppo considerata e di tracciare un profilo di sviluppo in termini di punti di forza e di debolezza, comprendendo quanto il bambino sia in linea con lo sviluppo dei bambini della stessa età o se sia presente un ritardo in una o più aree.

- *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition (Bayley III)*

Sono una scala di somministrazione individuale per bambini da 16 giorni a 3 anni e mezzo di età che consente di identificare soggetti con ritardo dello sviluppo e che fornisce indicazioni per pianificare l'intervento. La scala, utilizzando materiale strutturato e semistrutturato, indaga 5 aree: cognitiva, del linguaggio, motoria, socioemozionale e del comportamento adattivo. È utile per individuare bambini con ritardo nello sviluppo, procedere dall'assessment all'intervento, individuando punti di forza e debolezza del bambino, ottenere informazioni dettagliate sulla funzionalità di bambini che ancora non parlano e fornire indicazioni per pianificare l'intervento.

c. Valutazione delle abilità Prassico-Costruttive

- *Beery-Buktenica Development Test of Visual-Motor Integration (VMI)*

Valuta il modo in cui i bambini e ragazzi di età compresa tra i 3 e i 18 anni integrano le loro abilità visive e motorie. Si tratta di un test “carta e matita”, in cui si richiede al soggetto di copiare una sequenza evolutiva di forme geometriche; in aggiunta è possibile somministrare prove supplementari, in grado di identificare deficit specifici nelle singole competenze (visive e/o motorie).

- *Test delle figure complesse di Rey-Osterrieth (RCFT)*

È un test percettivo-visivo, che permette di valutare in un soggetto di almeno 4 anni le competenze visuo-spaziali, la sua organizzazione percettiva e la memoria visiva e di lavoro. Ai soggetti viene fornita una matita e un foglio bianco e mostrata una figura caratterizzata dal fatto di essere priva di significato, graficamente facile da disegnare e dotata di una struttura complessa. Viene chiesto loro in un primo momento di ricopiarla (RCFT- Direct Copy) e, dopo 3 minuti, senza preavviso, viene chiesto di ridisegnare la figura solo a partire dal suo ricordo (RCFT-Immediate Recall). Non c'era limite di tempo fissato per l'esecuzione di tali disegni. Per la fase di codifica si utilizza una griglia di punteggio particolare: Elemento riprodotto correttamente e ben posto = 2 punti; Elemento riprodotto correttamente ma mal posto = 1 punto; Elemento deformato o incompleto ma ben posto = 1 punto; Elemento deformato o incompleto e mal posto = ½ punto; Elemento irriconoscibile o assente = 0 punti. Una volta valutati tutti e 18 gli elementi della figura vengono sommati i punteggi e confrontati con le tabelle di riferimento, che presentano media e deviazione standard per ogni fascia di età [93].

- *Abilità prassiche e della Coordinazione motoria seconda edizione (APCM-2)*

Tale protocollo consente di valutare gli aspetti dello sviluppo motorio e prassico sin dall'età dei 24 mesi aiutando il clinico ad orientarsi nell'interpretazione di una precisa ipotesi diagnostica distinguendo tra Disturbo della coordinazione motoria e disprassia. È composto da 6 protocolli, utilizzabili dai 2 agli 8 anni, suddivisi al loro interno in diverse fasce di età.

- *Movement Assessment Battery for Children-2 (Movement-ABC-2)*

È un test utilizzato per la valutazione dello sviluppo della coordinazione motoria in età evolutiva. Il test è stato progettato per: identificare le difficoltà motorie nei bambini di età compresa tra i 3 e i 16 anni, per l'esplorazione clinica e la pianificazione degli interventi, per la valutazione del programma e la ricerca (Henderson SE et al, 2007). Il test è costituito da 8 item raggruppate in 3 sezioni: destrezza, abilità dell'interazione con la palla ed equilibrio, differenziati a seconda dell'età del bambino esaminato.

d. Valutazione del livello adattivo

- *Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition (Vineland-II, VABS)*

Tali scale valutano le attività che l'individuo abitualmente svolge per rispondere alle attese di autonomia personale e responsabilità sociale proprie di persone di pari età e di pari contesto sociale. Vengono somministrate con un'intervista semi-strutturata e sono costituite da quattro scale: Comunicazione, Abilità del Vivere Quotidiano, Socializzazione e Abilità Motorie. La valutazione del comportamento adattivo è necessaria per la diagnosi del disturbo di disabilità intellettiva e, in accordo con il DSM-5, per la valutazione del livello di gravità del disturbo. I punteggi grezzi sono espressi come punteggi equivalenti all'età o come punteggi ponderati (deviazione QI) se confrontati con una popolazione di pazienti con disabilità cognitive (valore normale = 100 ± 15).

e. Diagnosi e valutazione dei Disturbi dello Spettro Dell'Autismo

- *Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition (ADOS-2)*

È una valutazione standardizzata e semistrutturata della comunicazione, dell'interazione sociale, del gioco e dell'uso immaginativo di materiali per individui con disturbi dello spettro autistico. Sono previsti 4 moduli organizzati in base alle capacità linguistiche e all'età del paziente.

- *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*

È una intervista rivolta ai genitori o agli educatori finalizzata ad ottenere una gamma completa di informazioni per la diagnosi di autismo. Si focalizza sull'osservazione sistematica e standardizzata di comportamenti che raramente vengono riscontrati in soggetti non clinici e principalmente sulle 3 aree di funzionamento: linguaggio e comunicazione; interazione sociale reciproca; comportamenti stereotipati ed interessi ristretti.

- *Childhood Autism Rating Scale, Second Edition (CARS 2)*

È una scala che identifica i soggetti con disturbo dello spettro autistico a partire dai 2 anni di età. Si basa sull'osservazione diretta del comportamento e dei parametri di frequenza, intensità, particolarità e durata che lo caratterizzano. È composta da 3 questionari predisposti per valutare soggetti nella norma, ed ad alto funzionamento e raccogliere informazioni aggiuntive dal genitore.

- *Psychoeducational Profile-third edition (PEP-3)*

Articolato in 13 subtest, di cui 10 di osservazione diretta e 3 derivati dal questionario per i genitori, è un test che valuta la disomogeneità di apprendimento, i punti di forza e di debolezza e le disabilità di sviluppo correlate in bambini con autismo e disturbi pervasivi dello sviluppo e bambini con difficoltà dello sviluppo difficilmente testabili (fascia di età dai 2 ai 12 anni). È formato dalla sezione Performance, che fornisce una valutazione dello sviluppo in specifiche aree funzionali e valuta i comportamenti associati all'autismo e ad altri disturbi pervasivi dello sviluppo e il Questionario per i genitori che raccoglie informazioni sul livello di sviluppo e sui problemi presentati.

- *Krug Asperger's Disorder Index (KADI)*

È uno strumento di screening costruito e strutturato per individuare un eventuale Disturbo di Asperger (o a escluderlo), e a distinguerlo da altre forme di Autismo ad alto funzionamento. Il KADI è adatto a tal scopo in soggetti di età compresa tra i 6 e i 21 anni. Il KADI è composto da 32 item che vengono somministrati individualmente a una persona che vive a stretto contatto con il soggetto (genitori, insegnanti, educatori, ecc.).

- *Social Responsiveness Scale (SRS)*

È un questionario composto da 65 items che valuta il comportamento sociale reciproco, la comunicazione e i comportamenti ripetitivi e stereotipati, caratteristici del disturbo dello spettro autistico dei bambini ed adolescenti di età tra i 4 e i 18 anni. Esso può essere compilato da un insegnante, da un genitore o un'altra persona che si prende cura del soggetto e che ha familiarità con il suo comportamento.

- *Social Communication Questionnaire (SCQ)*

È un questionario di 40 items a risposta dicotomica sì/no che aiuta a valutare le capacità comunicative, sociali e relazionali di bambini che possono essere autistici o avere disturbi dello spettro autistico.

f. Valutazione delle funzioni esecutive

- *Developmental Neuropsychology Assessment, Second Edition (NEPSY-II)*

Rappresenta il test standardizzato per la valutazione globale ed esaustiva espresso in chiave neuropsicologica, per i soggetti di età compresa tra i 3 ed i 16 anni. Comprende 33 item distinti in 6 diversi domini di sviluppo: attenzione e funzioni esecutive; linguaggio; memoria ed apprendimento; funzioni sensori-motorie; percezione sociale; ed elaborazione visuo-spaziale.

- *Epitrack Junior*

Si tratta di un tool neuropsicologico di screening delle funzioni esecutive particolarmente sensibile agli effetti dei farmaci e quindi indicato per il monitoraggio del trattamento in atto. Consiste in sei subtest (inibizione, velocità visuo-motoria, flessibilità mentale, pianificazione visuo-motoria, fluidità verbale e memoria di lavoro) che concorrono a determinare un punteggio totale corretto per l'età. Il punteggio totale massimo corretto per l'età è 49. Un punteggio totale inferiore a 31 punti indica una compromissione delle funzioni esecutive (punteggio compreso tra 29 e 31 = lieve compromissione; <28 punti = compromissione significativa). Il test viene somministrato a soggetti di età compresa tra i 6 e i 18 anni [92].

- *Behavior Rating Inventory of Executive Function, Second Edition (BRIEF2)*

Consente al professionista di valutare i comportamenti relativi alle funzioni esecutive negli ambienti scolastici e a casa. Pensato per una fascia di età compresa tra i 5 anni e i 18 anni, il BRIEF-2 si presenta in tre versioni: rating scale per genitori e insegnanti di bambini e adolescenti in età scolare e questionario self-report (SR) per ragazzi più grandi. Le versioni per genitori e insegnanti comprendono ciascuna 63 item organizzati in 9 scale cliniche, la versione SR 55 item per 7 scale. Esiste anche una versione utile per valutare i comportamenti relativi alle funzioni esecutive in età prescolare, ovvero il *Behavior Rating Inventory of Executive Function–Preschool Version (BRIEF-P)*.

- *Batteria per l'Assessment delle Funzioni Esecutive in età prescolare (BAFE)*

La BAFE è il primo test italiano standardizzato che consente la valutazione neuropsicologica delle Funzioni Esecutive nei bambini di età prescolare, attraverso prove di performance. La batteria è utile nella valutazione, attraverso screening delle Funzioni Esecutive, per le popolazioni cliniche dove è presente un maggior rischio di funzionamento atipico delle stesse: bambini nati pretermine, traumi cranici, bambini con probabili atipie di sviluppo e disturbi di sviluppo (ADHD, Disturbi dello Spettro Autistico, Disabilità Cognitive, Disturbi di Linguaggio).

g. Valutazione delle capacità attentive

- *BIA Batteria italiana per l'ADHD.*

È una batteria di test per valutare le funzioni cognitive solitamente carenti nei bambini e ragazzi con deficit attentivi. Nello specifico, si tratta di una serie di prove volte ad indagare diverse componenti relative all'attenzione e le funzioni esecutive. In aggiunta a questo vengono messi a disposizione del clinico anche dei questionari per esplorare il punto di vista del soggetto esaminato, dei genitori e degli insegnanti.

- *Conners' Rating Scales – Revised (CRS-R)*

Questionari che indagano il comportamento di bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni. Le sottoscale permettono di indagare oltre all'ADHD anche problemi di condotta, cognitivi, familiari, emotivi, di autocontrollo e d'ansia, fornendo anche Informazioni su comportamenti esternalizzanti ed internalizzanti. Sono disponibili una versione per i genitori, una per i bambini/adolescenti e un'altra per gli insegnanti.

h. Valutazione degli aspetti emotivi, affettivi e comportamentali

- *Scale psichiatriche di autosomministrazione per fanciulli e adolescenti (SAFA)*

Si tratta di una batteria utile per la valutazione dello stato psichico nell'età evolutiva, permettendo di valutare un'ampia serie di sintomi e stati psichici, lasciando che il soggetto risponda direttamente alle domande e faccia una valutazione del tutto personale dei disturbi sofferti.

- *Valutazione multidimensionale dell'autostima (TMA)*

Consente di condurre valutazioni multidisciplinari per interpretare le situazioni di disagio responsabili di prestazioni scolastiche scadenti o di comportamenti inaccettabili. Può essere utilizzato nella fascia di età compresa dai 9 ai 19 anni e valuta le sei aree in cui l'autostima viene tipicamente suddivisa.

- *Test del temperamento e del carattere di Cloninger (jTCI)*

Valuta la personalità negli individui tra i 6 e i 14 anni attraverso un questionario autosomministrato ai genitori di tipo "carta/matita", composto da 107 items, misurati su scala dicotomica vero/falso.

- *Children's Depression Inventory (CDI-2)*

È uno strumento di valutazione multiprospettica della tendenza alla sintomatologia depressiva, costituita da 28 items in cui il cut-off raccomandato è di 14 punti. Viene somministrato nella fascia di età tra gli 8 e i 17 anni e valuta un'ampia varietà di sintomi, quali disturbi dell'umore, della capacità di provare piacere, delle funzioni vegetative, della stima di sé e del comportamento sociale.

- *Child Behavior Checklist di Achenbach (CBCL)*

È un questionario standardizzato, somministrato ai genitori o ai caregiver, che consente di ottenere informazioni sull'adattamento, sulle competenze, sui problemi comportamentali ed emotivi del bambino e dell'adolescente, di età tra i 6 e i 18 anni. L'approccio multiassiale ha permesso di costituire una gamma di strumenti valutativi sotto forma di questionari autodescrittivi compilati dall'adolescente (self report) e questionari di valutazione (report from) per raccogliere descrizioni sul paziente fornite da persone familiari, che conoscono l'adattamento del soggetto. Consiste di 8 sottoscale

(ansia/depressione, ritiro/depressione, lamentele somatiche, problemi sociali, problemi di pensiero, problemi di attenzione, comportamento trasgressivo, comportamento aggressivo) e tre scale di valutazione principali (problemi di interiorizzazione, problemi di esternalizzazione e totale i problemi). I punteggi grezzi vengono convertiti in T scores. Un punteggio T da 65 a 69 è definito "borderline"; un punteggio maggiore di 70 è considerato " clinicamente significativo".

- *K-SADS*

Si tratta di un'intervista diagnostica che può essere somministrata ai bambini tra i 6 e gli 11 anni per la valutazione dei disturbi psicopatologici. Viene somministrata sia ai ragazzi che ai loro genitori e consente di ottenere un punteggio complessivo che tiene conto di tutti i dati raccolti dalle varie fonti (familiari, bambini, insegnanti ecc.)

- *The Screen for Child Anxiety Related Disorders (SCARED)*

È uno strumento utilizzato per valutare i disturbi d'ansia in età evolutiva, inclusi il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo d'ansia di separazione, il disturbo di panico e la fobia sociale. Ne esiste una versione per il bambino/adolescente e una per i genitori, entrambe sottoforma di un'intervista self report. Il target di popolazione sono i ragazzi tra gli 8 e i 18 anni.

- *Multidimensional Anxiety Scale for Children-Second Edition (MASC-2)*

È un questionario che valuta, in modo globale, le dimensioni dell'ansia nei bambini e negli adolescenti dagli 8 ai 19 anni. Elenca i differenti sintomi dell'ansia, consente di valutarne la gravità, rappresentando uno strumento utile nel processo diagnostico dei disturbi d'ansia. È una scala multi-rating a 50 item, disponibile in due forme: self-report (MASC 2-SR) e per genitori (MASC 2-G). Entrambe le forme sono strutturate in 6 scale, due delle quali articolate in due sottoscale, che misurano le principali dimensioni dell'ansia.

i. Prove di apprendimento

- *Batteria per la Valutazione della Dislessia e della Disortografia Evolutiva-2 (DDE-2)*

Questa batteria permette di valutare il livello di competenza acquisita sia nella lettura sia nella scrittura in bambini che frequentano dalla 2^a classe della scuola primaria alla 3^a classe della scuola secondaria di I grado. Comprende prove che possono essere utilizzate sia in fase di accertamento dello stato di questa abilità sia per capirne meglio le caratteristiche nel caso risultassero non adeguate. È costituita da 8 prove di cui 5 per l'analisi dei processi di lettura e 3 per l'analisi del processo di scrittura.

- *Test di valutazione delle abilità di calcolo e problem solving (Test AC-MT)*

Test per la valutazione delle abilità matematiche, abilità di calcolo e problem solving. È un test di agile somministrazione, che permette di valutare in maniera differenziata i diversi aspetti dell'apprendimento matematico: abilità nel calcolo scritto e orale; capacità di comprensione e produzione dei numeri; abilità di ragionamento aritmetico; velocità di calcolo e capacità nel problem solving. Il test si differenzia per le classi prima, seconda e terza secondaria di primo grado.

- *La valutazione delle abilità di Lettura e Comprensione per la scuola primaria e secondaria di I grado (PROVE MT)*

Le prove sono suddivise per ordine scolastico, classe e tipologia: i brani proposti valutano comprensione, correttezza e rapidità di lettura per tutte le classi della scuola primaria e secondaria di primo grado. È utile per seguire una valutazione per la diagnosi di dislessia, individuare bambini con difficoltà nella lettura e nella comprensione, ottenere informazioni utili per pianificare un intervento riabilitativo puntuale ed efficace per bambini e ragazzi con dislessia.

- *Batteria per la Valutazione della Scrittura e della Competenza Ortografica – 2 (BVSCO-2)*

La BVSCO-2 è uno strumento completo per valutare tutti gli aspetti implicati nel percorso di apprendimento della scrittura: il grafismo, la competenza ortografica e la produzione del testo scritto. stima le competenze del bambino per l'intero percorso scolastico della scuola primaria e secondaria di I grado. La batteria si compone di 6 prove, raggruppabili in 3 categorie a seconda dell'aspetto valutato.

j. Valutazione dello stress genitoriale

- *Parenting stress index (PSI)*

È uno strumento standardizzato di 36 items che fornisce indici di stress dei genitori in 4 ambiti: difficoltà dei genitori, interazione genitore/figlio disfunzionale, bambino difficile e lo stress totale. Punteggi alti indicano un maggiore stress percepito dai genitori.

k. Valutazione della qualità di vita

- *Quality of Life (QOLIE-31)*

È la versione breve della forma originale QOLIE-89 ed è costituita da scale che valutano il benessere emotivo, il linguaggio, la memoria, l'attenzione e la concentrazione, la funzione fisica e sociale e la qualità complessiva della vita in relazione all'impatto dato dalla condizione di epilessia e dall'utilizzo dei farmaci anticrisi.

- *The Short Form (36) Health Survey (SF-36)*

L'SF-36 è costituito da otto scale (attività fisica, ruolo e salute fisica, salute in generale, dolore, vitalità, ruolo e stato emotivo, salute mentale, attività sociali), ciascuna delle quali è costituita da due a dieci domande ed una valutazione a singolo quesito sul cambiamento delle condizioni di salute. Indici sintetici che descrivono globalmente lo stato di salute fisica e quello mentale vengono ottenuti dall'aggregazione delle diverse sottoscale. I quesiti e le sottoscale dell'SF-36 sono organizzati in modo tale che tanto più è elevato il punteggio tanto migliore è lo stato di salute del soggetto. Ha lo scopo di valutare lo stato di salute dei singoli pazienti, anche in relazione al carico di malattia ed è utile per la ricerca del rapporto costo-efficacia di un trattamento.

3.3 Le alterazioni delle funzioni cognitive, adattive ed emotivo-comportamentali nel paziente epilettico

È importante sottolineare che l'intelligenza globale è il risultato di domini cognitivi molteplici, complessi e interconnessi, tra cui la comprensione verbale, che è la capacità di comprendere, elaborare e utilizzare le informazioni verbali acquisite; il ragionamento visivo-spaziale, che rappresenta l'abilità di ragionamento logico non-verbale; la memoria di lavoro, che è la capacità di conservare informazioni nella memoria a breve termine per svolgere compiti cognitivi; la velocità di elaborazione, che è la rapidità di esecuzione di compiti visuo-spaziali e visuo-motori. Ognuna di queste capacità cognitive può essere compromessa nei soggetti con epilessia, con particolare coinvolgimento delle funzioni esecutive (*es.* memoria di lavoro, inibizione, flessibilità, pianificazione e problem solving) e velocità di elaborazione. Altre funzioni cognitive che possono essere compromesse possono essere la memoria visuo-spaziale, la cognizione sociale e le capacità di apprendimento.

In un significativo studio di Berg *et al.* (2008) [95] condotto su oltre 600 bambini con epilessia di nuova diagnosi e seguiti per una mediana di 10,5 anni, il livello cognitivo è stato considerato normale nel 73,6% dei casi, mentre un TIQ <80 è stato riportato nel 26% (QI borderline nel 5,1%, Disabilità Intellettiva lieve nel 3,4%, moderata nel 7,3%, grave nel 4,7% e funzionamento cognitivo compromesso ma non ulteriormente classificato nel 5,9%). I fattori fortemente associati al funzionamento cognitivo erano l'età di insorgenza delle crisi (<5anni), l'eziologia (sintomatica), la presenza di un'encefalopatia epilettica, la durata della remissione delle crisi e il tipo di trattamento anticrisi. L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che tutti questi fattori, ad eccezione dello stato di remissione, contribuivano indipendentemente ad un funzionamento cognitivo globale al di sotto della media.

In un altro studio di Reilly *et al.* (2015) [96] che valutava il livello cognitivo nei bambini in età scolare con epilessia attiva, è emerso che circa il 24% dei pazienti aveva un QI<50 e il 40% aveva un QI inferiore a 70. Inoltre, Schouten *et al.* (2001) [97] hanno riferito che il 20% dei bambini con epilessia ripeteva almeno un anno di scuola e circa il 50% necessitava di un insegnante di sostegno ancor prima che venisse fatta la diagnosi di epilessia. Questi autori concludevano che il disturbo cognitivo non era limitato ai

bambini con epilessia resistente, ma anche a quelli con epilessie generalizzate o focali come le crisi rolandiche.

In supporto a questi dati, le difficoltà cognitive associate alla BECTS sono state associate ad alterazioni agli studi di neuroimaging, i quali hanno mostrato una maturazione atipica dello spessore corticale cerebrale nella regione frontale e parieto-occipitale prima dell'insorgenza delle crisi focali idiopatiche [98,99].

Il funzionamento cognitivo globale di bambini e adolescenti con epilessia sembrano dipendere da una complessa interazione tra molteplici fattori, come illustrato nella Figura 1. Come si può vedere, il potenziale cognitivo del bambino è determinato principalmente dal background genetico (es. il QI dei genitori), e dal background ambientale (livello di istruzione dei genitori, fattori socio ambientali e socioculturali all'interno e all'esterno della famiglia).

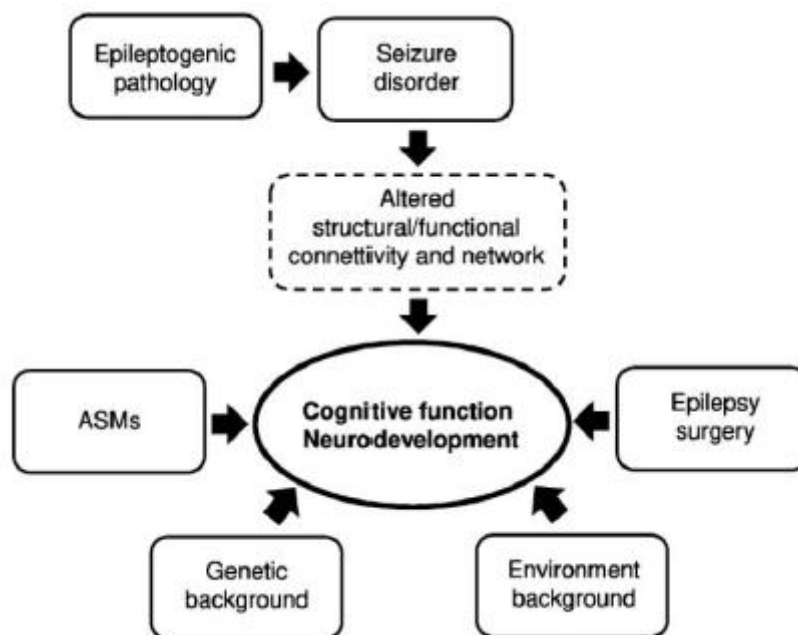


Figura 1. Fattori che influenzano lo sviluppo del funzionamento cognitivo nei bambini

La manifestazione epilettica può, specialmente nell'infanzia, essere alla base di una condizione di encefalopatia epilettica il cui trattamento è un altro obiettivo per cercare di prevenire o rallentare il deterioramento cognitivo. In primo luogo, va richiamato il nuovo concetto di encefalopatia epilettica come condizione in cui si ipotizza che le anomalie epilettiche siano esse stesse responsabili del deterioramento e del progressivo

peggiore della funzione cognitiva. Tuttavia, vi è ancora un dibattito tra coloro che ritengono che l'eziologia sottostante sia più rilevante e che la riduzione o il blocco dell'attività epilettica abbia un impatto limitato sulla prognosi cognitiva, e coloro che ritengono che l'ottimizzazione del controllo delle crisi e la riduzione delle scariche epilettogene possano comportare un miglioramento cognitivo [100]. In altre parole, ci sono bambini nei quali esiste una chiara correlazione temporale tra declino cognitivo e/o sviluppo psicomotorio e aumento delle crisi epilettiche e dell'attività EEG epilettica, cosicché le capacità cognitive beneficeranno di un migliore controllo dell'epilessia, indipendentemente dall'eziologia [101].

Coerentemente con questo concetto, ci sono diversi studi che confermano che un intervallo dall'insorgenza degli spasmi infantili all'inizio della terapia minore di 4 settimane è prognosticamente migliore rispetto ad un intervallo maggiore di 4 settimane per lo sviluppo neurologico (rapporto LTTT1,519; IC 95%: 1,064-2,169) [102]. Allo stesso modo, nel caso della CSWS, una durata più lunga è associata a QI verbali e prestazionali peggiori dopo la scomparsa della CSWS [103].

Un altro importante fattore legato alle funzioni cognitive nei bambini con epilessia è il "carico" delle crisi che rappresenta quindi un target per la prevenzione e la cura dei disturbi cognitivi. Diversi autori concordano, a questo proposito, che l'esito cognitivo è principalmente legato alla resistenza ai farmaci, all'insorgenza precoce delle crisi e alle forme croniche di epilessia [104]. A conferma di questi dati esistono studi di neuroimaging funzionale che riportano che l'epilessia umana è associata a cambiamenti di volume in specifiche aree cerebrali [105], nella struttura della sostanza bianca [106] e ad alterazioni nelle caratteristiche funzionali e strutturali dell'intero sistema cerebrale [107]. Recenti studi che hanno valutato le reti funzionali e strutturali intermini di "teoria dei grafi" nell'epilessia hanno dimostrato modificazioni specifiche nella connettività e nella topologia delle reti e, di conseguenza, hanno spostato l'attenzione dai "foci" alle "reti" per quanto riguarda la ricerca sull'epilessia.

Nei pazienti con epilessia cronica, l'alterazione di queste reti può essere associata a disturbi cognitivi e comportamentali. Secondo Diessen *et al.* (2013) [106], con il progredire della malattia, la topologia delle reti diventa meno efficiente che nei controlli sani; potenziali modificatori di questo effetto sono i farmaci anticrisi, le lesioni strutturali e/o la frequenza delle crisi.

Studi di neuroimaging funzionale in modelli animali di epilessia focale sembrano confermare questo dato [108]. Nel cervello di questi animali, la connettività funzionale interemisferica era diminuita mentre quella intraemisferica era aumentata.

L'inizio precoce della terapia e il controllo ottimale delle crisi possono, almeno in teoria, prevenire le alterazioni progressive della sostanza bianca e delle reti cerebrali indotte dalle crisi e quindi ridurre il rischio di declino cognitivo nei bambini con epilessia.

CAPITOLO 4: LA SOCIAL COGNITION NEL PAZIENTE EPILETTICO

4.1 La Social Cognition

La Cognizione Sociale è stata definita come la capacità dell'individuo di comprendere, interpretare e rispondere adeguatamente agli stimoli sociali, al fine di interagire al meglio con il mondo esterno [109,110]. In questa prospettiva, sviluppare un'adeguata abilità di Cognizione Sociale è fondamentale per il buon funzionamento adattivo e la buona qualità della vita di ciascun essere umano; pertanto, la sua compromissione può contribuire in modo significativo alla comparsa di difficoltà psicosociali in bambini, adolescenti e adulti [111,112]. I deficit della Cognizione Sociale sono stati tipicamente evidenziati in bambini e adulti con Disturbo dello Spettro Autistico, ma anche in altri disturbi di neurosviluppo (Deficit di Attenzione/Iperattività e Impulsività, Disturbi Specifici dell'Apprendimento, Disabilità Intellettiva) o in altre condizioni neurologiche e psichiatriche quali, ad esempio, l'epilessia, la schizofrenia, i disturbi d'ansia, i disturbi dell'umore (disturbi depressivi e disturbo bipolare) e del comportamento [113,114].

La Cognizione Sociale rappresenta un'abilità complessa ed include alcune componenti di decodifica di base (ad es. riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali, percezione e interpretazione della prosodia, della mimica e della gestica) così come altre abilità di ordine superiore, ad esempio quelle che consentono a ogni soggetto di dedurre pensieri, intenzioni, credenze e desideri degli altri nonché di capire e prevedere il comportamento degli altri in base ai loro stati mentali (ad es. Teoria della Mente, empatia, ragionamento morale) [115,116].

La specie umana è una specie altamente sociale. Gli esseri umani costruiscono e mantengono costantemente un'ampia varietà di relazioni con gli altri ed è altamente probabile che la natura sociale degli esseri umani abbia ampiamente contribuito al suo successo come specie [117]. Non stupisce, dunque, che un'ampia parte del cervello umano venga costantemente impiegata per comprendere e per interagire con un mondo sociale che, variegato ed in rapido cambiamento, costituisce l'ambiente all'interno del quale, quotidianamente, gli esseri umani interagiscono. Allo stesso modo non sorprende che, nel corso dell'evoluzione, la nostra specie abbia sviluppato una serie di capacità che le hanno consentito di comprendere ed anticipare il comportamento sociale degli altri individui [117].

Lo studio del “cervello sociale” secondo un approccio multidisciplinare è relativamente recente; è solo negli ultimi decenni infatti che, grazie a tecniche di indagine sempre più sofisticate e specifici paradigmi teorici, diversi studi si sono dedicati a esplorare le basi neurali dei complessi processi cognitivi ed emotivi che sono alla base dell’interazione tra membri della stessa specie [118]. Un primo punto di partenza è stato definire il dominio cognitivo in questione: la Cognizione Sociale (o Intelligenza Sociale) è la somma di quei processi che consentono agli individui di una stessa specie di interagire tra loro. L’Intelligenza Sociale include le capacità di percepire e di interpretare il comportamento altrui in termini di stati mentali, di concettualizzare le relazioni tra individui e di utilizzare tali informazioni per guidare il proprio comportamento e predire quello degli altri [118].

Gli studi di neuroimaging hanno contribuito ad identificare alcuni tra i complessi sistemi neurali coinvolti nei processi della Social Cognition [119] tra cui aree e strutture cerebrali localizzate sia sulla superficie laterale che su quella mesiale del cervello (Figura 2): Amigdala, Corteccia Prefrontale Mediale, Corteccia Anteriore del Cingolo, Insula Anteriore, Giro Frontale Inferiore, Solco Intra-Parietale, Giunzione Temporo-Parietale, Solco Temporale Superiore parte posteriore.

La Cognizione Sociale è, dunque, un dominio cognitivo che comprende l’insieme delle conoscenze e delle abilità di tipo sociale ed emozionale che consentono ad un individuo di mantenere un comportamento socialmente adeguato. L’Intelligenza Sociale non è una funzione cognitiva unitaria; i meccanismi che operano al suo interno sono molteplici e diversificati e, benché per motivi espositivi vengano descritti separatamente, non va dimenticato che essi agiscono in modo sinergico. Tra i vari processi alla base della Cognizione Sociale possiamo descrivere due fondamentali abilità: il riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali (RE) e la Teoria della Mente (TM).

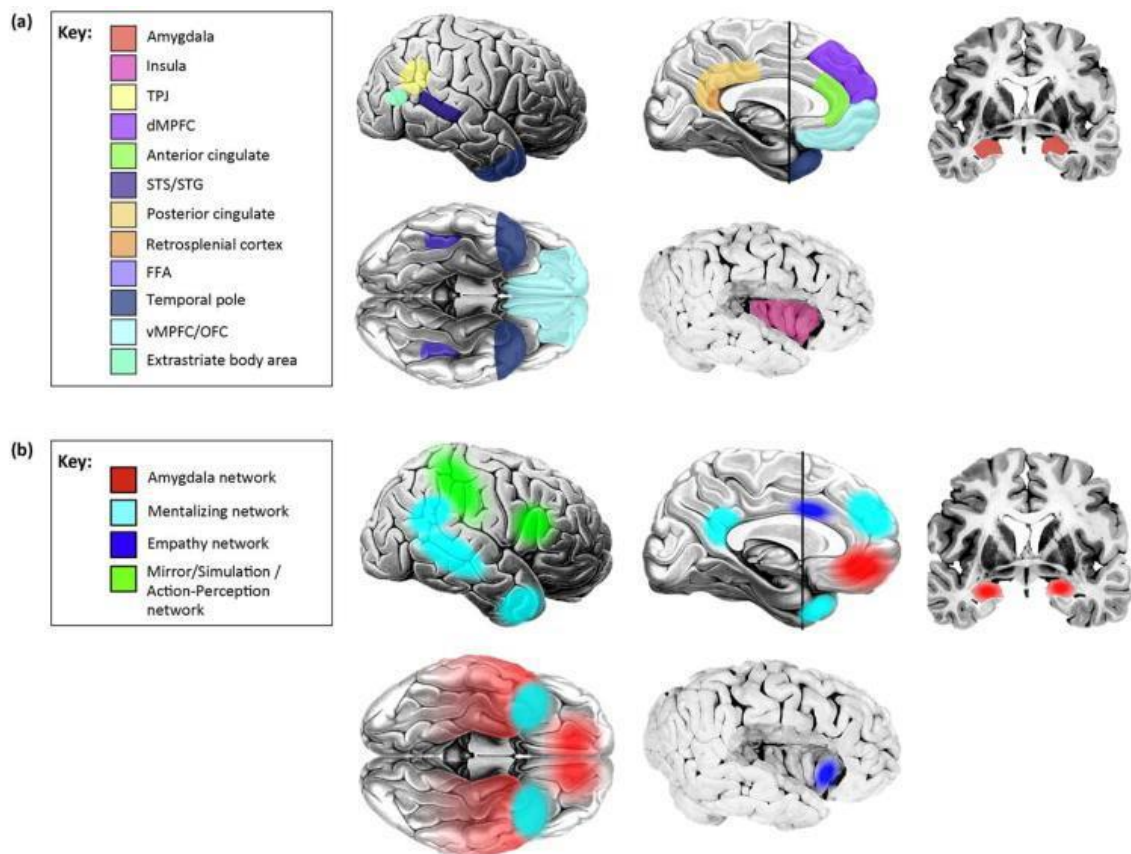


Figura 1. “Il cervello sociale: dalle strutture alle reti”. a) Strutture. Ci sono un certo numero di regioni del cervello, di cui solo un sottoinsieme è rappresentato in questa figura, noto per essere coinvolto nella Cognizione Sociale. Alcune di queste regioni sono implicate in quanto un loro danno ha ripercussioni sugli aspetti della cognizione e del comportamento sociale; altre strutture sono coinvolte perché risultano attivate in modo differenziato in cervelli sani quando gli individui svolgono attività sociali come si osserva in studi di Risonanza Magnetica. TPJ, giunzione temporoparietale; dMPFC, corteccia prefrontale dorsomediale; STS/STG, solco/giro temporale superiore, FFA: area fusiforme; vMPFC/OFC, corteccia prefrontale ventromediale/corteccia orbitofrontale. (b) Reti. Sono state descritte diverse reti alla base della Cognizione Sociale. Non sorprende che la maggior parte di queste comprenda strutture del “cervello sociale” originale sebbene ne siano state aggiunte anche alcune nuove. Ne descriviamo quattro qui. Una rete è centrata sull'amigdala; le funzioni di questa rete vanno dall'innescare le risposte emotive alla rilevazione di stimoli socialmente salienti ai comportamenti di affiliazione sociale. Una seconda rete è la cosiddetta rete di mentalizzazione, una raccolta di strutture correlate a riposo e attivate pensando agli stati interni degli altri. Una terza rete viene reclutata quando gli individui si immedesimano negli altri. Una quarta rete viene attivata durante l'osservazione delle azioni degli altri, comprese le loro espressioni emotive. Si noti che, per semplicità e chiarezza, non vengono mostrate tutte le regioni coinvolte nelle reti; diverse reti coinvolgono anche altre strutture subcorticali e cerebrali non illustrate qui. (Kennedy & Adolphs. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. Trends Cogn Sci. 16(11): 559–572.)

4.2 Riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali

Una considerevole parte della comunicazione umana avviene attraverso mezzi non verbali e cioè attraverso azioni, gesti e posture che trasmettono agli altri segnali su pensieri, sentimenti e intenzioni di ciascun individuo [120,121]. Le emozioni espresse attraverso la mimica facciale contribuiscono in modo significativo a questa comunicazione, difatti le espressioni del viso trasmettono informazioni sugli stati emotivi e mentali interni [122,123]. Nello sviluppo tipico, la capacità di riconoscere le emozioni inizia nella prima infanzia, sviluppandosi e perfezionandosi gradualmente durante l'adolescenza e l'età adulta [124,125]. Ci sono alcune emozioni innate universalmente identificabili dagli esseri umani, come la felicità, la tristezza, la rabbia, la paura e il disgusto [126,127]. La capacità di riconoscere queste emozioni, insieme alle espressioni facciali neutre, si sviluppa attraverso un processo graduale, dall'infanzia all'adolescenza: la prima emozione identificata è la felicità, seguita da emozioni negative, come paura, rabbia e disgusto [128,129]. Una rudimentale discriminazione di queste espressioni può già essere in qualche modo presente in bambini di età compresa tra cinque e sette mesi [130,131]. Entro i 10 anni di età, si ipotizza che i bambini si esibiscano a un livello simile a quello degli adulti nel riconoscimento di espressioni neutre, sorprese, felici e disgustate [132,133]. Le emozioni complesse (come la gelosia o il senso di colpa) sono distinte dalle emozioni di base in quanto sono tipicamente più sfumate, dipendono maggiormente dal contesto e di solito coinvolgono una maggiore abilità di Teoria della Mente e un processo decisionale basato sulle convinzioni personali. Data la maggiore complessità di queste emozioni, la loro elaborazione raggiunge la maturità notevolmente più tardi, migliorando durante l'adolescenza e l'età adulta [134,135].

Nei soggetti con un neurosviluppo tipico, le reti neurali per il riconoscimento delle emozioni facciali maturano anch'essere progressivamente e attraverso un processo graduale, dalla prima infanzia fino alla fine dell'adolescenza [136]. Le reti neurali alla base di questa capacità coinvolgono un insieme di strutture che includono la corteccia visiva, la corteccia orbito-frontale, l'insula e i gangli della base ma principalmente le strutture temporali mesiali, con un ruolo importante svolto dall'amigdala [136,138].

Il riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali può essere compromesso nei bambini con disturbi neurologici (lesioni cerebrali traumatiche, tumori cerebrali,

sindrome alcolica fetale, meningioma della falce cerebrale, neurofibromatosi di tipo 1 ed epilessia [139]), psichiatrici e del neurosviluppo [140,141]. Una delle condizioni più studiate in relazione ai deficit nella discriminazione delle emozioni tramite le espressioni facciali è il Disturbo dello Spettro Autistico. A tal proposito, numerosi studi hanno evidenziato un deficit nel funzionamento emotivo e nella capacità di riconoscere le espressioni emotive degli altri nei bambini con Autismo rispetto ai coetanei a sviluppo tipico [142,143]. Altri studi hanno analizzato in maniera più specifica il riconoscimento delle singole emozioni. A questo proposito Steven et al. (2001) [144] hanno evidenziato che i bambini con disturbi neuropsichiatrici avevano maggiori deficit nel riconoscere le espressioni emotive di tristezza e paura, ma non espressioni di felicità e rabbia.

I sintomi e la gravità dei diversi disturbi psichiatrici possono essere correlati in modi diversi ai vari processi e ai sistemi neurali associati all'elaborazione delle emozioni di per sé. Phillips et al. (2003) [145] propongono che modelli specifici di anomalie strutturali e funzionali in sistemi neurali importanti per la risposta a stimoli emotivi e per la regolazione del comportamento emotivo possano essere associati alla generazione di diversi sintomi di disturbi psichiatrici, tra cui la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore.

Gli studi di neuroimaging hanno suggerito come alcune variazioni nella connettività cerebrale possano avere importanti implicazioni per lo sviluppo delle abilità di riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali. Mentre nei soggetti a sviluppo tipico ci sono molte connessioni strutturali e funzionali tra i gangli della base e la corteccia prefrontale, i risultati degli studi di neuroimaging su bambini con Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività hanno dimostrato una diminuita attività corticale prefrontale in questa popolazione [137]. L'ipofrontalità o la diminuzione dell'attività prefrontale negli adolescenti è stata riportata anche durante attività cognitive che valutano il funzionamento esecutivo [146]. I deficit descritti nelle popolazioni in età evolutiva non scompaiono con l'età, ma sembrano persistere in età adulta [147], rappresentando un fattore di rischio importante per lo sviluppo di comorbidità psichiatriche come disturbi dell'umore e d'ansia [148]. L'incapacità di riconoscere o identificare le emozioni dalle diverse espressioni facciali può inoltre avere effetti dannosi a lungo termine e di ampia portata sul comportamento sociale e può costituire un fattore di rischio per le difficoltà di adattamento sociale [149].

4.3 Teoria delle mente

Un'altra delle componenti fondamentali della Cognizione Sociale è la Teoria della Mente. Essa si definisce come la capacità cognitiva di un individuo di riuscire a rappresentare gli stati mentali propri e altrui, quindi le credenze, i desideri, le emozioni, le intenzioni, per spiegare e prevedere la messa in atto di comportamenti [150]. Si tratta di una capacità cognitiva innata in ogni essere umano, il cui sviluppo è influenzato dal contesto culturale e dalle capacità intellettive presentate dall'individuo. Premack e Woodruff (1978) per primi parlarono di *Theory of Mind* ovvero della capacità di comprendere uno stato mentale di un individuo partendo dal comportamento manifesto [151]. Essi osservarono per la prima volta questa abilità negli scimpanzé, che erano in grado di prevedere il comportamento di un uomo in situazioni finalizzate a uno scopo. Quindi, la Teoria della Mente è una abilità evolutasi negli ominidi in risposta all'ambiente sociale e alle situazioni che si presentano, diventando sempre più eterogenea in ambiti dissimili. Naturalmente, trattandosi di un'attitudine, ogni individuo presenterà una Teoria della Mente più o meno sviluppata a seconda delle proprie risorse cognitive e delle capacità relazionali. Inoltre, ognuno potrebbe essere in grado di avere una rappresentazione della mente dell'altro anche non avendo dati comportamentali, ma basandosi su una serie di percezioni sensoriali che consentono, in ogni caso, di inferire un funzionamento cognitivo; quindi, di fare supposizioni su come quella persona potrebbe comportarsi in alcune circostanze [152].

La Teoria della Mente include la capacità di comprendere stati mentali e credenze (componente "Cognitiva" della Teoria della Mente) così come stati emotivi degli altri (componente "Affettiva" della Teoria della Mente). Nei bambini a sviluppo tipico, questa abilità complessa emerge durante l'età prescolare, intorno ai 3-4 anni, e continua a definirsi con l'adolescenza fino alla prima età adulta, dapprima attraverso la comprensione di comportamenti di base, poi estendendosi alla comprensione più avanzata di stati cognitivi e affettivi complessi [153].

Lo sviluppo delle reti neurali deputate a questa abilità è articolato e complesso. Studi lesionali di neuroimaging hanno dimostrato il coinvolgimento di una rete diffusa di neuroni cerebrali a livello delle regioni prefrontali, temporo-parietali e mesolimbici [154].

Tenendo conto della difficoltà di difendere il concetto di Teoria della Mente come una singola abilità, sono state identificate di diverse componenti: false credenze del primo ordine, false credenze di secondo ordine, metafore, ironia e Faux Pas [155]. Baron-Cohen ha mostrato per la prima volta nel 1985 che le abilità di Teoria della mente nell'Autismo e in altri Disturbi del Neurosviluppo erano compromesse [156], da allora diversi studi hanno confermato e ulteriormente approfondito questo aspetto sia in soggetti in età adulta che in età evolutiva [157]. A seguito degli studi nei bambini con Autismo, sono stati condotti ulteriori studi esaminando le abilità di Teoria della Mente in gruppi di bambini con altre condizioni di interesse neuropsichiatrico [158]. Molti studi sulla Teoria della Mente sono stati condotti in bambini con diagnosi di Disturbo da Deficit di attenzione e iperattività, mostrando che questi bambini avevano una ridotta capacità di reciprocità sociale e comprensione degli indizi sociali e che queste caratteristiche erano simili a quelle riscontrate nel Disturbo dello Spettro Autistico [157]. Sia nei bambini con Autismo che in quelli con Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività, le carenze nelle risposte sociali appropriate e l'inadeguata percezione del comportamento degli altri poteva essere causa di un comportamento sociale inappropriato. Nonostante il gruppo con Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività avesse migliori abilità di Teoria della Mente rispetto ai gruppi con Autismo, si pensa che il basso livello di abilità nella Teoria della Mente possa contribuire ai problemi interpersonali e comportamentali in entrambi i gruppi e che le due condizioni possano essere fenomenologicamente ed eziologicamente correlate [157].

4.4 Social Cognition nell'epilessia

Dal momento che entrambe le componenti della Cognizione Sociale (riconoscimento delle emozioni tramite le espressioni facciali e Teoria della Mente) si sviluppano e si potenziano gradualmente durante l'infanzia e l'adolescenza, è possibile ipotizzare che diversi fattori che intervengono negli stadi precoci del neurosviluppo, come ad esempio l'attività epilettiforme, possano influenzare negativamente il loro sviluppo. Diversi studi hanno evidenziato, infatti, che i deficit della Cognizione Sociale sono comuni nelle persone con epilessia e un esordio precoce delle crisi è legato alla comparsa di maggiori difficoltà [159]. Si può supporre pertanto che l'esordio precoce dell'epilessia sia un fattore che influenza la plasticità e la maturazione delle reti neurali in un periodo critico della vita. D'altra parte, la sovrapposizione tra le reti neurali coinvolte nell'epilessia del

lobo temporale e frontale e le reti neurali coinvolte nell'abilità di Cognizione Sociale, offre una base neurofisiologica plausibile per spiegare, almeno in parte, la presenza di tali deficit nei soggetti con queste forme di epilessia [159].

Studi di neuroimaging hanno suggerito che, benché il lobo temporale mediale destro sia principalmente coinvolto nell'elaborazione delle emozioni di paura, le lesioni ad esso correlate siano potenzialmente in grado di interferire con la funzionalità di una rete neurale più ampia, coinvolta nelle abilità di Cognizione Sociale globali. Allo stesso modo, è stato evidenziato come lesioni localizzate a livello dell'amigdala possano alterare l'attivazione del pattern funzionale nelle regioni distali dell'intero network coinvolto nella Cognizione Sociale [160]. A questo proposito, alcuni studi di Meletti et al. hanno suggerito che l'epilessia del lobo temporale mediale con esordio in un'epoca precoce dell'infanzia potrebbe svolgere un ruolo cruciale nel determinare alcuni deficit delle abilità di riconoscimento delle emozioni facciali negli adulti [161]. I deficit della Cognizione Sociale sono comuni anche in bambini con epilessia [162]. Una recente revisione della letteratura descrive la presenza di una significativa alterazione di entrambe le componenti, riconoscimento delle espressioni facciali e Teoria della Mente, in bambini e adolescenti, che non sembrava differire tra le forme di epilessia focale e generalizzata, in linea con le nuove conoscenze che vedono l'epilessia come malattia di network. Anche in questo caso gli autori sottolineano che alcuni fattori legati all'epilessia, come l'età di esordio delle crisi e la durata dell'epilessia siano potenzialmente correlati alla gravità di tali deficit [162].

CAPITOLO 5: VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI COGNITIVE, DEI SINTOMI EMOTIVO-COMPORTAMENTALI E DELLA TOLLERABILITÀ DEI FARMACI ANTICRISI NEI PAZIENTI CON EPILESSIA IN ETÀ EVOLUTIVA

La gestione dell'epilessia rimane una sfida terapeutica aperta che deve tenere di ulteriori questioni oltre al controllo delle crisi come la gestione delle comorbidità neurologiche e psichiatriche, la tollerabilità delle terapie farmacologiche, la gestione degli aspetti cognitivi, emotivi e comportamentali e la salvaguardia di una buona qualità della vita, specie in una popolazione particolarmente vulnerabile come quella dei pazienti in età evolutiva.

Questo lavoro mira a fornire una panoramica sul percorso diagnostico-terapeutico del piccolo paziente epilettico, ponendo l'accento sui principali fattori che influenzano la scelta dei farmaci anticrisi rispetto alla tollerabilità sul profilo emotivo-comportamentale nei bambini e negli adolescenti con epilessia.

I progressi nelle tecnologie genomiche hanno migliorato la nostra comprensione dell'epilessia e aumentato la possibilità di sviluppare trattamenti su misura per i pazienti agendo sui meccanismi molecolari chiave coinvolti nello sviluppo della patologia. Oltre ai farmaci anticrisi convenzionali (ASM), altri trattamenti come la dieta chetogenica, la terapia ormonale e la chirurgia dell'epilessia giocano un ruolo importante, specialmente nei casi di farmacoresistenza.

I farmaci anticrisi sono spesso indispensabili per il trattamento dell'epilessia e sono spesso efficaci nel controllo delle crisi; tuttavia, la terapia farmacologica non è esente da eventi avversi sul profilo cognitivo in quanto gli ASM possono impattare negativamente su di un sistema nervoso ancora in via di sviluppo o esacerbare disturbi neuropsicologici pre-esistenti modulando l'eccitabilità neuronale [163-170]. Il rischio di eventi avversi sulla cognizione aumenta in relazione all'uso di dosi più elevate di farmaci anticrisi, a livelli sierici elevati, a titolazioni rapide e alla politerapia. Sebbene la politerapia sia maggiormente associata al deterioramento cognitivo, anche la monoterapia anticrisi può avere un effetto dannoso sul profilo cognitivo e alcuni farmaci hanno effetti più pronunciati di altri [171-186]. A questo proposito, uno studio controllato randomizzato ha mostrato che l'interruzione della monoterapia nei pazienti senza crisi era associata a un miglioramento cognitivo dell'attenzione e delle capacità di memoria [187].

Complessivamente, dalla letteratura si evince che i farmaci di vecchia generazione, come il fenobarbital e la fenitoina, sembrano avere maggiori effetti negativi sul funzionamento cognitivo rispetto all'etosuccimide (ESM), all'acido valproico (VPA) e alla carbamazepina (CBZ). Altri farmaci come lamotrigina, levetiracetam (LEV) e oxcarbazepina (OXC) sembrano avere un miglior profilo di tollerabilità. Anche i farmaci più recenti, come lacosamide e perampanel, sembrano avere minori effetti avversi sulla funzione cognitiva nei bambini [187].

È solo negli ultimi anni che l'effetto degli ASM sul funzionamento cognitivo è stato riconosciuto e sottolineato. Con l'introduzione dei nuovi ASM, che hanno dimostrato un'analoga efficacia nel controllo delle crisi, gli effetti negativi sulla cognizione e sulla memoria diventano fattori discriminanti nella scelta della farmacoterapia, soprattutto in età pediatrica, quando queste funzioni sono propedeutiche al rendimento scolastico ed essenziali per una buona adattabilità a tutti i contesti di vita [188]. È molto difficile comprendere l'esatto meccanismo con cui gli ASM agiscono sulle funzioni cognitive, in primo luogo perché lo stesso meccanismo d'azione degli ASM non è sempre del tutto noto e, in secondo luogo, perché è complesso considerare le differenze cerebrali loco-regionali nell'espressione dei recettori dei neurotrasmettitori, responsabili di diverse funzioni cognitive. Nonostante ciò, diversi lavori clinici e revisioni sistematiche hanno descritto gli effetti cognitivi degli ASM nei bambini e negli adulti, traendo la conclusione generale che gli ASM di vecchia generazione hanno un impatto negativo maggiore sulle funzioni cognitive rispetto a quelli di nuova generazione [187].

Diversi fattori non indipendenti possono contribuire ai problemi cognitivi nei bambini e negli adolescenti con epilessia e non è sempre facile considerare il loro ruolo separatamente [188]. Probabilmente il principale fattore responsabile del deterioramento cognitivo è il processo epilettico stesso e la sottostante disfunzione cerebrale; tuttavia, il contributo dei diversi fattori correlati all'epilessia, come l'età di esordio, il tipo e la frequenza delle crisi, le anomalie EEG è complicato da quantificare.

Il presente lavoro vuole indagare gli aspetti cognitivi nei pazienti con epilessia in età evolutiva; sono stati condotti diversi studi a tal riguardo, al fine di effettuare una scelta terapeutica ragionata e volta a fornire ai pazienti la miglior qualità di vita possibile.

5.1 La nostra esperienza: risultati

5.1.1 Effetti della monoterapia con farmaci anticrisi sulle funzioni esecutive in età pediatrica

Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo in cui sono stati reclutati centosettantadue bambini e adolescenti (di età compresa tra 6 e 18 anni; età media = $11 \pm 2,5$ anni), con nuova diagnosi di epilessia, afferenti all'Unità di Neuropsichiatria infantile dell'Università di Salerno dal mese di gennaio 2014 ad aprile 2019 [163]. Tutti i pazienti che soddisfacevano i seguenti criteri di ammissibilità sono stati inclusi nello studio: diagnosi di epilessia focale o generalizzata; QI superiore al 5° percentile ($QI > 70$) misurato utilizzando le Matrici Progressive di Raven; monoterapia anticrisi con uno dei seguenti farmaci: LEV, VPA, ESM, OXC o CBZ; buon controllo (almeno $>75\%$ di riduzione) delle crisi dopo l'introduzione della terapia farmacologica. I criteri di esclusione per tutti i soggetti erano i seguenti: presenza di patologie neurologiche (paralisi cerebrale, disabilità intellettiva, problemi del linguaggio, malattie neurodegenerative, emicrania), psichiatriche o altre condizioni mediche rilevanti (disturbi della vista o dell'udito, endocrinopatie, disturbi metabolici, epatici, cardiaci o disturbi renali). Sono stati esclusi anche i pazienti che non avevano mostrato una riduzione del 75% delle crisi, coloro che presentavano dei sintomi clinici dopo il trattamento con ASM e quelli che assumevano più di un ASM. I dati sociodemografici sono stati acquisiti dai genitori/caregivers dei pazienti e riassunti insieme alle caratteristiche cliniche nella Tabella 1. Tutti i pazienti non erano trattati al basale. La dose dell'ASM è stata stabilita per ciascun paziente, con l'obiettivo di ottenere un buon controllo delle crisi e una buona tollerabilità. Durante le visite di follow-up sono stati monitorati i test di laboratorio di routine, compresi i livelli sierici dell'ASM e l'EEG. Un test neuropsicologico standardizzato, l'EpiTrack Junior, che monitora le funzioni esecutive, è stato condotto al basale ($n = 172$) e a 3 mesi ($n = 169$), a 6 mesi ($n = 158$) e a 9 mesi ($n = 152$) nelle visite di controllo. Il test Progressive Matrices di Raven è stato eseguito solo al basale. Sono stati registrati anche l'età, il sesso, il tipo di crisi, la frequenza delle crisi e la dose dell'ASM.

Tutti i punteggi neuropsicologici sono stati espressi come media $\pm$ deviazione standard (DS). È stata valutata anche la percentuale di partecipanti con un punteggio inferiore alla norma. Per indagare l'associazione tra gli scores ottenuti tramite l'esecuzione

dell'Epitrack Junior e quelli ottenuti tramite l'esecuzione delle Matrici Progressive di Raven, è stata utilizzata la correlazione di Pearson. Le variazioni dei punteggi dell'EpiTrack Junior nel tempo sono state valutate utilizzando un'analisi della varianza a misure ripetute (ANOVA) con "valutazione/tempo" come fattore intra-soggetto e "braccio di trattamento" come fattore tra soggetti. I t-test post-hoc per campioni appaiati sono stati utilizzati per confrontare i punteggi delle funzioni esecutive nel tempo. Per le proporzioni è stato utilizzato il test esatto di Fisher o il test del chi-quadrato con la correzione di Yates. Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando Statistical Package for Social Science, versione 23.0 (IBM Corp, 2015). I valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

	Totale	LEV	VPA	MES	OXC	CBZ	Valore p
N Linea di base	172	54	52	20	22	24	
N e T3	152	46	47	18	20	21	
Sesso							AND AND Chi-
femmine	78 (45%)	26 (48%)	22 (42%)	9 (45%)	10 (45%)	10 (42%)	quadro p N
Età in anni							.05 ANOVA p
significare	11	11	11		10	9,7	N .05
(SD)	(2,5)	(2,6)	(2,5)	9 (1,9)	(2,4)	(2,3)	
Età all'esordio	9,54	10,41	10,10	7,39	9,02	8,67	ANOVA
	(2,3)	(2,26)	(2,05)	(1,05)	(2,28)	(2,20)	p N .05
Durata dell'epilessia in	0,98	0,77	0,87	1,56	1,16	1,04	ANOVA
anni	(0,89)	(0,64)	(0,78)	(1,51)	(0,71)	(0,88)	p N .05
Tipi di crisi							
Generalizzato	95 (55%)	23 (42%)	52 (100%)	20 (10%)	—	—	tabella
Consapevolezza focale	48 (27%)	17 (31%)	—	—	13 (59%)	16 (67%)	
Consapevolezza focale alterata	31 (14%)	14 (26%)	—	—	9 (41%)	8 (33%)	
Frequenza di riferimento delle crisi							ANOVA
(al mese)	10,55	9,07	7,81	27,20	8,00	8,25	p N .05
M (SD)	(10,16)	(7,25)	(5,46)	(16,6)	(5,92)	(6,65)	
Esito del sequestro al T3							Chi-quadrato
N75% di riduzione	32 (21%)	10 (22%)	12 (25%)	3 (17%)	4 (20%)	4 (19%)	p N .05
% senza crisi		36 (78%)	35 (75%)	15 (83%)	16 (80%)	17 (81%)	
Dose DAE (mg/giorno)							
M (SD)	—	1033	985	990	1050	820	tabella
		(205) 8	(240) 5	(165) 2	(362) 2	(164) 3	
Buttare fuori	20	2 irritabilità 1 astenia/mal di testa 2 scarsa compliance 3 perso al follow-up	1 nausea 2 scarsa compliance 2 perso al follow-up	2 perso al follow-up	2 perso al follow-up	1 scarsa compliance 2 perso al follow-up	

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche. Abbreviazioni: N = dimensione del campione; T3 = follow-up a 9 mesi; M = media; SD = deviazione standard; DAE = farmaco anticrisi; CBZ = carbamazepina; VPA = acido valproico; ESM = etosuccimide; OXC = oxcarbazepina; LEV = Levetiracetam. NA = non ammesso.

Dalla valutazione neuropsicologica, è emerso che al basale (T0) il 49,4% dei pazienti ha mostrato una "compromissione significativa" delle funzioni esecutive (punteggio totale EpiTrack Junior pari a 28 punti), mentre il 26,2% dei pazienti ha mostrato una "lieve compromissione" delle stesse (punteggio totale EpiTrack Junior tra 29 e 31 punti). Il 25-58% dei pazienti, quindi, in tutti i bracci di trattamento ha mostrato una compromissione delle funzioni esecutive, compresa tra "lieve" e "significativa" (Tabella 2). Non ci sono state differenze significative nelle alterazioni delle funzioni esecutive tra i gruppi di trattamento (Tabella 2). L'ANOVA non ha mostrato alcuna influenza

significativa di età, sesso, numero di crisi al basale e tipi di crisi sui punteggi al basale. La rivalutazione delle funzioni esecutive è stata eseguita dopo 3 (n = 169), 6 (n = 158) e 9 (n = 152) mesi, così come mostrato in Tabella 2, con confronto statistico nel tempo (t-test per campioni appaiati).

	LEV	VPA	ESM	OXC	CBZ	Statistical analyses
N at T0	54	52	20	22	24	
N at T3	46	47	18	20	21	
EPITRACK JUNIOR	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	ANOVA (T0)
T0	28.19 ± 4.19	28.18 ± 4.04	29.40 ± 5.21	26.68 ± 5.46	27.21 ± 4.03	
T1	28.44 ± 4.04	27.93 ± 4.06	28.95 ± 3.94	26.62 ± 4.98	25.57 ± 4.11	F = 1.210 p = .308
T2	29.08 ± 4.76	27.34 ± 4.00	28.11 ± 4.01	27.30 ± 4.76	26.10 ± 4.7	
T3	29.48 ± 4.28	27.62 ± 3.95	28.39 ± 3.78	27.40 ± 4.41	25.62 ± 4.66	
Student t-test T3 vs T0	p = .043 ↑	p = .365 ↓	p = .301 ↓	p = .494 ↑	p = .039 ↓	
Impairment at T0						
Mild	20 (37%)	14 (27%)	3 (15%)	4 (18%)	4 (17%)	χ ² = 4.738
Significant	23 (42%)	29 (56%)	7 (35%)	12 (55%)	14 (58%)	p = .315
Changes T0-T3						
↑	20 (43%)	11 (23%)	4 (22%)	6 (30%)	4 (19%)	χ ² = 5.539
↓	12 (26%)	17 (36%)	6 (33%)	5 (25%)	9 (43%)	p = .236

Tabella 2 Dati basali ed esiti dopo il trattamento con farmaci anticrisi. CBZ = carbamazepina; VPA = acido valproico; ESM = etosuccimide; OXC = oxcarbazepina; LEV = Levetiracetam; T1 = follow-up a 3 mesi; T2 = follow-up a 6 mesi; T3 = follow-up a 9 mesi; M, mean; SD, standard deviation; ↑miglioramento; ↓peggioramento. p-Values <05 sono in grassetto.

L'analisi post-hoc ha rivelato che i punteggi medi dei soggetti in terapia con VPA, ESM e CBZ sono tutti peggiorati dopo 9 mesi (T3) rispetto al basale (Tabella 2), ma questa differenza era statisticamente significativa solo per il gruppo CBZ (Tabella 2) (Figura 3 e 4). Al contrario, i punteggi medi dei soggetti che hanno ricevuto la terapia LEV e OXC sono migliorati dopo 9 mesi di follow-up, ma questa differenza era significativa solo per il gruppo LEV (Tabella 2) (Figura 3 e 4). Miglioramenti significativi nelle funzioni esecutive si sono verificati più frequentemente rispetto al peggioramento nei gruppi LEV e OXC rispetto agli altri; tuttavia, questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 2) misurata dal test del chi-quadro.

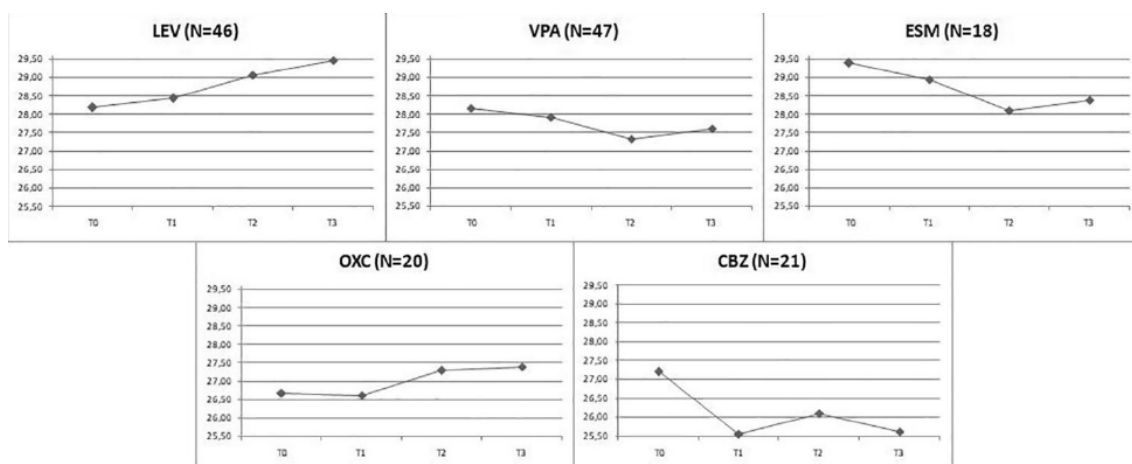


Figura 2. Variazione delle funzioni esecutive misurate dai punteggi medi di EpiTrack Junior dopo l'aggiunta della terapia anticrisi.

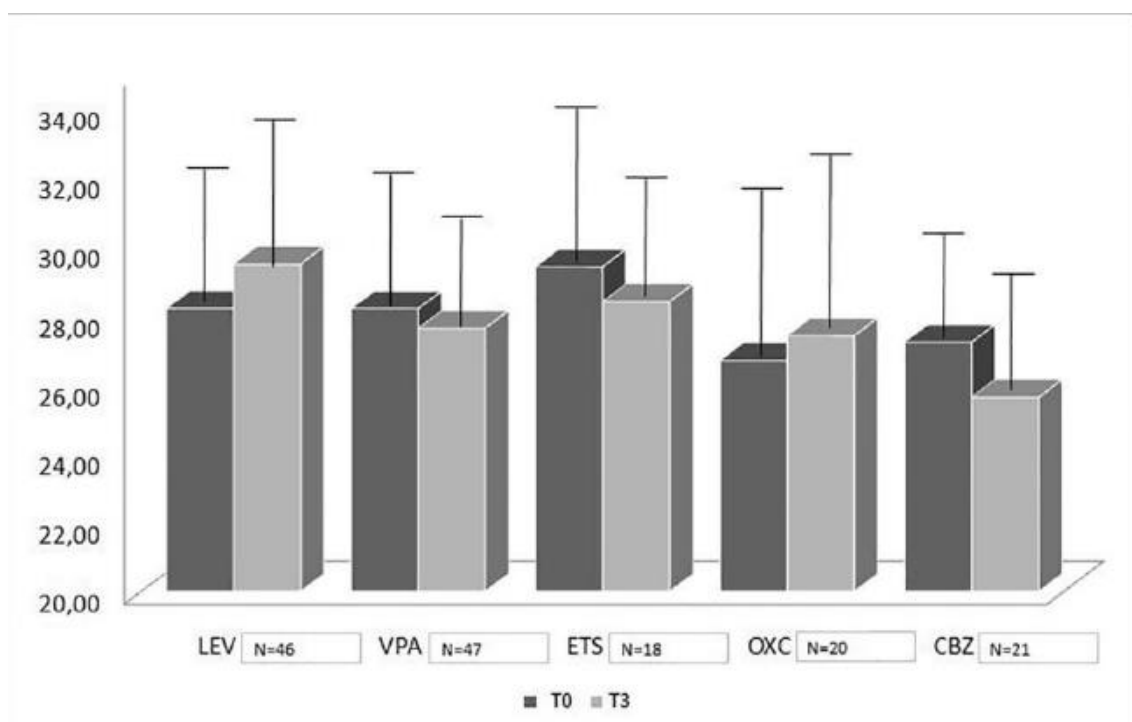


Figura 3. Punteggio medio di EpiTrack Junior al basale e al follow-up a 9 mesi.

5.1.2 Effetti della monoterapia con farmaci anticrisi sulla memoria visuo-spaziale in età pediatrica

Sulla scia dello studio precedente, abbiamo condotto un ulteriore studio focalizzandoci sulla percezione visuo-spaziale e le capacità di memoria visuo-spaziale in una popolazione di bambini e adolescenti con diverse forme di epilessia ben controllate dalla monoterapia anticrisi, sia al basale che dopo un anno di follow-up [164]. Abbiamo

valutato anche l'impatto di alcune variabili demografiche e cliniche relative all'epilessia (sesso, età, funzioni esecutive, intelligenza non verbale, età di insorgenza dell'epilessia, durata dell'epilessia, tipo di epilessia, frequenza delle crisi, dose di ASM, lato e lobo dell'inizio delle crisi) sulla performance visuo-spaziale.

Il nostro campione, composto da 207 bambini e adolescenti (6-18 anni) con una nuova diagnosi di epilessia, è stato reclutato presso l'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Università di Salerno tra gennaio 2013 e gennaio 2020. I criteri di ammissibilità erano i seguenti: intelligenza non verbale superiore al 5° percentile (quoziente di intelligenza - QI 70) misurata utilizzando le Matrici Progressive di Raven; monoterapia anticrisi che includeva uno tra CBZ, OXC, VPA, ESM o LEV; epilessia ben controllata dalla monoterapia (riduzione delle crisi $\geq 75\%$). Criteri di esclusione sono stati la presenza di condizioni neurologiche, psichiatriche o altre condizioni mediche rilevanti che potevano influenzare negativamente le prestazioni neuropsicologiche (deficit motori o visivi, paralisi cerebrali, disabilità intellettive, disturbi d'ansia e dell'umore, disturbi specifici dell'apprendimento, disturbi dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, psicosi). Sono stati esclusi anche i soggetti ai quali è stato aggiunto il secondo ASM, per scarso controllo delle crisi. Tutti i pazienti non erano trattati al basale.

Ad ogni follow-up (approssimativamente ogni 3-6 mesi) i pazienti sono stati sottoposti a test di laboratorio di routine comprendenti i livelli sierici di farmaci anticrisi e la registrazione EEG in cui è stata valutata l'attività epilettiforme ictale e interictale. Come pratica clinica abituale, al basale e dopo 12 mesi di monoterapia, tutti i partecipanti hanno eseguito il Rey-Osterrieth Complex Figure Test ed il test delle Matrici Progressive di Raven, per la valutazione delle capacità di intelligenza non verbale (quest'ultimo solo al basale). Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte nella Tabella 3.

Infine, abbiamo anche reclutato 45 controlli abbinati per età/sesso che sono stati sottoposti al Rey-Osterrieth Complex Figure Test e alle Progressive Matrices di Raven durante un programma di screening per le difficoltà di apprendimento. Il gruppo di controllo consisteva solo di bambini sani che non aveva Disturbi Specifici dell'Apprendimento o altre condizioni mediche, neurologiche o psichiatriche rilevanti (gli stessi criteri di esclusione sono stati applicati al gruppo di controllo).

	Epilepsy Group	LEV	VPA	ESM	OXC	CBZ	Control Group	Statistics
N Baseline	207	58	60	22	23	44	45	NA
N at T1	183	50	52	20	21	40	—	NA
Sex		30	40	12	13	25	26 (58%)	Chi-square
male	120 (58%)	(52%)	(67%)	(55%)	(57%)	(58%)		$\chi^2 = 2.941$ $p = 0.709$
Age in years	10.35 (2.39)	10.83 (2.30)	10.55 (2.60)	9.55 (1.68)	9.74 (2.32)	10.18 (2.42)	9.91 (2.16)	H Kruskal Wallis
M (SD)								$H = 7.511$ $p = 0.185$
Age at onset	9.53 (2.41)	10.08 (2.36)	9.61 (2.67)	8.63 (1.65)	9.09 (2.09)	9.35 (2.45)	—	H Kruskal Wallis
								$H = 7.727$ $p = 0.102$
Epilepsy duration in years	0.83 (0.67)	0.74 (0.52)	0.94 (0.90)	0.91 (0.89)	0.65 (0.48)	0.83 (0.37)	—	H Kruskal Wallis
Seizure types								$H = 4.282$ $p = 0.369$
Generalized	95 (46%)	13 (23%)	60 (100%)	22 (100%)	—	—	—	NA
Focal - aware	63 (30%)	21 (36%)	—	—	13 (57%)	29 (66%)		
Focal - impaired awareness	49 (24%)	24 (41%)	—	—	10 (43%)	15 (34%)		
Probable side of seizure onset	52 (46%)		—	—				
Left	60 (54%)							
Right								
Probable lobe of seizure onset	68 (61%)		—	—				
Temporal	29 (26%)							
Frontal	15 (13%)							
Occipital								
Seizure number (per month)	12.64	12.53 (9.02)	10.93 (9.56)	21.82 (17.13)	11.22 (8.59)	11.25 (8.46)	—	H Kruskal Wallis
M (SD)	(10.58)							$H = 8.567$ $p = 0.073$
Seizure at T1 reduction >75%	36 (17%)	12 (21%)	11 (18%)	2 (9%)	4 (18%)	7 (17%)	—	Chi-square
Seizures free %	171 (83%)	46 (79%)	49 (82%)	20 (91%)	19 (82%)	37 (83%)		$\chi^2 = 1.599$ $p = 0.809$
ASM dose (mg/d)	—	1022.44 (211.96)	985.00 (226.11)	990.91 (242.82)	1000.00 (326.13)	918.18 (180.79)	—	NA
M (SD)								
Drop-out	24	8	7	2	2	5	—	NA
		3 low efficacy	2 low efficacy	2 lost at follow-up	2 lost at follow-up	3 poor compliance		
		2 poor compliance	2 poor compliance			2 lost at follow-up		
		3 lost at follow-up	3 lost at follow-up					
Non verbal Intelligence (SPM)	93.10 (8.79)	94.48 (8.45)	92.33 (8.78)	92.05 (8.21)	93.35 (9.61)	92.70 (9.25)	93.73 (10.22)	H Kruskal Wallis
								$H = 2.718$ $p = 0.743$

Tabella 3 Caratteristiche demografiche e cliniche. N:sample size; T1: 12 month follow-up; M: mean; SD: standard deviation; ASM: antiseizure medication; CBZ: carbamazepine; VPA: valproic acid;ESM:ethosuximide; OXC: oxcarbazepine; LEV:Levetiracetam; NA: not admitted; SPM:Standard Progressive Matrices.

Alla valutazione basale, analizzando i risultati ottenuti in RCFT-Direct Copy, il 6,76% (14/207) dei pazienti con epilessia ha mostrato un punteggio sotto la norma (<5 percentili), mentre il 7,25% (15/207) ha mostrato un punteggio a limiti bassi della norma (5-15 percentili) contro lo 0% (0/45) e il 2,23% (1/45) rispettivamente dei controlli. Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica al test esatto di Fisher; tuttavia, è stato possibile evidenziare una tendenza alla significatività nei pazienti che hanno raggiunto un punteggio <5 percentile nei due gruppi. ($F=0,0814$, $p=0,058$; $F=0,3182$, $p=0,144$). I punteggi medi all'RCFT-Direct Copy dei cinque gruppi di trattamento (LEV, VPA, ETS, OXC e CBZ) e del gruppo di controllo non differivano significativamente l'uno dall'altro, come mostrato dal test Kruskal-Wallis H per campione non appaiato (Tabella 4). Il test di correlazione per ranghi di Spearman a due code (con analisi delle variabili 1:1) è stato utilizzato per valutare la relazione tra diverse variabili. Tale test ha mostrato che, nei pazienti con epilessia, i punteggi dell'RCFT-Direct Copy erano correlati all'età, all'età di insorgenza dell'epilessia e al quoziente di intelligenza non verbale (misurato dalle matrici progressive di Raven), mentre non c'era associazione significativa con le funzioni esecutive (misurate dall'Epitrack Junior Test), la durata dell'epilessia e la frequenza delle crisi (Tabella 5;

Figura 5). Non è stata inoltre rilevata alcuna differenza significativa nei punteggi medi basati sulle seguenti variabili: sesso, tipo di epilessia, sede di esordio delle crisi.

ASM	Direct Copy at baseline mean $\pm$ standard deviation	Direct Copy after 1 year mean $\pm$ standard deviation	Statistic Wilcoxon signed-rank test
Levetiracetam	28.95 $\pm$ 5.71	29.67 $\pm$ 5.29	W = -1.812 p = 0.070
Valproic Acid	28.60 $\pm$ 5.29	29.03 $\pm$ 5.04	W = -1.383 p = 0.167
Ethosuximide	27.73 $\pm$ 3.69	28.27 $\pm$ 3.97	W = -1.359 p = 0.174
Oxcarbazepine	28.43 $\pm$ 4.29	28.78 $\pm$ 4.25	W = -0.820 p = 0.412
Carbamazepine	28.36 $\pm$ 4.62	28.95 $\pm$ 4.35	W = -1.517 p = 0.129
Control Group	29.82 $\pm$ 3.42	-	-
Statistic	H = 5.868 p = 0.319	-	-
Kruskal-Wallis H test			

Tabella 4 Percezione visuo-spaziale al baseline e dopo 1 anno di terapia.

	EPILEPSY GROUP	
	RCFT Direct Copy	RCFT Immediate Recall
Executive Functions (EpiTrack Junior)	r = 0.133 p = 0.055	r = 0.425 p < 0.001
Non-verbal Intelligence (SPM)	r = 0.238 p = 0.001	r = 0.044 p = 0.533
Age	r = 0.422 p < 0.001	r = 0.575 p < 0.001
Age at onset	r = 0.445 p < 0.001	r = 0.698 p < 0.001
Epilepsy duration	r = 0.021 p = 0.786	r = -0.332 p < 0.001
Seizure frequency	r = 0.033 p = 0.632	r = -0.025 p = 0.721

Tabella 5 test di correlazione di Spearman. I valori di p statisticamente significativi sono in grassetto

Analizzando i risultati ottenuti dal RCFT-Immediate Recall abbiamo rilevato che il 7,25% (26/207) dei pazienti con epilessia ha mostrato un punteggio sotto la norma (<5 percentili), mentre il 12,56% (26/207) ha mostrato un punteggio ai limiti bassi della norma (5 -15 percentili) rispetto rispettivamente al 2,23% (1/45) e al 4,45% (2/45) dei controlli. Queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica al test esatto di Fisher (F = 0,2069, p = 0,110; F=0.3795, p=0.137). Il confronto dei punteggi medi, eseguito dal test Kruskal-Wallis H, ha rivelato che i punteggi medi RCFT-Immediate Recall dei gruppi LEV, VPA,ETS, OXC e CBZ non differivano significativamente l'uno dall'altro, ma erano tutti significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (Tabella 6).

ASM	Immediate Recall at baseline mean $\pm$ standard deviation	Immediate Recall after 1 year mean $\pm$ standard deviation	Statistic Wilcoxon signed-rank test
Levetiracetam	13.71 $\pm$ 5.45	13.30 $\pm$ 5.06	$z = -0.700$ $p = 0.484$
Valproic Acid	13.52 $\pm$ 6.14	11.97 $\pm$ 5.43	$z = -3.230$ $p = 0.001$
Ethosuximide	12.86 $\pm$ 4.73	11.27 $\pm$ 3.44	$z = -3.219$ $p = 0.001$
Oxcarbazepine	13.30 $\pm$ 5.80	12.35 $\pm$ 4.91	$z = -1.761$ $p = 0.078$
Carbamazepine	13.41 $\pm$ 5.08	11.34 $\pm$ 3.31	$z = -3.524$ $p < 0.001$
Control Group	17.47 $\pm$ 5.44	-	-
Statistic Kruskal-Wallis H test (ASM vs Control Group)	$H = 18.988$ $p = 0.002$	-	-
Statistic Kruskal-Wallis H test (between ASM groups)	$H = 0.701$ $p = 0.951$	-	-

Tabella 6 Memoria visuo-spaziale (RCFT-Immediate Recall) al baseline e dopo 1 anno di terapia. I valori di p statisticamente significativi sono in grassetto.

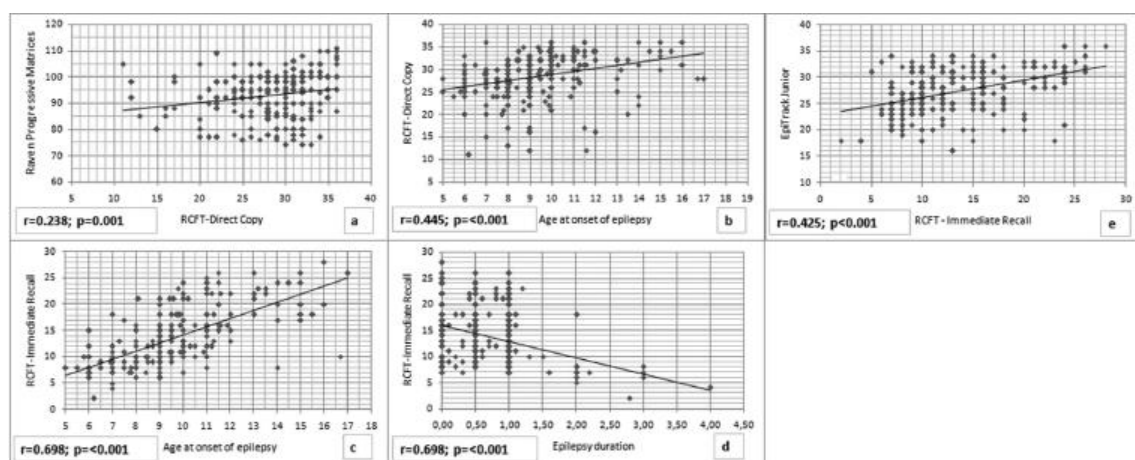


Figura 4. Test di correlazione di Spearman: RCFT-Direct Copy scores were related to age Raven Progressive Matrices scores (a) and age at onset of epilepsy (b); RCFT-Immediate Recall scores were related to age at onset of epilepsy (c), epilepsy duration (d) and EpiTrack Junior scores (e). RCFT ¼ Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

Abbiamo eseguito la rivalutazione dopo 12 mesi solo nei pazienti con epilessia ($n = 183$); Dopo 12 mesi, il 9,84% (18/183) dei pazienti con epilessia ha mostrato un punteggio RCFT-Direct Copy sotto la norma (<5 percentili), mentre l'8,20% (15/183) ha mostrato un punteggio ai limiti bassi della norma (5 -15percentili); mentre il 21,74% (45/183) dei pazienti con epilessia ha mostrato un punteggio RCFT-Immediate Recall al di sotto della norma (<5 percentili), mentre il 10,14% (21/183) ha mostrato un punteggio ai limiti bassi della norma (5-15 percentili). Dopo 12 mesi, pertanto, abbiamo scoperto che i punteggi medi RCFT-Direct Copy non differivano significativamente dal basale, in nessuno dei cinque gruppi di trattamento (Tabella 5; Figura 6). Il confronto dei punteggi medi RCFT-Immediate Recall ha mostrato, invece, risultati diversi a seconda del gruppo ASM considerato: i punteggi medi VPA, ETS e CBZ erano significativamente più bassi al Tempo 1 rispetto al basale; mentre i punteggi medi in terapia con LEV e OXC non differivano significativamente dopo 12 mesi di follow-up

(Tabella 6; Figura 6). Inoltre, non è stata trovata alcuna relazione significativa tra la dose del farmaco e i punteggi RCFT-Copy e RCFT-Immediate Recall.

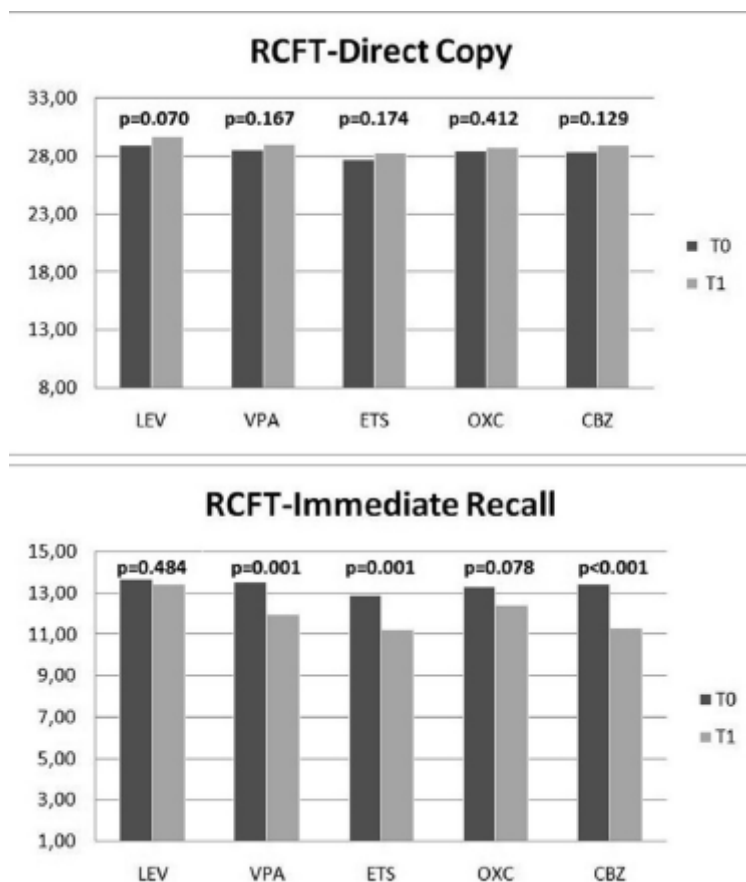


Figura 5. Comparison of RCFT-Direct Copy and RCFT-Immediate Recall mean scores at baseline and after 12 months; CBZ ¼ carbamazepine; VPA ¼ valproic acid; ESM ¼ ethosuximide; OXC ¼ oxcarbazepine; LEV ¼ Levetiracetam; To ¼ baseline; T1 ¼ 12 months follow-up. RCFT ¼ Rey-Osterrieth Complex Figure Test. RCFT ¼ Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

5.1.3 Effetti cognitivi, adattivi e comportamentali della terapia aggiuntiva con rufinamide nella sindrome di Lennox-Gastaut

Ulteriori studi, condotti sempre nella nostra Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, si sono soffermati su specifiche sindromi quale la Lennox-Gastaut o specifici tipi di epilessia quale l'epilessia benigna con picchi centrottemporali (BECTS) [99].

Nel primo caso, sono stati valutati gli aspetti cognitivi, adattivi e comportamentali in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) che avevano aggiunto come *add-on* la Rufinamide (RFM) [165]. Tale studio ha coinvolto 16 pazienti (femmine = 7; 43,8%) con diagnosi di LGS di età compresa tra 7 e 58 anni (media = 22,9±16,3). Nove pazienti erano maschi (56,3%); sei pazienti del campione totale (37,5%) erano bambini (età <12

anni), 2/16 (12,5%) erano adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) e 8/16 (50%) erano adulti (età >18 anni). I criteri di inclusione erano: i) età pari o superiore a 4 anni, ii) buona compliance con la somministrazione di test neuropsicologici e iii) crisi epilettiche non controllate con trattamento in corso (da 1 a 3 ASM). Sono stati esclusi i pazienti con a) compromissione epatica clinica o di laboratorio b) aggiunta o sospensione di valproato nelle 2 settimane precedenti lo studio. I pazienti idonei hanno completato la visita di riferimento (T0) e sono stati seguiti durante le valutazioni cliniche di routine a 6 mesi (T1) e 12 mesi (T2) dopo l'introduzione di RFM. Durante la visita basale (T0), sono state raccolte le seguenti informazioni: età all'insorgenza dell'epilessia, tipo di crisi, frequenza delle crisi basali (da diari/cartelle cliniche), patologie concomitanti, procedure chirurgiche, ASM concomitanti (tipo e dose) e farmaci. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti alle seguenti indagini cliniche e strumentali: esame obiettivo (pressione arteriosa, pulsazioni, temperatura corporea, frequenza respiratoria, peso), esame neurologico (valutazione dello stato mentale, funzionalità dei nervi cranici, funzionalità sensoriale, funzionalità motoria, riflessi e coordinazione), registrazione EEG e analisi del sangue se clinicamente appropriato. Alla visita basale (T0), i pazienti sono stati sottoposti a un test neuropsicologico standardizzato e i loro genitori sono stati sottoposti a un'intervista standardizzata e a un questionario di autovalutazione per la valutazione del funzionamento intellettuale, adattivo ed emotivo/comportamentale. Come nella pratica clinica di routine, è stato tenuto un diario delle crisi per ogni paziente arruolato alla visita basale. I diari venivano compilati ogni giorno dai genitori/tutori del paziente, riportando il numero e il tipo di crisi avvenute ogni giorno. A T1 (6 mesi) e T2 (12 mesi), sono stati eseguiti l'esame fisico e neurologico e la registrazione EEG. La frequenza delle crisi risultanti dai diari giornalieri e le reazioni avverse sono state riportate ad ogni visita di follow-up (T1 e T2). La valutazione neuropsicologica è stata eseguita dopo 12 mesi di follow-up (T2).

Le variabili categoriali sono state presentate utilizzando proporzioni e percentuali, mentre le variabili continue sono state presentate come valori medi e deviazione standard. Le percentuali sono arrotondate al numero intero più vicino. È stato effettuato un test di normalità preliminare per verificare la distribuzione dei dati (Shapiro–Wilk Normality Test). A causa della bassa dimensione del campione e della distribuzione non normale di alcuni punteggi, il confronto dei punteggi medi tra T2 e basale è stato eseguito con un test statistico non parametrico per campioni appaiati (test dei ranghi con

segno di Wilcoxon). Il test di correlazione per ranghi di Spearman è stato eseguito per studiare la correlazione tra le variabili. È stata applicata la correzione di Bonferroni per confronti multipli. Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto statistico per le scienze sociali, versione 23.0 (IBM Corp.2015); i valori p inferiori o uguali a 0,001 sono stati considerati statisticamente significativi.

La dose media di RFM dopo 12 mesi di follow-up è stata di $766,67 \pm 667,26$ mg/die e non sono stati osservati cambiamenti negli ASM concomitanti. Il tasso di ritenzione di RFM è stato del 93,8% a 6 e 12 mesi. Solo un paziente (6,25%) ha interrotto la terapia RFM dopo due mesi per vertigini. Non sono stati segnalati altri effetti avversi dall'introduzione della RFM, ad eccezione di un caso di irritabilità, che non ha richiesto l'interruzione della terapia farmacologica. Dopo 12 mesi di terapia aggiuntiva con RFM, il tasso di risposta per la frequenza totale delle crisi era dell'81,3%; più in dettaglio 2/16 pazienti (12,5%) hanno avuto una riduzione delle crisi <50%, 8/16 pazienti (50,0%) hanno avuto una riduzione delle crisi tra il 50 e il 75% e 5/16 (31,3%) tra il 75 e il 90%. Nessuno era esente da crisi.

I risultati del test LEITER-R hanno mostrato che 3/16 soggetti (18,75%) avevano un quoziente intellettivo normale (TIQ > 85), 5/16 (31,25%) avevano un'intelligenza ai limiti bassi della norma (TIQ tra 70 e 85), 1/16 (6,25%) presentava una disabilità intellettiva lieve (TIQ tra 69 e 55) e 7/16 (43,75%) presentava una disabilità intellettiva moderata (TIQ tra 54 e 36). Dai punteggi VABS è emerso che tutti i partecipanti avevano un funzionamento adattivo inferiore alla norma in tutte e tre le sottoscale (comunicazione, abilità quotidiane, socializzazione) e la scala totale se confrontata con un gruppo di pari per età (punteggi espressi in età equivalente). Le performance ottenute sono risultate in linea con quelle del campione normativo di pazienti con disabilità intellettiva (punteggio espresso in deviazione QI). L'analisi CBCL ha mostrato che 8/16 pazienti (50%) avevano un punteggio "patologico" nella scala del problema totale, 6/16 (37,5%) pazienti nella scala dei problemi internalizzanti e 4/16 (25 %) nella scala dei problemi externalizzanti. Le difficoltà più frequenti segnalate includevano problemi sociali (37,5%), seguiti da comportamento aggressivo, problemi di attenzione, problemi di pensiero e disturbi somatici (12,5%), seguiti infine da ansia/depressione e ritiro/depressione (6,25%).

	Gamma patologica				Gamma di confine			
	T0 n totale = 16		T2n totale = 15		T0 n totale = 16		T2n totale = 15	
Bilancio CBCL	n	%	n	%	n	%	n	%
Ansioso/depresso	1	6,25	3	20	2	12,5	1	6,67
Ritiro/depresso	2	13,33	2	13,33	2	12,5	2	13,33
Disturbi somatici	0	0	0	0	0	0	0	0
Problemi sociali	0	0	0	0	0	0	0	0
Problemi di pensiero	0	0	0	0	4	25	4	26,67
Problemi di attenzione	0	0	0	0	1	6,25	3	20
Comportamento che infrange le regole	0	0	0	0	0	0	1	6,67
Comportamento aggressivo	2	12,5	2	13,33	1	6,25	3	20
Problemi di internalizzazione	6	37,5	6	40	1	6,25	5	33,33
Problemi di externalizzazione	4	25	4	26,67	4	25	4	26,67
Problemi totali	8	50	8	53,33	10	62,5	10	66,67

Tabella 7 Numero di pazienti che hanno ottenuto un punteggio nell'intervallo "patologico" o borderline al questionario CBCL

Dopo 12 mesi di trattamento, non sono state rilevate differenze statisticamente significative (Tabella 8) nei punteggi CBCL, LEITER-R e VINELAND al test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Inoltre, non è stata trovata alcuna correlazione statisticamente significativa tra la riduzione delle crisi e i punteggi CBCL, LEITER-R e VINELAND.

Neuropsychological test	Baseline	T2	Statistical analysis
	Mean $\pm$ standard deviation	Mean $\pm$ standard deviation	Wilcoxon signed-rank test
CBCL			
Anxious/depressed	57.80 $\pm$ 6.88	60.43 $\pm$ 9.32	Z = -1.992 p = 0.046
Withdrawn/depressed	60.87 $\pm$ 6.70	60.43 $\pm$ 8.29	Z = 0.000 p = 1.000
Somatic complaints	56.93 $\pm$ 7.91	56.93 $\pm$ 7.80	Z = -0.848 p = 0.396
Social problems	66.00 $\pm$ 7.22	65.79 $\pm$ 7.68	Z = -0.420 p = 0.674
Thought problems	58.80 $\pm$ 8.01	61.50 $\pm$ 7.98	Z = -1.245 p = 0.213
Attention problems	63.60 $\pm$ 8.77	63.36 $\pm$ 8.87	Z = -0.140 p = 0.888
Rule-breaking behavior	57.20 $\pm$ 4.26	57.36 $\pm$ 5.76	Z = -0.351 p = 0.726
Aggressive behavior	59.20 $\pm$ 9.14	60.79 $\pm$ 8.75	Z = -1.345 p = 0.179
Internalizing problems	58.69 $\pm$ 8.05	59.40 $\pm$ 9.16	Z = -0.630 p = 0.528
Externalizing problems	56.88 $\pm$ 8.37	58.40 $\pm$ 7.59	Z = -1.070 p = 0.285
Total problems	61.00 $\pm$ 7.86	61.93 $\pm$ 7.45	Z = -0.561 p = 0.575
LEITER-R			
Total Intelligence Quotient	64.63 $\pm$ 30.04	66.00 $\pm$ 31.87	Z = -1.914 p = 0.056
Vineland			
Communication	98.73 $\pm$ 24.95	100.40 $\pm$ 22.12	Z = -0.718 p = 0.473
Daily skills	101.60 $\pm$ 29.12	101.33 $\pm$ 29.13	Z = -0.632 p = 0.527
Socialization	102.80 $\pm$ 24.45	103.87 $\pm$ 24.71	Z = -1.485 p = 0.138
Total Adaptive Quotient	100.73 $\pm$ 28.32	101.40 $\pm$ 28.55	Z = -1.347 p = 0.178

Tabella 8 Punteggi al baseline e al T2 dei test utilizzati

5.1.4 Profilo cognitivo nell'epilessia a punto centro-temporali dell'infanzia (BECTS) in terapia con levetiracetam: 2 anni di follow-up.

Venti pazienti di età compresa tra gli 8 e i 14 anni (età media 10.3 ± 1.78) con diagnosi di BECTS sono stati reclutati retrospettivamente presso l'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Salerno [99]. La diagnosi è stata stabilita sulla base della tipica semiologia clinica delle crisi epilettiche e dei risultati

EEG. Tutti i pazienti che hanno soddisfatto i seguenti criteri di ammissibilità sono stati inclusi nello studio: Quoziente Intellettivo Totale (TIQ) nel range normale ($TIQ \geq 70$) misurato dalla Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition (WISC-IV) [32], diagnosi di BECTS, LEV in monoterapia per 24 mesi e buon controllo (riduzione $> 75\%$) delle crisi dopo l'introduzione della terapia farmacologica. Tutti i pazienti che presentavano altre forme di epilessia sono stati esclusi dallo studio, comprese le forme atipiche di BECTS, l'encefalopatia epilettica con picchi e onde continue durante il sonno e la sindrome di Landau-Kleffner. Anche i soggetti con patologie neurologiche (paralisi cerebrale, disabilità intellettiva, malattie neurodegenerative o emicrania), psichiatriche o altre condizioni mediche rilevanti (endocrinopatie, disturbi metabolici, epatici, cardiaci o renali) sono stati esclusi dallo studio.

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a terapia LEV, raggiungendo la dose terapeutica entro 1-2 settimane. La dose è stata stabilita individualmente, con l'obiettivo di ottenere un buon controllo delle crisi e una buona tollerabilità. Una volta raggiunta la dose terapeutica, non ci sono state ulteriori aggiunte di LEV o altri ASM. I livelli sierici di LEV ed EEG sono stati periodicamente monitorati, nel contesto delle tipiche visite di follow-up. A tutti i partecipanti è stato inoltre somministrato il test standardizzato WISC-IV, in modo da valutare il profilo cognitivo al tempo 0 (prima di iniziare la terapia con LEV) e al tempo 1 (dopo 2 anni di trattamento). È stato reclutato anche un gruppo di controllo, comprendente 10 pazienti di età compresa tra 8 e 14 anni (età media 11 ± 1.4 anni) che frequentavano la stessa unità ospedaliera per disturbi specifici dell'apprendimento (DSA). I criteri di inclusione erano il livello cognitivo standard ($TIQ \geq 70$ a WISC-IV) e la diagnosi di DSA. I criteri di esclusione erano la presenza di patologie neurologiche, psichiatriche o di altre patologie mediche generali che potevano interferire con le prestazioni cognitive. In tutti i pazienti del gruppo di controllo, la diagnosi di epilessia è stata esclusa e tutti hanno avuto un normale reperto EEG. Inoltre, il gruppo di controllo è stato sottoposto allo stesso test psicometrico standardizzato WISC-IV al momento della diagnosi e dopo 2 anni, come parte delle normali valutazioni diagnostiche e di follow-up. Per garantire l'omogeneità dei due gruppi, sono state prese in considerazione le variabili età, sesso, livello intellettivo e livello di istruzione materna. Le caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte nella Tabella 9.

Tutte le variabili cliniche sono state sottoposte ad analisi statistica. I punteggi grezzi ottenuti dal test WISC-IV sono stati convertiti in punteggi ponderati, da confrontare con una popolazione di riferimento standard. I risultati del test WISC-IV sono stati espressi come deviazione media e standard. Per valutare le differenze significative tra i punteggi medi dei due gruppi, è stato utilizzato il *t-test* di Student a due code per campioni indipendenti. La correlazione di Spearman a due code è stata utilizzata per valutare la correlazione tra i punteggi WISC-IV, la dose giornaliera di LEV e i livelli sierici medi di LEV. Il programma Statistical Package for Social Science (SPSS) - versione 23.0 (IBM Corp. 2015) è stato utilizzato per l'analisi statistica. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

	BECTS	SLD	p-Value
Mean age (years)	10.3 $\pm$ 1.78	11 $\pm$ 1.4	0.289
Sex	15/20 male	5/10 male	0.231
Maternal education level	15/20 high school	9/10 high school	0.633
	5/20 university	1/10 university	
Seizures' frequency	12/20 weekly	-	-
	8/20 monthly		
Therapeutic dosage of LEV	Minimum = 500 mg/day	-	-
	Maximum = 1750 mg/day		
	Mean = 1037.5 $\pm$ 399.6 mg/day		
Response to therapy	20/20 seizures-free	-	-
Adverse effects	1/20 dizziness; 2/20 headache; 1/20 irritability		
Total Intelligence Quotient (time 0)	102.30 $\pm$ 7.87	101.50 $\pm$ 9.58	0.809

Tabella 9 Caratteristiche demografiche e cliniche

Al baseline (T0), tutti i pazienti con diagnosi di BECTS avevano un profilo cognitivo nei limiti della norma, con punteggi di TIQ > 70. I punteggi TIQ individuali non erano correlati alla frequenza delle crisi ($p = 0,693$). Inoltre, i punteggi relativi agli altri indici WISC-IV rientravano tutti nella norma. (Figura 7)

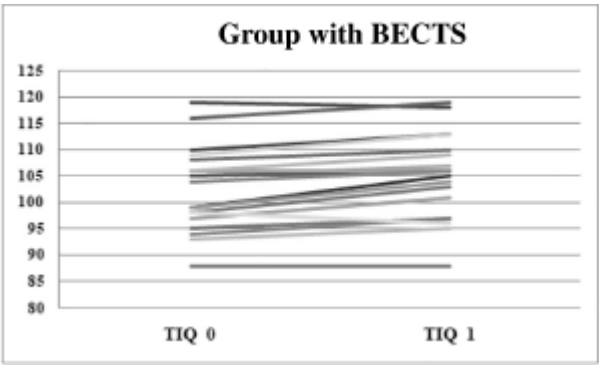


Figura 6. Punteggi TIQ nei pazienti con BECTS al T0 e T1

Dal confronto tra i punteggi medi al tempo 1 rispetto al tempo 0 nel gruppo di studio, cioè dopo 2 anni di trattamento in monoterapia con LEV, è emerso un miglioramento statisticamente significativo del TIQ e di tutti gli altri indici (Tabella 10; Figura 8). I

singoli punteggi TIQ non erano correlati alla dose presunta di LEV ($p = 0,439$) o alla concentrazione sierica media di LEV ($p = 0,348$).

	BECTS				SLD		
	Time 0	Time 1	p-Value		Time 0	Time 1	p-Value
TIQ	102.30 ± 7.87	104.70 ± 7.86	0.0001		101.50 ± 9.58	99.50 ± 5.97	0.5586
VCI	100.85 ± 8.59	102.50 ± 8.28	0.0358		109.20 ± 15.89	108.40 ± 11.54	0.7937
PRI	103.90 ± 8.57	105.20 ± 8.67	0.0469		109.20 ± 8.31	107.80 ± 12.86	0.7362
WMI	101.95 ± 7.86	103.45 ± 6.69	0.0467		89.80 ± 8.27	86.50 ± 12.02	0.4146
PSI	101.50 ± 7.94	102.85 ± 7.25	0.0351		86.50 ± 7.78	88.40 ± 7.97	0.4892

Tabella 10 valori di p nel confronto tra i punteggi medi al tempo 1 rispetto al tempo 0 in entrambi i gruppi.

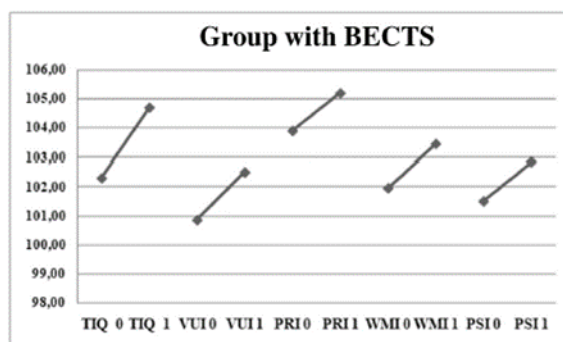


Figura 7. Confronto tra i punteggi medi al tempo 1 rispetto al tempo 0 nel gruppo con BECTS. TIQ = Quoziente di intelligenza totale. VUI = Indice di comprensione verbale. PRI = Indice di ragionamento percettivo. WMI = Indice memoria di lavoro. PSI = Indice di velocità di elaborazione.

Per quanto riguarda il gruppo di controllo, al tempo 0, i valori TIQ (Figura 9) e tutti i sottoindici del WISC-IV erano nei limiti della norma. Due anni dopo (tempo 1), il TIQ medio è rimasto sostanzialmente invariato. Dal confronto dei punteggi medi degli altri indici non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa (Tabella 10, Figura 10).

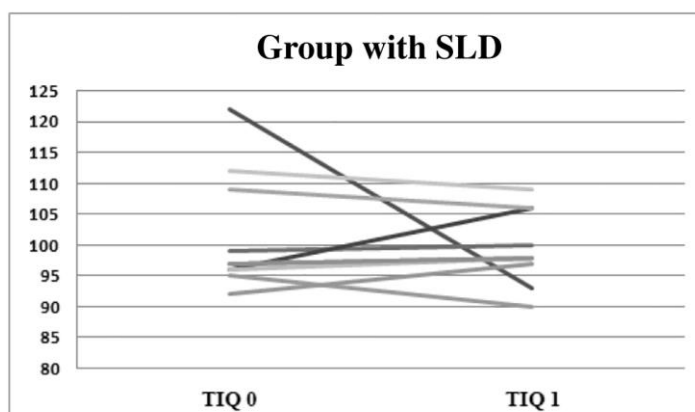


Figura 8. Punteggi TIQ al T0 e T1 nel gruppo di controllo

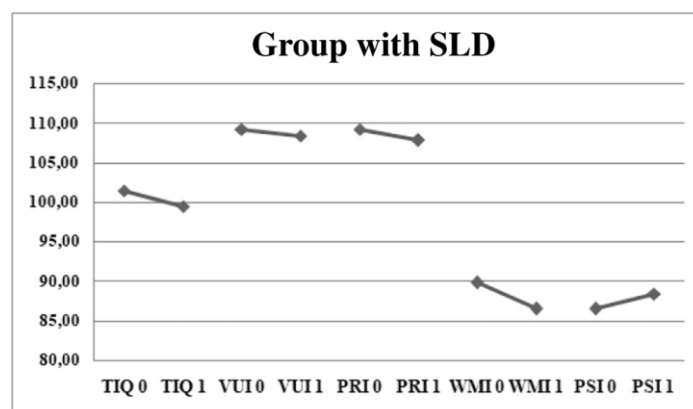


Figura 9. Confronto tra i punteggi medi al T0 e al T1 nel gruppo di controllo TIQ = Quoziente di intelligenza totale. VUI = Indice di comprensione verbale. PRI = Indice di ragionamento percettivo. WMI = Indice memoria di lavoro. PSI = Indice di velocità di elaborazione.

5.1.5 Perampanel ed epilessia tipo assenze dell'infanzia: un'esperienza di real-life.

Perampanel (PER) è farmaco anticonvulsivante di terza generazione (ASM), di recente introduzione, basato su un meccanismo d'azione diverso rispetto ai farmaci precedenti, che agisce come antagonista selettivo non competitivo del canale ionico del recettore AMPA del glutammato [166]. Gli studi disponibili sull'efficacia e la sicurezza del PER negli adolescenti hanno mostrato un profilo rischio-beneficio complessivamente favorevole, con eventi avversi generalmente lievi o moderati [167-169]; tuttavia, non sono disponibili studi in letteratura sistematici che abbiano valutato l'efficacia e la tollerabilità del PER nei diversi tipi di crisi generalizzate.

Il nostro studio osservazionale, retrospettivo ha mirato a valutare la sicurezza e l'efficacia del PER nei bambini con epilessia tipo assenze dell'infanzia [170]. I criteri di inclusione erano: (i) una diagnosi di epilessia tipo assenze dell'infanzia (ii) l'aggiunta di PER come prima aggiunta per la mancanza di controllo delle crisi con un precedente farmaco anticrisi. (iii) assenza di comorbidità neurologiche (cefalea, paralisi cerebrale, malattie neurodegenerative) o psichiatriche (disabilità intellettiva, deficit di attenzione e iperattività, disturbo specifico dell'apprendimento, ansia, depressione e psicosi in base al DSM-5) e altre condizioni mediche rilevanti (endocrinopatie, disturbi metabolici, epatici, cardiaci o renali) che potevano influire negativamente sulle prestazioni neuropsicologiche. La diagnosi è stata formulata da un neuropsichiatra infantile sulla base della storia clinica, delle manifestazioni cliniche delle convulsioni e delle

caratteristiche del video EEG (comparsa delle tipiche scariche di picchi e onde generalizzate di 3 cicli al secondo) in accordo con la classificazione della International League Against Epilepsy [6,8]. La registrazione video-EEG è stata eseguita per 1 ora, in veglia e con test di attivazione (iperpnea e stimolazione luminosa intermittente). Le dosi di Perampanel somministrate sono state determinate dal medico curante per ciascun paziente al fine di ottenere un controllo ottimale delle crisi ed evitare effetti avversi.

Come nostra pratica clinica abituale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica standardizzata al fine di valutare l'intelligenza non verbale (Raven Progressive Matrices) e le funzioni esecutive (EpiTrack Junior test) prima di aggiungere PER (T0) e dopo 6 mesi di terapia farmacologica (T1). Contestualmente tutti i genitori hanno compilato un questionario self-report, al fine di valutare il profilo emotivo-comportamentale (Child Behavior Checklist) dei propri figli e lo stress genitoriale (Parental Stress Index). Nella nostra analisi sono stati considerati i seguenti fattori: età, sesso, frequenza delle crisi, esito delle crisi, ASM concomitanti, dosi di PER, registrazione video-EEG, esame neurologico, imaging neuroradiologico, analisi del sangue di routine. L'efficacia del trattamento PER è stata misurata considerando il tasso di risposta (almeno il 50% di riduzione della frequenza delle crisi); la tollerabilità è stata valutata considerando gli eventi avversi riportati dai genitori.

Il nostro campione era costituito da 20 pazienti con epilessia tipo assenze dell'infanzia, di età compresa tra 8 e 10 anni (maschi = 7, età media = $9,25 \pm 0,85$). Al basale tutti i pazienti erano già in terapia con un primo farmaco anticrisi (4-16 settimane), con controllo incompleto delle crisi epilettiche. Nessuno dei pazienti presentava crisi tonico-cloniche generalizzate. Sette pazienti stavano assumendo ETS, 5 pazienti VPA, 5 pazienti erano in terapia con LEV e i restanti 3 con LTG. La frequenza delle crisi era pluriquotidiana in tutti i pazienti (media = $21 \pm 7,36$ /die). PER è stato aggiunto a tutti i pazienti come *first add-on* in una dose compresa tra 3 e 8 mg/die (dose media = $4,8 \pm 1,32$ /die) con incrementi di 1-2 mg/settimana, raggiungendo la dose completa in 2-4 settimane. Le caratteristiche demografiche e cliniche del campione preso in esame sono riassunte nella Tabella 11.

Nel primo mese di terapia con PER 2/20 pazienti (10%) hanno riportato lievi effetti collaterali di irritabilità, cefalea e vertigini comunque transitori che non hanno portato all'interruzione della terapia. Altri effetti avversi importanti non sono stati riportati per

l'intera durata del trattamento con PER (follow-up medio = $10,15 \pm 4,77$ mesi). Gli esami del sangue ripetuti dopo 3-6 e 12 mesi erano normali.

15/20 pazienti hanno risposto alla terapia aggiuntiva con PER ed erano liberi da crisi; in 3/20 pazienti abbiamo osservato una riduzione della frequenza delle crisi <50% (2 di loro erano in terapia con ETS e 1 con LTG), e nei 2 pazienti rimanenti la terapia aggiuntiva con PER non ha portato ad una riduzione della frequenza delle crisi rispetto al basale (entrambi in terapia con ETS). I pazienti che non erano liberi da crisi hanno effettuato uno *switch* ad un altro farmaco anticrisi. Nei 15 pazienti che erano liberi da crisi dopo la terapia con PER, l'esame video-EEG era negativo per anomalie epilettiche.

Come nella nostra consueta pratica clinica, abbiamo eseguito una valutazione neuropsicologica standardizzata al basale (prima dell'introduzione del PER) e 6 mesi dopo l'introduzione della terapia con PER in aggiunta. Il confronto dei punteggi medi ha mostrato che non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nei punteggi di Raven's Progressive Matrices, EpTrack Junior, Child Behavior Checklist e Parental Stress dopo 6 mesi di terapia aggiuntiva PER.

La Tabella 12 riassume i punteggi medi ottenuti sui test neuropsicologici al tempo 0 e al tempo 1 e i risultati del confronto statistico.

Pt n°	Sex	Age (years)	Epilepsy duration (weeks)	Seizure frequency (for days)	1° ASM	PER dose (mg /day)	Seizure control with PER	PER monotherapy	Total follow-up (months)	Follow-up in mono with PER (months)	AEs with PER
1	F	10	4	20	ETS	4	Yes	Yes	16	8	
2	M	10	12	30	VPA	4	Yes	Yes	18	6	
3	F	8	5	15	LEV	3	Yes	Yes	13	4	
4	F	8	10	30	ETS	6	No	No	3	-	
5	M	10	8	20	VPA	4	Yes	Yes	13	8	
6	F	9	7	15	LTG	6	No	No	3	-	
7	F	8	12	20	ETS	3	Yes	No	14	-	
8	M	10	9	15	VPA	4	Yes	No	12	-	
9	F	9	6	30	LEV	4	Yes	Yes	9	4	IR
10	M	10	8	40	LTG	6	Yes	No	10	-	
11	F	10	10	20	LEV	8	Yes	No	12	-	
12	M	10	16	15	VPA	6	Yes	No	8	-	
13	F	9	4	20	LEV	4	Yes	Yes	12	6	DZ, HD
14	M	8	6	30	VPA	6	Yes	Yes	12	5	
15	M	9	11	15	LTG	6	Yes	No	14	-	
16	F	9	12	20	LEV	4	Yes	Yes	11	5	
17	F	10	12	10	ETS	4	Yes	Yes	14	4	
18	F	10	8	20	ETS	6	No	No	3	-	
19	F	8	10	15	ETS	4	No	No	3	-	
20	F	10	6	20	ETS	4	No	No	3	-	
Mean	M = 7	9.25	8.80	21		4.8	Yes = 15	Yes = 9	10.15	5.56	
SD		0.85	3.17	7.36		1.32			4.77	1.59	

Tabella 11. Caratteristiche demografiche e cliniche ASM, antiseizure medication; PER, perampanel; AEs, adverse events; F, female; M, male; ETS, ethosuximide; VPA, valproic acid; LEV, Levetiracetam; LTG, lamotrigine; IR, irritability; DZ, dizziness; HD, headache; SD, standard deviation.

Standardized neuropsychological test	Time 0 (Mean $\pm$ SD)	Time 1 (Mean $\pm$ SD)	Statistic (Wilcoxon Test)	p-value
Raven progressive matrices	98.27 $\pm$ 8.97	98.40 $\pm$ 8.28	Z = -0.540	P = 0.589
Epitrack junior	29.00 $\pm$ 6.54	29.73 $\pm$ 6.97	Z = -1.132	P = 0.258
Parental Stress Index (PSI)				
Parental distress (PD)	68.87 $\pm$ 13.91	69.67 $\pm$ 11.57	Z = -0.226	P = 0.821
Parent-child difficult interaction (P-CDI)	64.33 $\pm$ 11.93	65.67 $\pm$ 10.50	Z = -0.803	P = 0.422
Difficult child (DC)	69.33 $\pm$ 15.80	70.33 $\pm$ 11.25	Z = -0.122	P = 0.903
Total stress (TS)	65.33 $\pm$ 12.32	66.00 $\pm$ 13.78	Z = -0.142	P = 0.887
Child behavior checklist (CBCL) 6-18 years				
Anxiety/Depression	56.00 $\pm$ 4.41	57.07 $\pm$ 7.13	Z = -0.472	P = 0.637
Withdrawal/Depression	60.80 $\pm$ 7.36	62.47 $\pm$ 9.30	Z = -0.971	P = 0.332
Somatic complaints	62.27 $\pm$ 7.83	61.13 $\pm$ 8.91	Z = -1.795	P = 0.073
Socialization	60.40 $\pm$ 7.10	61.33 $\pm$ 10.75	Z = -1.178	P = 0.859
Thought problems	56.67 $\pm$ 8.34	55.00 $\pm$ 6.31	Z = -0.238	P = 0.812
Attention problems	59.53 $\pm$ 7.05	60.93 $\pm$ 6.95	Z = -1.293	P = 0.196
Rule-breaking behavior	54.13 $\pm$ 5.00	55.20 $\pm$ 5.65	Z = -0.510	P = 0.610
Aggressive behavior	55.47 $\pm$ 5.24	56.60 $\pm$ 5.74	Z = -0.567	P = 0.571
Affective problems	60.87 $\pm$ 8.06	61.53 $\pm$ 6.89	Z = -0.541	P = 0.589
Anxiety problems	61.27 $\pm$ 7.68	61.80 $\pm$ 9.84	Z = -0.489	P = 0.624
Somatic problems	57.93 $\pm$ 6.53	58.67 $\pm$ 5.94	Z = -0.313	P = 0.754
Attention deficit/Hyperactivity disorder	58.40 $\pm$ 6.13	58.67 $\pm$ 6.08	Z = -0.600	P = 0.549
Oppositional defiant problems	56.33 $\pm$ 5.38	56.60 $\pm$ 4.79	Z = -0.597	P = 0.550
Conduct problems	54.87 $\pm$ 5.67	55.67 $\pm$ 4.72	Z = -0.970	P = 0.332
Internalizing problems	55.13 $\pm$ 7.81	56.07 $\pm$ 6.52	Z = -0.409	P = 0.682
Externalizing problems	58.20 $\pm$ 8.22	59.13 $\pm$ 11.81	Z = -0.118	P = 0.906
Total Problem	56.93 $\pm$ 8.27	57.40 $\pm$ 6.05	Z = -0.313	P = 0.755

Tabella 11. Confronto statistico dei punteggi neuropsicologici medi (Raven's Progressive Matrices, Epitrack Junior, Child Behavior CheckList e Parental Stress) prima e dopo 6 mesi di terapia aggiuntiva PER.

5.1.6 Perampanel ed abilità visuospatiali in bambini con epilessia.

Ci siamo, poi, concentrati sulle abilità cognitive visuo-spaziali e sui loro cambiamenti durante la terapia PER [167]. Queste abilità sono importanti in vari contesti e azioni umane, come il movimento, la comunicazione non verbale, l'orientamento spaziale, la rappresentazione spaziale, la produzione grafica, il riconoscimento geometrico e in diversi tipi di problem solving e risultati accademici [171,172]. Due diversi clinici dell'epilessia hanno formulato la diagnosi utilizzando osservazioni cliniche e registrazioni EEG utilizzando la classificazione della Lega Internazionale Contro l'Epilessia [6,8]. La sottotipizzazione dell'epilessia focale è stata effettuata in base alla storia clinica e alle caratteristiche EEG ictale e interictale. I criteri di ammissibilità erano i seguenti: i) epilessia focale o generalizzata non ben controllata dalla terapia farmacologica con uno o due farmaci anti convulsivanti, ii) QI non verbale superiore al quinto percentile (QI > 70), valutato con le matrici progressive di Raven iii) normale o corretta visione.

Per questo studio, abbiamo reclutato 46 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni (età media = 13,37 $\pm$ 1,51) che sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica

standardizzata al fine di valutare le abilità visuospatiali (Rey-Osterrieth Complex Figure test-RCFT) prima di aggiungere PER (basale; n = 46) e dopo 12 mesi di terapia farmacologica(T1; n = 42).Allo stesso tempo, sono state valutate le funzioni esecutive e l'intelligenza non verbale attraverso il test EpiTrack Junior e le matrici progressive standard (SPM). Due pazienti hanno rifiutato la somministrazione del test al T1 e due sono stati persi al follow-up.

Il 70% dei pazienti presentava crisi focali (con o senza ridotta consapevolezza); il restante 30% aveva crisi generalizzate. PER è stato aggiunto come prima aggiunta in 17pazienti (37%) e come seconda aggiunta nei rimanenti (Figura 11). I pazienti hanno ricevuto una dose variabile di PER compresa tra 2 e 8 mg(dose media = $3,40 \pm 1,17$).Dopo 12 mesi di terapia con PER, 23 pazienti (55%) hanno avuto una riduzione delle crisi >50% e sei erano liberi da crisi (14%). Non sono stati segnalati eventi avversi significativi ad eccezione di irritabilità transitoria (n = 3) e vertigini (n = 2), che non hanno richiesto la sospensione del farmaco.

Concomitant ASM	Baseline (N = 46)	T1 (N = 42)
Levetiracetam (LEV)	18 (39%)	16 (38%)
Valproic acid (VPA)	16 (35%)	14 (33%)
Carbamazepine (CBZ)	11 (24%)	6 (14%)
Ethosuximide (ETS)	8 (17%)	4 (10%)
Oxcarbazepine (OXC)	7 (15%)	5 (12%)
Lamotrigine (LTG)	6 (13%)	4 (10%)
Topiramate (TPM)	5 (11%)	2 (5%)
Clobazam (CLB)	5 (11%)	4 (10%)
Lacosamide (LCM)	3 (6%)	3 (7%)
Perampamil (PER)	0 (0%)	42 (100%)

Figura 11. ASM concomitanti al basale e al T1

Analizzando i risultati ottenuti dal RCFT-Direct Copy, è stato ottenuto un punteggio inferiore alla norma (<5° percentile) dal13% (6/46) dei pazienti e il 15% (7/46) ha mostrato un punteggio ai limiti bassi della norma (5° -15° percentile). Il punteggio medio RCFT- Direct Copy del campione totale al basale era $29,09 \pm 4,91$.test di correlazione di Spearman (Tabella 13) ha mostrato che il punteggio RCFT Direct Copy era significativamente correlato alle funzioni esecutive ($r = 0,614$; $p < 0,001$) e al QI non verbale ($r = 0,419$; $p < 0,001$), mentre non vi era alcuna associazione significativa con età, durata dell'epilessia, frequenza delle crisi, età di insorgenza dell'epilessia e numero di ASM.

Analizzando il test RCFT-Immediate Recall, abbiamo riscontrato che il 24% (11/46) dei pazienti con epilessia mostrava un punteggio sotto la norma (<5° percentile), mentre il 21% (8/46) mostrava un punteggio ai limiti bassi della norma (5°–15°percentili). Il punteggio totale medio RCFT-Immediate Recall al basale era $15,52 \pm 5,32$.

Dopo 12 mesi, alla rivalutazione, il 16% (7/42) dei pazienti ha ottenuto un punteggio RCFT-Direct Copy inferiore al normale e il 19% (8/42) dei pazienti ha ottenuto un punteggio del limite inferiore del normale; nel test RCFT-Immediate Recall, invece, il 20% (9/42) dei pazienti ha ottenuto punteggi inferiori alla norma (<5° percentile) e il 24% (10/42) ha ottenuto punteggi inferiori alla norma (5°-15 ° percentile).Abbiamo scoperto, quindi, che i punteggi medi RCFT-Direct Copy e -Immediate Recall non differivano significativamente dal basale (Tabella 14, Figura 12).

	Rey-Osterrieth complex figure test (visual spatial skills)	
	Copy	Recall
EpiTrack junior	$r = 0.614$	$r = 0.564$
(Executive functions)	$p = 0.000^*$	$p = 0.000^*$
SPM	$r = 0.419$	$r = 0.211$
(Non-verbal Intelligence)	$p = 0.004^*$	$p = 0.160$
Age	$r = 0.215$	$r = 0.112$
	$p = 0.151$	$p = 0.460$
Age at onset	$r = 0.255$	$r = 0.192$
	$p = 0.087$	$p = 0.200$
Epilepsy Duration	$r = -0.236$	$r = -0.213$
	$p = 0.114$	$p = 0.155$
Seizure frequency	$r = -0.051$	$r = 0.142$
	$p = 0.736$	$p = 0.347$
ASM number	$r = -0.082$	$r = -0.129$
	$p = 0.589$	$p = 0.392$
Perampanel dose	$r = 0.039$	$r = 0.092$
	$p = 0.797$	$p = 0.542$

Tabella 12. Test di correlazione di Spearman

	BASELINE	T1	Statistical analyses
	N = 46	N = 42	T1 vs. Baseline
RCFT (visual spatial skills)			
Copy			Wilcoxon
M ± SD	29.09 ± 4.91	29.57 ± 3.76	Z = -0.897 0.370
Recall			Wilcoxon
M ± SD	15.52 ± 5.32	15.76 ± 5.43	Z = -1.023 0.306
EPITRACK JUNIOR (executive functions)			
M ± SD	28.98 ± 5.69		
SPM (non-verbal Intelligence)			
M ± SD	96.35 ± 9.38		

Tabella 13. Confronto tra baseline e T1 dopo terapia aggiuntiva di PER

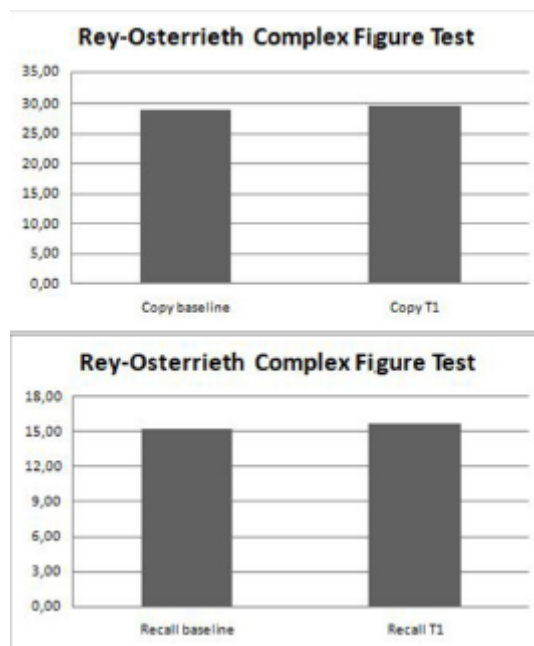


Figura 10. Cambiamenti nelle capacità visuospatiali dopo aggiunta di PER

5.1.7 Cognizione sociale e funzioni esecutive in bambini e adolescenti con epilessia focale.

Ultimo studio da considerare è il nostro lavoro volto a esplorare la cognizione sociale (riconoscimento delle emozioni facciali e teoria della mente) nei giovani pazienti con epilessia [173]. Sessantadue bambini e adolescenti di età compresa tra i 7 e i 16 anni (24 pazienti con età <12 anni) con diagnosi di epilessia focale sono stati reclutati presso l'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno. È stato reclutato anche un gruppo di controllo, comprendente 32 bambini e adolescenti sani, abbinati per sesso ed età. In tutti i pazienti del gruppo di controllo è stata esclusa la diagnosi di epilessia e tutti avevano un EEG normale. Tutte le caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti come età, sesso, anni di scolarizzazione, tipo di epilessia, frequenza delle crisi, età di insorgenza e durata dell'epilessia, probabile lobo/lato di insorgenza delle crisi, terapia anticrisi e risultati della risonanza magnetica sono riassunte in Tabella 15. Nel gruppo con epilessia il 52% dei pazienti ha avuto esordio critico nell'emisfero destro; Il 61% dei pazienti totali ha avuto un esordio temporale, il 24% frontale e il 15% occipitale.

	EPILEPSY GROUP	CONTROL GROUP	STATISTICS
N	62	32	
SEX			
Male	40 (65%)	18 (56%)	$\chi^2 = 0.610$
Female	22 (35%)	14 (44%)	$p = 0.240$
AGE IN YEARS (M $\pm$ SD)	12.74 $\pm$ 3.4	11.78 $\pm$ 3.87	$t = 1.24$
YEARS OF SCHOOLING	8.38 $\pm$ 3.62	9.45 $\pm$ 3.15	$p = 0.219$ $t = 1.49$ $p = 0.139$
EPILEPSY CHARACTERISTICS			
Age at onset (M $\pm$ SD)		6.74 $\pm$ 3.96	
Epilepsy duration in year (M $\pm$ SD)		6.00 $\pm$ 4.04	
Probable side of seizure onset			
Left		30 (48%)	
Right		32 (52%)	
Probable lobe of seizure onset			
Temporal		38 (61%)	
Frontal		15 (24%)	
Occipital		9 (15%)	
Seizure frequency (M $\pm$ SD)			
Monthly		20 (32%)	
Weekly		26 (42%)	
Daily		16 (26%)	
Drug therapy			
Mono		36 (58%)	
Poli		26 (42%)	
Number of ASDs (M $\pm$ SD)		1.6 $\pm$ 0.78	
MRI positive		16 (26%)	
-Frontal lobe		3 cortical dysplasia	
-Temporal lobe		5 mesial temporal sclerosis	
		2 cortical dysplasia	
		6 hypoxic-ischemic damage	

Tabella 14. Caratteristiche demografiche e cliniche dei due gruppi in esame

A tutti i partecipanti dello studio sono stati somministrati NEPSY-II, EpiTrack Junior e RPM, dalle cui valutazioni è emerso quanto segue. Nel sottotest NEPSY-II ER (Emotion Recognition), 26/62 (42%) pazienti con epilessia hanno ottenuto un punteggio totale inferiore alla norma (4; <2SD) e 20/62 (32%) pazienti hanno ottenuto un punteggio totale ai limiti inferiori della norma (7; <1DS), contro 0/32 (0%) dei controlli in entrambe le categorie (Figura 13). Il punteggio totale medio ER era ai limiti inferiori della norma per il gruppo epilessia (punteggio medio: 5,35 $\pm$ 2,68; <1SD) mentre rientrava nell'intervallo normale per il gruppo di controllo (punteggio medio 10,44 $\pm$ 1,00), e questa differenza era statisticamente significativo per il test t di Student per campioni non appaiati ($t(92)=10,33$, $p<0,00001$). Analizzando le emozioni individuali, il gruppo con epilessia ha ottenuto risultati significativamente inferiori rispetto al controllo nelle proprie capacità di identificare felicità, tristezza, rabbia, paura ed espressioni neutre rispetto ai controlli. Non c'era alcuna differenza, invece, nell'identificazione del disgusto.

Nel sottotest NEPSY-II TM (Theory of Mind), 6/62 (9,7%) pazienti con epilessia hanno ottenuto un punteggio totale inferiore alla norma (<4; <2DS) e 38/62 (61%) pazienti hanno ottenuto un punteggio totale ai limiti inferiori della norma (7; <1SD), rispettivamente contro 0/32 (0%) e 4/32 (13%) dei controlli (Figura 13). I punteggi

totali medi della MT erano ai limiti inferiori della norma per il gruppo con epilessia (punteggio medio $6,39 \pm 2,18$; <1 SD) mentre rientravano nell'intervallo normale per il gruppo di controllo (punteggio medio $9,69 \pm 1,98$) e il test t di Student ha rivelato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($t(92) = 7.13, p < 0.0001$).

Per quanto riguarda le funzioni esecutive, il punteggio medio di EpiTrack Junior del gruppo con epilessia rientrava nel range di “compromissione significativa”, mentre quello del gruppo di controllo rientrava nel range normale. Al contrario, l'intelligenza non verbale è stata conservata in entrambi i gruppi, con punteggi medi al test RPM che rientravano nell'intervallo normale, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($t(92) = 0,48, p = 0,630$).

L'analisi del test di regressione multipla ha mostrato alcune relazioni significative nel gruppo con epilessia: c'era una relazione positiva tra il punteggio ER e l'età di insorgenza dell'epilessia ($t = 2.290, p = 0.026$) e una relazione negativa con la durata della malattia ($t = 5,321, p < 0,001$). Inoltre, il punteggio ER era correlato positivamente con il punteggio delle funzioni esecutive ($t = 3,464, p = 0,001$) e con il punteggio dell'intelligenza non verbale ($t = 2,309, p = 0,025$). Il punteggio della MT era correlato negativamente con la frequenza delle crisi ($t = -4,487, p < 0,001$), mentre non è stata trovata alcuna relazione tra la MT e le funzioni esecutive o i punteggi dell'intelligenza non verbale ($p > 0,05$) (Tabella 17). Le Tabelle 16 e 18 riassumono i punteggi medi neuropsicologici per NEPSY-II, EpiTrack Junior e RPM nei due gruppi e i risultati del confronto statistico.

		EPILEPSY GROUP	CONTROL GROUP	STATISTICS
		M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	
SOCIAL COGNITION				
Emotion recognition (ER)	standard score	5.35 $\pm$ 2.68	10.44 $\pm$ 1.00	Student's t-test $t = 10.33, p = 0.000$
(single emotions)				Mann-Whitney test
Neutral	error number	1.77 $\pm$ 1.46	0.84 $\pm$ 0.88	$U = 593, p = 0.001$
Happiness	error number	0.45 $\pm$ 0.72	0.16 $\pm$ 0.37	$U = 785, p = 0.036$
Sadness	error number	3.29 $\pm$ 1.15	1.44 $\pm$ 1.80	$U = 408, p < 0.001$
Fear	error number	1.65 $\pm$ 1.07	0.50 $\pm$ 0.67	$U = 373, p < 0.001$
Anger	error number	2.29 $\pm$ 1.45	1.13 $\pm$ 1.1	$U = 534, p < 0.001$
Disgust	error number	2.03 $\pm$ 0.97	1.67 $\pm$ 1.10	$U = 777, p = 0.068$
Theory of Mind (TM)	standard score	6.39 $\pm$ 2.18	9.69 $\pm$ 1.98	Student's t-test $t = 7.13, p < 0.001$
EPITRACK JUNIOR	standard score	28.19 $\pm$ 4.25	32.22 $\pm$ 2.92	Student's t-test $t = 4.78, p < 0.001$
RAVEN PROGRESSIVE MATRICES	standard score	90.48 $\pm$ 8.65	91.47 $\pm$ 10.44	Student's t-test $t = 0.48, p = 0.630$

Tabella 15. Prestazioni nella cognizione sociale, funzioni esecutive e abilità cognitive nel gruppo di epilessia e nel gruppo di controllo

	EPILEPSY GROUP		CONTROL GROUP	
	ER	TM	ER	TM
EpiTrack Junior	t = 3.464 p=0.001	t = 0.108 p = 0.915	t = -0.219 p = 0.828	t = -1.369 p = 0.182
RPM	t = 2.309 p=0.025	t = 0.096 p = 0.923	t = -0.822 p = 0.418	t = -0.331 p = 0.743
ER	—	t = 1.958 p = 0.055	t = 1.145 p = 0.262	t = 1.145 p = 0.262
TM	t = 1.958 p = 0.055	—		
Age at onset	t = 2.290 p<0.001	t = -0.601 p = 0.550		
Epilepsy duration	t = -5.321 p<0.001	t = 1.894 p = 0.064		
Seizure frequency	t = 0.684 p = 0.498	t = -4.487 p<0.001		
Lobe of onset	t = -0.913 p = 0.365	t = 0.071 p = 0.943		
Side of onset	t = -1.995 p = 0.051	t = -0.370 p = 0.713		

Tabella 17. Analisi di regressione

		EPILEPSY GROUP		Statistics
		Children	Adolescents	
		M ± S	M ± SD	
SOCIAL COGNITION				Student's t-test
Emotion recognition (ER)	standard score	5.83 ± 2.66	5.05 ± 2.68	t = 1.12, p = 0.267
(single emotions)				Mann-Whitney test
Neutral	error number	2.08 ± 2.06	1.58 ± 0.89	U = 444, p = 0.856
Happiness	error number	0.58 ± 0.97	0.37 ± 0.49	U = 444, p = 0.837
Sadness	error number	3.25 ± 1.51	3.32 ± 0.87	U = 434, p = 0.737
Fear	error number	1.33 ± 0.64	1.84 ± 1.24	U = 330, p = 0.054
Anger	error number	2.67 ± 1.69	2.05 ± 1.25	U = 366, p = 0.183
Disgust	error number	2.33 ± 1.05	1.84 ± 0.89	U = 330, p = 0.053
Theory of Mind (TM)	standard score	6.17 ± 2.20	6.53 ± 2.19	Student's t-test t = 0.63, p = 0.532
EPITRACK JUNIOR	standard score	27.17 ± 5.10	28.84 ± 3.53	Student's t-test t = 1.53, p = 0.132
RAVEN PROGRESSIVE MATRICES	standard score	88.83 ± 9.87	91.53 ± 7.73	Student's t-test t = 1.20, p = 0.235
		CONTROL GROUP		Statistics
		Children	Adolescents	
		M ± SD	M ± SD	
SOCIAL COGNITION				Student's t-test
Emotion recognition (ER)	standard score	5.35 ± 2.68	10.44 ± 1.00	t = 0.50, p = 0.623
Neutral	error number	1.77 ± 1.46	0.84 ± 0.88	Mann-Whitney test U = 50, p = 0.002
Happiness	error number	0.45 ± 0.72	0.16 ± 0.37	U = 122, p = 0.741
Sadness	error number	3.29 ± 1.15	1.44 ± 1.80	U = 50, p = 0.002
Fear	error number	1.65 ± 1.07	0.50 ± 0.67	U = 81, p = 0.040
Anger	error number	2.29 ± 1.45	1.13 ± 1.1	U = 62, p = 0.009
Disgust	error number	2.03 ± 0.97	1.67 ± 1.10	U = 117, p = 0.670
Theory of Mind (TM)	standard score	6.39 ± 2.18	9.69 ± 1.98	Student's t-test t = 0.40, p = 0.690
EPITRACK JUNIOR	standard score	28.19 ± 4.25	32.22 ± 2.92	Student's t-test t = 0.50, p = 0.618
RAVEN PROGRESSIVE MATRICES	standard score	90.48 ± 8.65	91.47 ± 10.44	Student's t-test t = 1.32, p = 0.198

Tabella 16. Performance nella cognizione sociale, nella funzione esecutiva e nelle abilità cognitive nei bambini e negli adolescenti nel gruppo con epilessia e nel gruppo di controllo. M : media; SD: deviazione standard.

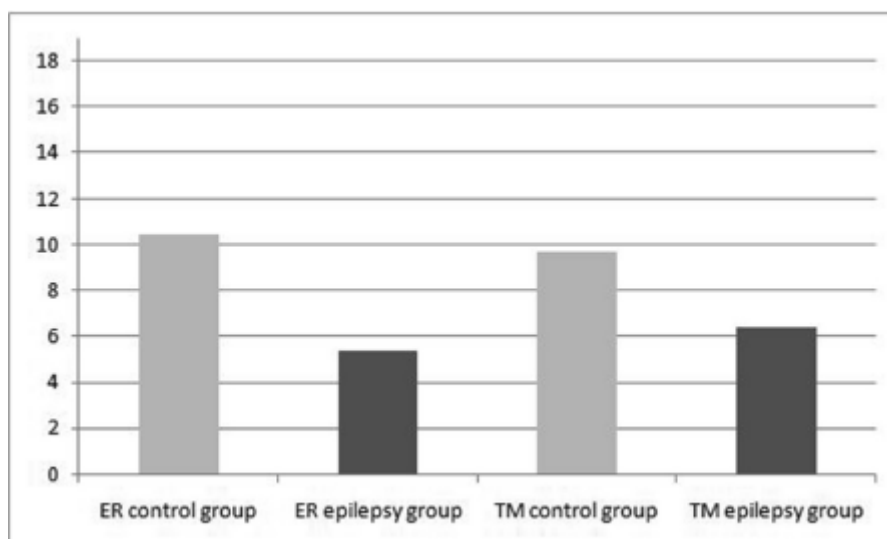


Figura 11. Punteggi medi di riconoscimento delle emozioni e teoria della mente nel gruppo di epilessia e nel gruppo di controllo. RE=riconoscimento delle emozioni TM=Teoria della Mente.

5.2 Discussione

Raggiungere il massimo controllo delle crisi preservando il funzionamento cognitivo e con minore impatto possibile sul profilo emotivo-comportamentale è l'obiettivo principale della terapia dell'epilessia e questo è particolarmente importante nei pazienti in età pediatrica [174]. Sebbene i trattamenti anticrisi siano efficaci nel ridurre la frequenza delle crisi, essi possono influenzare negativamente la cognizione. Sulla base della nostra esperienza è possibile ipotizzare un diverso impatto dei vari farmaci anticrisi sul profilo cognitivo e sulle funzioni esecutive nei bambini e negli adolescenti con epilessia.

5.2.1 Effetti della monoterapia con farmaci anticrisi sulle funzioni esecutive in età pediatrica

Il nostro lavoro sulla valutazione delle funzioni esecutive nei pazienti con epilessia e in monoterapia con farmaci anticrisi concorda con i risultati degli studi precedenti, suggerendo che i deficit delle funzioni cognitive ed esecutive siano molto frequenti nei pazienti pediatrici con epilessia [175]. Contrariamente alla letteratura precedente, non abbiamo, però, osservato che le prestazioni cognitive fossero associate al tipo o alla frequenza delle crisi. I nostri risultati nella rivalutazione dell'attenzione e delle funzioni esecutive (memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, inibizione, velocità di elaborazione,

fluenza verbale, pianificazione visuo-spaziale) variavano a seconda degli ASM impiegati. Nei pazienti trattati con LEV (n= 46) c'è stato un miglioramento significativo delle funzioni esecutive al follow-up rispetto al basale, confermato da un maggior numero percentuale di pazienti che sono migliorati rispetto ai pazienti che sono peggiorati (Tabella 2, Figura 3 e Figura 4). I nostri dati sono in linea con la letteratura precedente, dimostrando che LEV ha un buon profilo di tollerabilità per quanto riguarda la cognizione e le funzioni esecutive, probabilmente a causa del suo meccanismo d'azione [176,177]. In linea con questi risultati, uno studio randomizzato in doppio cieco su 98 bambini che ha confrontato LEV vs placebo ha rivelato che LEV non ha influenzato la memoria o l'attenzione, misurata da test standardizzati [178].

Nei pazienti trattati con VPA (n = 47) o ESM (n = 18) abbiamo riscontrato un lieve peggioramento nelle funzioni esecutive, ma questi valori non hanno raggiunto la significatività statistica (Tabella 2, Figura 3 e Figura 4). Il nostro risultato che mostrava come VPA ed ESM avessero avuto un impatto negativo sulla cognizione è anche coerente con la letteratura precedente che mostrava come VPA avesse ridotto le prestazioni attentive rispetto ai gruppi LTG ed ESM in uno studio randomizzato in doppio cieco su 446 bambini [179]. Un altro studio in età pediatrica ha confermato che la difficoltà nell'attenzione era più comune nei pazienti trattati con VPA rispetto a ESM nel breve e nel lungo termine [180].

Per quanto riguarda i soggetti che hanno utilizzato la terapia OXC (n = 20), i nostri risultati hanno mostrato un lieve miglioramento nelle funzioni esecutive rispetto al basale, ma questo risultato non è stato statisticamente significativo (Tabella 2, Figura 3 e Figura 4). In studi precedenti, l'OXC non è stata associata a effetti cognitivi deleteri e sono stati mostrati alcuni miglioramenti nella cognizione [181]. Uno studio su 168 bambini trattati con OXC ha rilevato che i punteggi di intelligenza sono migliorati dopo 28 settimane. Un altro studio su 70 bambini con epilessia ha dimostrato che non vi era evidenza di deterioramento cognitivo e che vi era stato un leggero miglioramento in alcuni pazienti dopo 18 mesi di terapia con OXC [182,183].

Infine, il gruppo di trattamento con CBZ ha mostrato un peggioramento statisticamente significativo delle funzioni esecutive rispetto al basale (Tabella 2, Figura 3 e Figura 4) coerente con gli studi di letteratura precedente [184,185]. In particolare, Hessen et al. nel 2009, ha dimostrato che CBZ peggiorava le capacità cognitive e che la sua

interruzione migliorava le capacità cognitive utilizzando uno studio randomizzato e controllato in monoterapia [186].

Nel complesso, i nostri risultati sono globalmente in accordo con quelli della letteratura, secondo la quale i vecchi ASM come CBZ, VPA e ESM, hanno un maggiore effetto negativo sulla cognizione rispetto ai nuovi AED, LEV e OXC [187]. I risultati ottenuti in termini di variazioni delle funzioni esecutive non sembrano dipendere da fattori legati all'epilessia (età di insorgenza della malattia, durata della malattia, quantità di crisi) poiché tutti i gruppi erano omogenei per queste caratteristiche. D'altra parte, non possono nemmeno dipendere dall'esito clinico, perché tutti i pazienti erano ben controllati dalla terapia farmacologica. Poiché l'EpiTrack Junior dimostra una buona affidabilità test-retest a 3 mesi, è probabile che tali variazioni al follow-up siano associate al diverso tipo di ASM e al loro diverso meccanismo d'azione.

5.2.2 Effetti della monoterapia con farmaci anticrisi sulla memoria visuo-spaziale in età pediatrica

La percezione visuo-spaziale e la memoria visuo-spaziale sono due abilità fondamentali per il corretto funzionamento cognitivo umano, che consentono a ciascun individuo di interagire adeguatamente con il mondo esterno [189]. Le abilità di percezione visuo-spaziale sono la capacità di rappresentare, modificare e richiamare informazioni simboliche non linguistiche. La memoria visuo-spaziale, inclusa da alcuni autori nel lavoro memoria, si distingue in una componente visiva, che immagazzina informazioni visive come colori, forme e orientamento degli oggetti, e una componente spaziale che acquisisce le relazioni spaziali tra i diversi elementi [190,191]. Queste abilità sono indispensabili in una complessa varietà di azioni umane, come la comunicazione non verbale, l'orientamento e il movimento nello spazio, la rappresentazione spaziale e la memorizzazione, il riconoscimento geometrico, la produzione grafica e in diverse forme di problem solving e risultati scolastici [192,193]. Sebbene le abilità visuospatiali appaiano molto presto, questi processi cognitivi non sono completamente sviluppati nei bambini di età inferiore ai 7 anni e continuano a perfezionarsi durante l'adolescenza [194,195]. Studi di neuroimaging, che indagano i correlati neurali della memoria visuo-spaziale, hanno suggerito che queste reti siano costituite da alcune aree corticali come la corteccia frontale superiore e intraparietale e

anche da tratti di materia bianca che le collegano [196,197]. Sebbene diversi studi di letteratura suggeriscano una compromissione delle abilità visuospatiali nei bambini e negli adolescenti con epilessia, la compromissione delle capacità di memoria visuo-spaziale non è stata sufficientemente documentata in diverse forme di epilessia [198]. In un recente lavoro di MacAllister et al. (2019) [199], gli autori hanno valutato le funzioni neuropsicologiche di 80 bambini e adolescenti tra 6 e 15 anni (età media $9,87 \pm 2,82$) con epilessia focale e generalizzata rispetto a un gruppo di controllo, utilizzando il test Wechsler Intelligence Scale for Children - Quinta Edizione (WISC-V). Rispetto ai controlli, i pazienti con epilessia hanno mostrato punteggi medi significativamente più bassi in tutti gli indici WISC-V, incluso l'indice di percezione visuo-spaziale ($p < 0,001$); inoltre, la percentuale di soggetti con epilessia che hanno ottenuto un punteggio inferiore all'intervallo medio nell'indice di percezione visuo-spaziale era significativamente più alta nel gruppo con epilessia rispetto al gruppo di controllo (20% contro 1,3%; $p < 0,001$).

Il nostro studio retrospettivo longitudinale si è basato su 207 pazienti pediatriche, con nuova diagnosi di epilessia, che sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica per la percezione e la memoria visuo-spaziale prima e dopo 12 mesi dall'introduzione della monoterapia LEV, VPA, ESM, OXC o CBZ.

Al basale, un punteggio ai limiti bassi della norma è stato riscontrato rispettivamente nel 7,25% e nel 12,56% dei pazienti nelle capacità di percezione visuo-spaziale e memoria visuo-spaziale, mentre circa il 7% dei nostri pazienti ha ottenuto un punteggio inferiore alla norma in entrambe queste abilità. I punteggi relativi alle capacità di percezione visuo-spaziale non differivano dal gruppo di controllo; al contrario, i punteggi medi delle capacità di memoria visuo-spaziale erano significativamente inferiori rispetto ai controlli in tutti e cinque i trattamenti. Questo dato è coerente con gli altri dati della letteratura, che hanno mostrato che nei soggetti con epilessia c'era una compromissione più o meno grave delle capacità di memoria visuo-spaziale mentre la percezione visuo-spaziale era preservata.

Nel nostro campione, le prestazioni peggiori nella memoria visuo-spaziale erano correlate all'insorgenza precoce e alla durata più lunga dell'epilessia e delle funzioni esecutive, mentre non vi era alcuna associazione significativa con il QI non verbale, la frequenza delle crisi, il tipo di epilessia, il lobo e il lato dell'insorgenza delle crisi. I

nostri dati rafforzano le evidenze che suggeriscono che un'età più precoce dell'insorgenza delle crisi può portare a una maggiore compromissione delle funzioni cognitive, agendo su un sistema neuronale ancora in via di sviluppo [200].

Nel nostro studio, è stata trovata una correlazione positiva tra le funzioni esecutive e le capacità di memoria visuo-spaziale al basale. Questa relazione non era presente nelle capacità di percezione visuo-spaziale. Sulla base dei nostri risultati, è possibile ipotizzare che la capacità di memoria visuo-spaziale possa dipendere dalle funzioni esecutive, che, a loro volta, possono essere compromesse nei pazienti epilettici e possono anche essere influenzate dalla terapia farmacologica [163]. Sarebbe utile indagare meglio il ruolo delle singole funzioni esecutive (attenzione focalizzata, memoria di lavoro) sulla memoria visuo-spaziale attraverso l'analisi multifattoriale in studi futuri.

La relazione tra la compromissione delle capacità di memoria visuo-spaziale e il lobo/lato di insorgenza delle crisi è controversa. Sebbene sia generalmente accettato che il lobo temporale sinistro sia coinvolto nelle capacità di memoria verbale e il lobo temporale destro nelle capacità di memoria visuo-spaziale, la correlazione tra lobo/lato di origine delle crisi e le prestazioni clinicamente rilevabili non è chiara. Infatti, mentre alcuni studi hanno riportato un effetto differenziale della lateralizzazione del focus epilettico sulle prestazioni della memoria, in altri studi questa correlazione non è stata confermata [201,202]. Lo studio di Volkl-Kernstock e colleghi (2006) [203], che ha studiato specificamente le prestazioni visuo-spaziali nei bambini con epilessia infantile benigna con picchi centro-temporali, ha mostrato una compromissione significativa della memoria spaziale a breve e lungo termine rispetto ai controlli, che era indipendente dal lato di insorgenza della crisi (destro o sinistro) e dal farmaco prescritto.

Nel nostro studio, alla rivalutazione di 12 mesi, le capacità di percezione visuo-spaziale non sono cambiate in modo significativo rispetto al basale in tutti e cinque i gruppi di trattamento; invece, le capacità di memoria visuo-spaziale sono cambiate a seconda del tipo di ASM impiegato. In particolare, i soggetti che assumevano VPA, ETS e CBZ hanno ottenuto risultati significativamente peggiori rispetto al basale, mentre in quelli che assumevano LEV e OXC non si sono verificati cambiamenti significativi nelle prestazioni. Non abbiamo trovato una relazione significativa tra la dose di ASM e le abilità visuospatiali. Per quanto ne sappiamo, non ci sono altri studi comparativi che

indaghino specificamente le funzioni della memoria visuo-spaziale, in relazione al trattamento con ASM. Tuttavia, i nostri risultati hanno mostrato che anche questa specifica capacità cognitiva è più compromessa nei bambini e negli adolescenti che assumono ASM di vecchia generazione (VPA, ETS e CBZ) rispetto a quelle più recenti (LEV e OXC).

5.2.3 Effetti cognitivi, adattivi e comportamentali della terapia aggiuntiva con rufinamide nella sindrome di Lennox-Gastaut

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) rappresenta fino al 10% di tutti i casi di epilessia infantile ed è caratterizzata da molteplici tipi di crisi, tra cui assenze toniche, atoniche e atipiche [204], associate a picchi-onda lente (<3 Hz) generalizzate, visibili all'elettroencefalografia, e a disabilità intellettiva. Si verifica durante la prima decade di vita, tipicamente tra i 3 e i 5 anni, ed è più comune nei maschi [205,206]. La maggior parte dei pazienti ha convulsioni refrattarie a più farmaci anticrisi [205,207,208] e continua ad avere crisi quotidiane con conseguente significativa morbidità e deterioramento della qualità della vita [209].

I bambini con LGS di solito sperimentano una regressione cognitiva già prima della diagnosi; quest'ultima, è quasi sempre associata a deterioramento cognitivo da moderato a grave. Il deterioramento cognitivo sembra essere correlato all'età di insorgenza e alla persistenza delle crisi. La sindrome di Lennox-Gastaut è un'encefalopatia evolutiva epilettica, cioè una malattia in cui l'attività epilettica stessa contribuisce a gravi compromissioni cognitive e comportamentali al di là di quanto ci si potrebbe aspettare dalla sola patologia sottostante [210]. Tuttavia, non ci sono prove della misura in cui il declino cognitivo potrebbe essere dovuto alla patologia sottostante rispetto all'epilessia intrattabile. Ci sono alcune prove che l'uso precoce di ASM più recenti potrebbe limitare la disfunzione cognitiva, ma solo se associato a una significativa riduzione delle crisi [211,212]. D'altra parte, come già descritto, il trattamento anticrisi può causare effetti collaterali cognitivi.

La rufinamide (RFM) è stata approvata nel 2007 per il trattamento aggiuntivo delle crisi associate a LGS in pazienti di età >4 anni [213-215]. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione della RFM nel controllo delle crisi epilettiche sia ancora sconosciuto, il più probabile meccanismo sembra essere il prolungamento dello stato di inattività dei canali

del sodio. Uno studio di fase III controllato con placebo, condotto su 138 pazienti con LGS, ha dimostrato che RFM aveva un profilo di capacità di tolleranza favorevole e un'efficacia significativa nel ridurre i drop-attack e la frequenza totale delle crisi, rispetto al placebo. Questi risultati sono stati successivamente confermati in studi di estensione a lungo termine e supportati da dati in *real life* in bambini e adulti. Solo pochi studi sono condotti su modelli umani e animali che valutano l'effetto della RFM sulle funzioni cognitive [216].

Il nostro studio mirava a valutare i possibili cambiamenti nel profilo cognitivo, adattivo ed emotivo-comportamentale nei pazienti con LGS dopo 12 mesi di terapia RFM, attraverso una valutazione neuropsicologica standardizzata. Il nostro campione era composto da 16 soggetti (9/16 maschi, 56,3%) tra 7 e 58 anni (età media = $22,9 \pm 16,3$) con diagnosi di LGS. I nostri risultati sono in linea con uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di Glauser et al. [217]. Questo studio ha incluso 138 pazienti con LGS, di età compresa tra 4 e 30 anni, randomizzati a ricevere una terapia aggiuntiva con RNF (n = 74) o placebo (n = 64). Le dosi sono state titolate fino a un massimo di ~45 mg/kg/die. Il trattamento con rufinamide ha comportato una diminuzione mediana del 42,5% nella frequenza delle crisi di drop attack, mentre i pazienti trattati con placebo hanno avuto un aumento dell'1,4% ($p < 0,0001$). I pazienti che assumevano RFM hanno anche mostrato una diminuzione mediana del 32,7% nella frequenza totale delle crisi, rispetto all'11,7% nel gruppo placebo ($p = 0,0015$). Inoltre, c'era un tasso di risposta più alto statisticamente significativo nel gruppo RFM rispetto a quello del gruppo placebo per le crisi totali ($p = 0,0045$), le crisi tonico-atoniche ($p = 0,002$) e la gravità delle crisi ($p = 0,0041$). Sonnolenza e vomito sono stati gli unici eventi avversi associati all'uso di RFM segnalati con un'incidenza >5% rispetto al placebo. Eventi avversi gravi sono stati segnalati da 2 pazienti trattati con RFM e 2 pazienti trattati con placebo. Anche altri studi hanno confermato l'efficacia della RFM nei bambini e negli adulti con LGS, con un profilo di sicurezza/tollerabilità generalmente favorevole [218,219].

Nella maggior parte dei pazienti con LGS, a causa della grave condizione clinica, è difficile eseguire una valutazione neuropsicologica standardizzata; tuttavia, è riportato che la maggior parte di questi pazienti ha un certo grado di disabilità intellettiva e frequenti problemi emotivi/comportamentali, tra cui iperattività, aggressività, distrazione, sintomi di tipo psicotico e disturbi dell'umore [220]. I nostri risultati sono in

linea con gli studi precedenti, confermando il deficit cognitivo e adattivo e la presenza di problemi emotivo-comportamentali. Nello specifico, la valutazione neuropsicologica eseguita con il test LEITER-R al basale ha mostrato che solo il 18,75% del nostro campione aveva un profilo cognitivo nel range normale, mentre il restante 81,25% aveva funzioni cognitive non verbali compromesse (Tabella 8). Questi risultati si riferiscono solo alla componente non verbale dell'intelligenza (ad esempio, visuo-spaziale, riconoscimento e ragionamento associativo), a causa dell'incapacità di somministrare test verbali nel nostro paziente con consistente compromissione del linguaggio. La valutazione del profilo adattivo, misurata dall'intervista di Vineland al genitore/caregiver, ha mostrato che tutti i punteggi (comunicazione, socializzazione e capacità di vita quotidiana) erano al di sotto della norma. Tutti i pazienti hanno ottenuto punteggi equivalenti all'età molto al di sotto della loro età reale, indipendentemente da altri fattori come QI non verbale, sesso, età e numero di crisi (Tabella 8). L'analisi del questionario CBCL per i genitori/caregiver ha mostrato che il 50% del campione totale aveva problemi emotivo-comportamentali, con una leggera prevalenza di problemi internalizzanti (37%) piuttosto che esternalizzanti (25%). I genitori/tutori hanno riportato più frequentemente problemi di socializzazione, aggressività, problemi di attenzione, disturbi somatici e ansia/depressione nei nostri pazienti (Tabelle 7,8).

Per quanto riguarda il ruolo della RFM sul profilo cognitivo e comportamentale dei pazienti con LGS, i dati sono limitati. Alcuni studi precedenti hanno riportato un profilo cognitivo favorevole rispetto ad altri ASM [99] e hanno considerato RFM una buona opzione per il trattamento di bambini con problemi cognitivi e/o di attenzione [212,221]. Nella nostra coorte, l'analisi statistica tra T2 e basale ha mostrato una tendenza al miglioramento delle capacità cognitive non verbali dopo 12 mesi di follow-up nei soggetti trattati con RFM. Il profilo adattivo è rimasto stabile dopo 12 mesi, con un leggero aumento del quoziente adattivo totale e alcune singole sottoscale, senza raggiungere la significatività statistica (Tabella 8). Il confronto statistico tra T2 e il basale del profilo emotivo-comportamentale ha mostrato una leggera diminuzione dei problemi esternalizzanti e dei problemi totali e un leggero aumento dei problemi internalizzanti, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica (Tabella 8). Un trend di significatività è stato osservato solo nella sottoscala ansiosi/depressi, che è leggermente peggiorata. La riduzione delle crisi, osservata nei nostri pazienti, potrebbe aver influito positivamente sui comportamenti esternalizzanti e sui problemi meno

interiorizzanti. Tuttavia, l'analisi di correlazione non ha rivelato una correlazione statisticamente significativa tra il numero di sequestri e i punteggi LEITER-R, Vineland e CBCL. Nessun altro studio ha valutato le capacità di adattamento e i problemi emotivi/comportamentali dopo la terapia RFM. Tuttavia, Aldenkamp et al. hanno condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo per la valutazione delle funzioni cognitive dopo l'introduzione della RFM [28]. Lo studio ha incluso 189 pazienti con epilessia, divisi in cinque gruppi di trattamento: placebo (n = 41), 200 mg/die (n = 33), 400 mg/die (n = 38), 800 mg/die (n = 37) e 1600 mg/giorno (n = 40). Il risultato più importante è che in nessuno dei test cognitivi si è verificato un peggioramento statisticamente significativo per nessuna delle dosi di RFM quando si confronta il periodo post-trattamento (12 settimane) con il basale (prima dell'introduzione di RFM) e nessuna differenza statisticamente significativa è stato trovato tra RFM e placebo [222].

5.2.4. Profilo cognitivo nell'epilessia a ponte centro-temporali dell'infanzia (BECTS) in terapia con levetiracetam: 2 anni di follow-up.

L'epilessia benigna a ponte centro-temporali (BECTS) è un disturbo neurologico che colpisce circa l'1-2% dei bambini in età scolare e in età prescolare, con un'incidenza di 6,2-21 su 100.000 bambini [223]; è caratterizzata da crisi epilettiche focali a breve termine, che di solito iniziano tra i 3 ei 13 anni e scompaiono quasi sempre con l'età 15–17 [224]. La maggior parte delle crisi si verifica durante il sonno e alcune di esse possono evolvere in crisi tonico-cloniche generalizzate. L'EEG mostra tipicamente ponte centro-temporali (CTS), spesso seguite da onde lente attivate dal sonno e tendenti a diffondersi bilateralmente. Tradizionalmente, si ritiene che questa condizione abbia un decorso relativamente benigno, indipendentemente dalla frequenza delle crisi [225]. Tuttavia, una letteratura sempre crescente ha dimostrato che i bambini con BECTS hanno prestazioni peggiori dei loro coetanei in alcuni compiti cognitivi e comportamentali, specialmente in alcuni domini cognitivi specifici come il linguaggio e la memoria verbale [226]. Non è ancora chiaro se questi cambiamenti siano originariamente parte della sindrome o una conseguenza delle crisi o delle anomalie EEG.

Dato il suo profilo farmacocinetico favorevole e la buona tollerabilità e sicurezza [177], il levetiracetam (LEV) è stato considerato una valida alternativa in monoterapia nei pazienti pediatrici con epilessia [227]. Questo farmaco agisce attraverso un peculiare meccanismo d'azione, rispetto agli altri ASM, in quanto si lega alla proteina della vescicola sinaptica SV2A, regolando i meccanismi di esocitosi necessari per il rilascio dei neurotrasmettitori [228]. Levetiracetam ha mostrato una buona efficacia anticrisi ad ampio spettro sia nell'epilessia focale che generalizzata [229], con modesti effetti avversi. Tra i principali effetti indesiderati ci sono sonnolenza, astenia, vertigini, irritabilità, nervosismo e aggressività [230,231]; gli effetti comportamentali sembrano verificarsi più frequentemente nei pazienti più giovani (sotto i 4 anni di età). Tuttavia, sono sempre reversibili dopo l'interruzione della terapia. Levetiracetam ha mostrato una buona efficacia nel ridurre la frequenza delle convulsioni e della STC nei ragazzi con BECTS [232]. Inoltre, per quanto riguarda il profilo cognitivo, il LEV da solo non è stato descritto come avente effetti cognitivi negativi [233].

Lo scopo del nostro studio osservazionale, retrospettivo è stato quello di valutare i cambiamenti nel profilo cognitivo in ragazzi e adolescenti con BECTS in monoterapia con LEV attraverso un monitoraggio di 24 mesi e confrontarli con un gruppo di bambini con DSA. L'analisi dei dati ha rivelato un significativo miglioramento del profilo cognitivo complessivo, nonché della comprensione verbale, del ragionamento percettivo, della memoria di lavoro e della velocità di elaborazione nei pazienti le cui crisi sono trattate con LEV, mentre nel gruppo di controllo, tutti questi rimangono sostanzialmente invariati. La presenza del gruppo di controllo ci consente di escludere l'influenza di alcuni fattori demografici e socioculturali sui risultati (età, sesso, livello socioculturale). Questi risultati sono coerenti con uno studio precedente [212]: lo studio randomizzato e controllato da Levisohn e colleghi, nel 2009, ha dimostrato che dopo 12 settimane di follow-up, non c'erano differenze significative nei parametri cognitivi misurati dal test Leiter-R nei bambini con epilessia focale che avevano assunto LEV come componenti aggiuntivi (46 casi) o placebo (27 casi) [178]. Più recentemente, uno studio aggiuntivo in aperto ha mostrato un profilo cognitivo stabile in 103 bambini tra i 4 e i 16 anni a cui era stato somministrato LEV per 48 settimane [234].

Un'analisi più dettagliata dei singoli sottoindici del WISC-IV ha anche rivelato che le abilità verbali – espresse attraverso l'indice VUI – sono migliorate nel nostro campione. Questi risultati sono in accordo con quelli di uno studio di Piazzini et al., nel 2007

[235]. Gli autori hanno indicato un miglioramento delle capacità di fluency verbale nei pazienti che assumono LEV, assumendo un potenziale ruolo sul metabolismo delle aree corticali responsabili dell'attenzione e del linguaggio. Inoltre, anche le prestazioni che coinvolgono le funzioni esecutive (memoria di lavoro, attenzione selettiva e velocità di elaborazione), espresse dagli indici WMI e PSI, sono migliorate nei nostri pazienti. Questi risultati confermano e arricchiscono quei risultati che sono già stati evidenziati in studi precedenti su popolazioni adulte [236]. Uno studio del 2012 di Cho et al. ha dimostrato che il miglioramento del profilo cognitivo in seguito all'introduzione di LEV era correlato ai cambiamenti EEG tipicamente indotti dal farmaco (riduzione delle bande delta e theta, aumento delle bande A2 e B2) in alcune specifiche regioni corticali [237]. Tuttavia, questi dati non possono essere confermati nel nostro studio perché non è stata eseguita un'analisi spettrale dell'EEG. Nessuno dei pazienti reclutati ha avuto reazioni avverse significative nei 2 anni di follow-up, ad eccezione di vertigini (1/20), mal di testa (2/20) e irritabilità (1/20), che sono tra gli effetti avversi più comuni di LEV e non hanno richiesto, in ogni caso, la sospensione del trattamento. Ciò conferma il buon profilo di tollerabilità del farmaco.

5.2.5 Perampanel ed epilessia tipo assenze dell'infanzia: un'esperienza di real-life.

Perampanel (PER) è farmaco anticonvulsivante di terza generazione, di recente introduzione, basato su un meccanismo d'azione diverso rispetto ai farmaci precedenti, agendo come antagonista selettivo non competitivo del canale ionico del recettore AMPA del glutammato [166]. Gli studi disponibili sull'efficacia e la sicurezza del PER negli adolescenti hanno mostrato un profilo rischio-beneficio complessivamente favorevole, con eventi avversi generalmente lievi o moderati [167-169]. Secondo gli studi più recenti, il PER può essere considerato tra gli anticonvulsivanti ad “ampio spettro” in quanto alcune evidenze ne suggeriscono l'efficacia nel ridurre sia le crisi focali che le crisi generalizzate primarie e secondarie [168,169]. Inoltre, non è stata trovata alcuna prova per sospettare un'associazione tra PER e peggioramento delle crisi nelle epilessie generalizzate [168].

Il nostro studio retrospettivo ha esaminato 20 pazienti di età compresa tra 8 e 10 anni (maschi = 7, età media = $9,25 \pm 0,85$) con diagnosi di epilessia con assenza infantile in

cui il PER è stato aggiunto come primo farmaco aggiuntivo per il controllo incompleto delle crisi. Nel complesso, la nostra esperienza ha mostrato una buona efficacia del PER nel ridurre la frequenza delle crisi di assenza; 15/20 pazienti (75%) erano liberi da crisi dopo l'introduzione del PER. Dei restanti 5 pazienti, 3 pazienti hanno ottenuto una riduzione delle crisi <50% (12%) e 2 pazienti non hanno risposto (8%), quindi sono passati a un altro farmaco anticrisi. Nei 15 pazienti che erano liberi da crisi dopo la terapia con PER, l'esame video-EEG era negativo per anomalie epilettiche. Il tasso di ritenzione dopo 12 mesi di follow-up è stato del 75%.

I nostri risultati confermano e supportano i dati di studi precedenti, che avevano già suggerito un effetto globale di riduzione delle crisi di assenza in diverse forme di epilessia, inclusa l'epilessia di assenza infantile[169]. Gli *outcomes* delle crisi di assenza sono riportati in un'analisi post hoc di uno studio controllato randomizzato (PER = 27 vs. placebo = 33), in nove studi osservazionali e in due case-studies. Nell'analisi post hoc dello studio controllato randomizzato[238], le libertà da crisi di assenza sono state riportate nel 22,2% dei pazienti (6/27) nel gruppo PER e nel 12,1% (4/33) nel gruppo placebo mentre l'aumento della frequenza delle crisi di assenza è stata osservata nel 29,6% (8/27) dei pazienti che assumevano PER e nel 45,5% (15/33) dei pazienti che assumevano placebo.

Per quanto riguarda specificamente l'epilessia delle assenze infantili, i risultati con PER sono riportati in 43 pazienti in due studi osservazionali [239,240]. La coorte più ampia era di 37 pazienti di età >12 anni (n = 21 con epilessia di assenza giovanile, n = 10 con epilessia tipo assenze dell'infanzia e n = 6 con epilessia di assenza ad esordio in età adulta) [239]. In questi 37 pazienti, la frequenza delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie è stata ridotta del 71,4% rispetto al basale dopo 1 anno di terapia PER e il 51,4% dei pazienti (19/37) era libero da crisi a 12 mesi e dopo una visita al sesto mese (67,9% libero da crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, 33,3% libero da crisi miocloniche, 48,4% libero da crisi di assenza).

Per quanto riguarda la tollerabilità del PER, i nostri dati hanno mostrato un profilo di tollerabilità complessivamente buono: 2 pazienti su 20 (10%) hanno riportato eventi avversi lievi caratterizzati da irritabilità, mal di testa e vertigini durante il primo mese di trattamento con PER; tuttavia, questi effetti sono stati transitori e non hanno richiesto

l'interruzione della terapia. Altri effetti avversi importanti non sono stati riportati per l'intera durata del trattamento con PER (follow-up medio = $10,15 \pm 4,77$ mesi).

La valutazione neuropsicologica standardizzata ha mostrato che dopo 6 mesi di trattamento con PER non ci sono stati cambiamenti significativi nel profilo cognitivo non verbale. Anche le funzioni esecutive (memoria di lavoro, spostamento, inibizione, attenzione sostenuta) non sono sembrate cambiate rispetto al basale, confermando i risultati di alcuni studi precedenti. L'impatto del PER sulla cognizione è stato precedentemente esplorato da diversi studi e una recente revisione sistematica di Witt & Helmstaedter ha indicato preliminarmente un profilo cognitivo neutro del PER senza deterioramenti o miglioramenti cognitivi sistematici [241]. I nostri risultati hanno confermato quelli di studi precedenti, che avevano mostrato una buona tollerabilità sul profilo cognitivo nei bambini epilettici sottoposti a terapia con PER; è importante sottolineare questo risultato poiché, soprattutto in età pediatrica, le funzioni cognitive ed esecutive sono fondamentali intermini di buon adattamento sociale, rendimento scolastico e buona qualità della vita [99,163-165].

Per quanto riguarda gli aspetti comportamentali ed emotivi, è noto che i bambini con epilessia sono a maggior rischio di sviluppare problemi internalizzanti ed esternalizzanti rispetto ai loro coetanei e questi sintomi possono peggiorare con i farmaci anticrisi. Alcuni studi precedenti hanno evidenziato un aumento dei sintomi esternalizzanti nei pazienti che assumevano PER [242,243]. A tal fine, nel nostro campione è stata effettuata una valutazione standardizzata dei problemi emotivi e comportamentali attraverso un questionario somministrato ai genitori. Come riportato dai genitori, il trattamento aggiuntivo con PER non ha determinato nei nostri pazienti un aumento dei problemi sia internalizzanti che esternalizzanti, confermando i dati della nostra precedente ricerca [169].

Non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nei livelli di stress percepiti dai genitori dopo l'aggiunta del PER anche se in alcuni nostri lavori precedenti avevamo evidenziato che ci potessero essere elevati livelli di stress genitoriali, anche nelle forme più lievi di epilessia [244].

5.2.6. Perampanel ed abilità visuospatiali in bambini con epilessia.

Riguardo lo studio della memoria visuo-spaziale, abbiamo condotto un'indagine su 46 pazienti pediatrici con epilessia focale o generalizzata resistente ai farmaci, che sono stati valutati con test neuropsicologici prima e 12 mesi dopo l'inserimento di PER.

Alla valutazione basale è stato ottenuto un punteggio inferiore alla media rispettivamente nel 13 e 24% dei pazienti nella percezione e memoria visuo-spaziale, mentre il 15 e 21% dei pazienti ha mostrato un punteggio ai limiti inferiori della norma in queste abilità. I nostri dati confermano quanto già descritto da studi precedenti, che hanno dimostrato una compromissione globale delle abilità visuospatiali nei pazienti epilettici rispetto ai controlli [245,246]. Il nostro studio, in linea con lo studio di Tallarita et al. [247], mostra una maggiore svalutazione della memoria visuo-spaziale rispetto alla percezione visuo-spaziale nei pazienti con epilessia. L'analisi di correlazione nel nostro campione ha mostrato che la percezione visuo-spaziale era significativamente correlata con l'intelligenza non verbale e la memoria visuo-spaziale era significativamente correlata sia con l'intelligenza non verbale che con le funzioni esecutive (ad esempio, attenzione, memoria del lavoro). I nostri risultati suggeriscono che il deficit di memoria visuo-spaziale negli adolescenti con epilessia potrebbe anche essere collegato alla compromissione delle funzioni esecutive; tuttavia, la ricerca futura dovrebbe essere condotta per indagare meglio l'estensione e la natura di questa correlazione.

Nel nostro campione, la percezione visuo-spaziale e la memoria non erano significativamente correlate a sesso, età, durata dell'epilessia, età all'insorgenza dell'epilessia, frequenza delle crisi, lato e lobo dell'insorgenza delle crisi e numero di ASM. I dati del nostro studio sono in contrasto con altre ricerche, che suggeriscono che una maggiore compromissione della funzione cognitiva può essere causata da un'età più precoce di insorgenza delle crisi, che colpiscono un sistema neuronale in via di sviluppo [188,200]. Alla rivalutazione a 12 mesi, nel nostro studio, la percezione visuo-spaziale e le capacità di memoria non erano significativamente mutate rispetto al basale, suggerendo che PER non ha avuto un impatto negativo su tali funzioni.

5.2.7 Cognizione sociale e funzioni esecutive in bambini e adolescenti con epilessia focale.

L'ultimo nostro studio descritto ha studiato il riconoscimento delle emozioni facciali e la teoria della mente in bambini e adolescenti con epilessia, utilizzando una batteria di test neuropsicologici standardizzati, e li ha correlati con le funzioni esecutive e cognitive.

Nel complesso, in linea con gli studi precedenti, i nostri risultati suggeriscono ulteriori evidenze del fatto che i pazienti con epilessia abbiano difficoltà in alcune componenti di base e avanzate della cognizione sociale, come il riconoscimento delle emozioni facciali e la teoria della mente, rispetto ai loro coetanei [161, 248]. In particolare, nel nostro campione, i bambini e gli adolescenti con epilessia hanno avuto difficoltà generali nel riconoscere gli stati emotivi attraverso le espressioni facciali, soprattutto per quanto riguarda la tristezza, la rabbia, la paura e la felicità. Abbiamo anche notato la tendenza ad attribuire erroneamente alcuni stati emotivi a espressioni neutre. I deficit nell'identificazione degli stati emotivi negativi (rabbia, paura e tristezza) sono già stati evidenziati in studi precedenti [249,250].

A differenza di quanto emerso in molti altri studi, nel nostro caso il deficit si estende al riconoscimento di tutte le emozioni e non solo di quelle negative. In accordo con studi precedenti, i nostri risultati hanno mostrato inoltre che i soggetti con epilessia focale erano meno capaci dei loro coetanei nella Teoria della Mente, cioè la capacità di percepire e interpretare correttamente gli stati mentali e i comportamenti altrui, nonché di comprendere false credenze, metafore e ironia [251].

Dato il maggior coinvolgimento delle regioni temporali nella genesi delle capacità di cognizione sociale, e sulla base di studi precedenti, abbiamo ipotizzato una relazione tra la performance nella cognizione sociale e il lobo di origine dell'epilessia [252]. Tuttavia, nel nostro campione le prestazioni nella cognizione sociale (sia nel riconoscimento delle emozioni facciali che nella Teoria della Mente) sembrano non essere associate ad altri fattori come il lobo/ lato dell'insorgenza della crisi. Questo risultato, in linea con la nuova comprensione dell'epilessia come "malattia di sistema", potrebbe suggerire l'ipotesi per la quale le crisi derivino da una disfunzione di interi network cerebrali, che coinvolgono strutture corticali e sottocorticali, indipendentemente dal lato/lobo di origine della scarica epilettica [253]. D'altra parte, la piccola dimensione del campione

potrebbe essere stata un limite nell'individuare questa differenza, pertanto questo risultato dovrebbe essere confermato attraverso studi su un campione più ampio. È stata trovata una relazione significativa tra riconoscimento delle emozioni facciali ed età di insorgenza e durata dell'epilessia. In particolare, i soggetti con prestazioni inferiori hanno una lunga storia di malattia. Questi dati confermano quanto già emerso da studi precedenti e suggeriscono che un'insorgenza precoce dell'epilessia potrebbe interferire con lo sviluppo di alcune reti neurali importanti per la cognizione sociale [160,254]. La teoria della mente, invece, sembra essere correlata alla gravità dell'epilessia. In particolare, i bambini e gli adolescenti che sperimentano un numero elevato di crisi mostrano prestazioni peggiori in questa capacità. Diverse ipotesi possono essere avanzate per spiegare questa relazione: in primo luogo, le crisi stesse potrebbero influenzare la rete neurale coinvolta nelle capacità di cognizione sociale; d'altra parte, un elevato numero di crisi potrebbe pregiudicare le funzioni esecutive, compromettendo di conseguenza la cognizione sociale; inoltre una maggiore gravità dell'epilessia potrebbe essere associata a uno stigma sociale, limitandone le interazioni con i coetanei e riducendo le opportunità di esperienze sociali [255].

In accordo con studi precedenti [256], le funzioni esecutive sono significativamente compromesse nei pazienti con epilessia rispetto ai controlli, a differenza dell'intelligenza non verbale che è preservata. Nel gruppo con epilessia, le prestazioni di cognizione sociale sono correlate alle funzioni esecutive e alle prestazioni di intelligenza non verbale. In particolare, i nostri risultati hanno evidenziato che i pazienti con maggiore compromissione delle funzioni esecutive e dell'intelligenza non verbale, sono anche quelli che sperimentano maggiori difficoltà nel riconoscere le espressioni facciali.

Il confronto tra bambini e adolescenti nel gruppo con epilessia e nel gruppo di controllo ha evidenziato alcune informazioni importanti. Nel gruppo con epilessia, i bambini e gli adolescenti non differivano significativamente in termini di caratteristiche demografiche e cliniche, fatta eccezione per la durata dell'epilessia. Tra i due sottogruppi non sono emerse differenze significative nel punteggio globale di ER, TM, RPM, EpiTrack Junior e anche nel riconoscimento di tutte le singole emozioni. Nel gruppo di controllo non sono state rilevate differenze significative tra bambini e adolescenti nel punteggio globale di ER, TM, RPM, EpiTrack Junior e nel riconoscimento della felicità e del disgusto; è emersa, invece, una differenza significativa tra i due sottogruppi nel

riconoscimento della paura, della tristezza e della rabbia, in cui i bambini più piccoli mostravano maggiori difficoltà. I risultati evidenziati nel gruppo di controllo sono in linea con gli studi evolutivi sulle diverse traiettorie della percezione delle emozioni facciali. La felicità, che è tipicamente la prima emozione riconoscibile, dipende dall'amigdala e dai lobi occipitali, che maturano prima nello sviluppo [257]. Tristezza, paura, rabbia e disgusto, che vengono riconosciuti in seguito, dipendendo principalmente da circuiti che coinvolgono insula, corteccia orbito-frontale e giro frontale mediale, che maturano progressivamente dall'infanzia alla prima età adulta [258]. Nel gruppo con epilessia, invece, questa differenza fisiologica legata all'età non è stata evidenziata e i deficit sembrano essere condivisi sia dai soggetti più giovani che da quelli più meno giovani. Questo risultato consente di ipotizzare che l'epilessia influenzi negativamente lo sviluppo e la maturazione delle reti neurali coinvolte nel riconoscimento delle emozioni facciali.

5.3 CONCLUSIONI

Questo lavoro suggerisce che i soggetti con epilessia in età evolutiva potrebbero manifestare difficoltà in alcune abilità cognitive, in particolare nelle funzioni esecutive (memoria di lavoro, flessibilità cognitiva, inibizione, shifting etc.). Tali deficit sarebbero presenti in una quota di pazienti con diverse forme di epilessia, anche in assenza di terapia farmacologica, se rapportati ad una popolazione di riferimento. Sembra che alcuni fattori legati all'epilessia (età di esordio dell'epilessia, durata dell'epilessia etc.) possano essere correlati a tali prestazioni anche se l'esatto meccanismo alla base delle disfunzioni non è noto. Le terapie farmacologiche anticrisi possono influire in maniera differente sulle prestazioni cognitive e sulle funzioni esecutive e sembrerebbe che i farmaci di nuova generazione presentino un profilo di tollerabilità migliore sul piano cognitivo rispetto ai precedenti. Dal punto di vista emotivo e comportamentale i nostri dati suggeriscono che i bambini e gli adolescenti con epilessia manifestino maggiori problemi sia internalizzanti che esternalizzanti rispetto ai loro coetanei e che tali difficoltà siano spesso correlate a maggiori livelli di stress genitoriale. I limiti principali dei nostri studi sono rappresentati dalla numerosità del campione e dall'eterogeneità dello stesso. Altro limite riscontrato è stato la difficoltà di valutare una popolazione di pazienti già compromessa dal punto di vista cognitivo. Punto di forza è stata presenza di un gruppo di controllo in diversi studi, che ci ha

consentito di confrontare i risultati ottenuti con quelli di bambini e adolescenti a sviluppo tipico, al fine di evidenziare eventuali differenze cognitive e nel profilo emotivo-comportamentale. Altri punti di forza sono stati l'impiego di test standardizzati e il disegno longitudinale di alcuni studi, che ci ha consentito di monitorare eventuali cambiamenti nel tempo.

In conclusione possiamo affermare che i bambini e gli adolescenti con epilessia presentano una gestione clinica complessa. Particolare attenzione dovrebbe essere posta al monitoraggio delle comorbidità sul piano emotivo e comportamentale. La scelta della terapia farmacologica più appropriata dovrebbe tenere conto sia del controllo delle crisi che della tollerabilità sul piano cognitivo, al fine di garantire una buona qualità di vita ai pazienti e alle loro famiglie.

BIBLIOGRAFIA

1. Militeri R, Neuropsichiatria infantile, V edizione, Idelson-Gnocchi, 2015, pp.267-269
2. Guerrini R, Epilessia nei bambini, Lancet 367 (9509) (2006 Feb 11) 499–524.
3. Magiorkinis E, Kalliopi S, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity, in *Epilepsy & behavior : E&B*, vol. 17, n. 1, gennaio 2010, pp. 103-108, DOI:10.1016/j.yebeh.2009.10.023,
4. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n. 13, 2003, pp. 1257-66, DOI:10.1056/NEJMra022308
5. 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., in *Epilepsia*, vol. 55, n. 4, 2014 Apr, pp. 475-82
6. Fisher R, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE), in *Epilepsia*, vol. 46, n. 4, 2005, pp. 470-2, DOI:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
7. Barcia Aguilar C, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Status Epilepticus-Work-Up and Management in Children. *Semin Neurol.* 2020 Dec;40(6):661-674. doi: 10.1055/s-0040-1719076.
8. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al: Instruction manual for the ILAE [International League Against Epilepsy] 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58 (4):531–542, 2017. doi: 10.1111/epi.13671
9. 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. Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia;*Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017 doi: 10.1111/epi.13709
10. Plioplys S. Depression in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 4 (Suppl. 3) (2003), pp. S39-S45
11. Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy *Epilepsy Behav*, 2 (2001), pp. 481-489
12. Williams J, Steel C, Sharp GB, et al. Anxiety in children with epilepsy *Epilepsy Behav*, 4 (2003), pp. 729-732
13. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective *Epilepsy Behav*, 1 (2000), pp. 219-227
14. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner HR. There is more to epilepsy than seizures: a reassessment of the postictal period [abstract] *Neurology*, 54 (2000), p. 352B

15. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood *Dev Med Child Neurol*, 45 (2003), pp. 50-54
16. Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics *Dev Med Child Neurol*, 45 (2003), pp. 724-730
17. Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, Silberstein SD. Epilepsy and migraine *Epilepsy Behav*, 4 (Suppl. 2) (2003), pp. S13-S24
18. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance *Epilepsy Behav*, 4 (Suppl. 2) (2003), pp. S39-S45
19. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, Koh S, Sankar R, Shields WD. (2008). Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 49(11), 1838-46.
20. Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1047-51. doi: 10.1212/wnl.56.8.1047.
21. Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar;50(3):205-12. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009.
22. Killory BD, Bai X, Negishi M, Vega C, Spann MN, Vestal M, Guo J, Berman R, Danielson N, Trejo J, Shisler D, Novotny EJ Jr, Constable RT, Blumenfeld H. Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *Neuroimage*. 2011 Jun 15;56(4):2209-17. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.036.
23. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol*. 1998 Jan;18(1):46-50. doi: 10.1016/s0887-8994(97)00154-9.
24. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 May 3;4:18024. doi: 10.1038/nrdp.2018.24.
25. Vanasse CM, Béland R, Carmant L, Lassonde M. Impact of childhood epilepsy on reading and phonological processing abilities. *Epilepsy Behav*. 2005 Sep;7(2):288-96. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.05.008.
26. Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 1991 Jan;6(1):65-72. doi: 10.1177/088307389100600114.
27. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F Jr, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, Valente KD. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5(6):988-94. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.09.001.
28. Fastenau PS, Jianzhao Shen, Dunn DW, Austin JK. Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning

disability and associated risk factors. *J Learn Disabil.* 2008 May-Jun;41(3):195-207. doi: 10.1177/0022219408317548.

29. Steer CR. Managing attention deficit/hyperactivity disorder: unmet needs and future directions. *Arch Dis Child.* 2005 Feb;90 Suppl 1(Suppl 1):i19-25. doi: 10.1136/ad.2004.059352.

30. Ott D, Caplan R, Guthrie D, Siddarth P, Komo S, Shields WD, Sankar R, Kornblum H, Chayasirisobhon S. Measures of psychopathology in children with complex partial seizures and primary generalized epilepsy with absence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001 Aug;40(8):907-14. doi: 10.1097/00004583-200108000-00012.

31. Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004 Oct;5 Suppl 3:S3-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.06.010.

32. Scheffer IE; Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 2019, 60(S3)(Suppl. 3), S17-S24.<http://dx.doi.org/10.1111/epi.16386>

33. Pierson TM, 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, Tifft CJ, Toro C, Boerkoel CF, Traynelis SF, Gahl WA. *GRIN2A* mutation and early-onset epileptic encephalopathy: Personalized therapy with memantine. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 2014, 1(3), 190-198.<http://dx.doi.org/10.1002/acn3.39>

34. Milligan CJ, Li M, Gazina EV, Heron SE, Nair U, Trager C, Reid CA, Venkat A, Younkin DP, Dlugos DJ, Petrovski S, Goldstein DB, Dibbens LM, Scheffer IE, Berkovic SF, Petrou S. *KCNT1* gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann. Neurol.*, 2014, 75(4), 581-590.<http://dx.doi.org/10.1002/ana.24128>

35. Mikati MA, Jiang YH, Carboni M, Shashi V, Petrovski S, Spillmann R, Milligan CJ, Li M, Greife A, McConkie A, Berkovic S, Scheffer I, Mullen S, Bonner M, Petrou S, Goldstein D. Quinidine in the treatment of *KCNT1*-positive epilepsies. *Ann. Neurol.*, 2015, 78(6), 995-999.<http://dx.doi.org/10.1002/ana.24520>

36. McTague A, Nair U, Malhotra S, Meyer E, Trump N, Gazina EV, Papandreou A, Ngoh A, Ackermann S, Ambegaonkar G, Appleton R, Desurkar A, Eltze C, Kneen R, Kumar AV, Lascelles K, Montgomery T, Ramesh V, Samanta R, Scott RH, Tan J, Whitehouse W, Poduri A, Scheffer IE, Chong WKK, Cross JH, Topf M, Petrou S, Kurian MA. Clinical and molecular characterization of *KCNT1*-related severe early-onset epilepsy. *Neurology*, 2018, 90(1), e55-e66.<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004762>

37. Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, Heron SE. *KCNT1* mutations in seizure disorders: The phenotypic spectrum and functional effects. *J. Med. Genet.*, 2016, 53(4), 217-225.<http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103508>

38. Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2020, 24, 15-23.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.008>

39. Turner TJ, Zourray C, Schorge S, Lignani G. Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *J. Neurochem.*, 2021, 157(2), 229-262. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.15168>
40. Lubroth P, Colasante G, Lignani G. *In vivo* genome editing therapeutic approaches for neurological disorders: Where are we in the translational pipeline? *Front. Neurosci.*, 2021, 15, 632522. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.632522>
41. Matagne V, Borloz E, Ehinger Y, Saidi L, Villard L, Roux JC. Severe off-target effects following intravenous delivery of AAV9-MECP2 in a female mouse model of Rett syndrome. *Neurobiol. Dis.*, 2021, 149, 105235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105235>
42. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*, 2015, 28, 3-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.012>
43. Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity. Epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch. Neurol.*, 1966, 15(5), 521-532. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1966.00470170075008>
44. Bäckström T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 1984, 69(4), 240-248. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb07807.x> PMID:6430018
45. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ, Schomer DL. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann. Neurol.*, 2003, 54(5), 625-637. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.10732>
46. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de cas d'hypsarythmie de Gibbs: Son traitement spectaculaire per l'ACTH. *Acta Neurol. Belg.*, 1958, 58, 130-141.
47. Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J. Pediatr.*, 1980, 96(3 Pt 1), 485-489. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(80\)80706-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80706-2)
48. Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, Momoi MY. Effects of high dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2000, 22(2), 145-147. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(99\)00127-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(99)00127-7)
49. Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH treatment of infantile spasms: Mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2002, 49, 185-197. [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(02\)49013-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(02)49013-7)
50. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T, Osawa M. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: Maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev.*, 2006, 28(1), 8-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2005.02.010>

51. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: Differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J. Pediatr.*, 2006, 148(4), 485-488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.041>
52. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 8), 3-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x>
53. Borges K. Mouse models: The ketogenic diet and polyunsaturated fatty acids. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl. 8), 64-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01838.x>
54. Willis S, Stoll J, Sweetman L, Borges K. Anticonvulsant effects of a triheptanoin diet in two mouse chronic seizure models. *Neurobiol. Dis.*, 2010, 40(3), 565-572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2010.07.017>
55. Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomed J.*, 2021, S2319-4170(21), 152-159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.003>
56. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, Wan CM. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: A systematic review of published prospective studies. *World J. Pediatr.*, 2017, 13(6), 528-536. <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-017-0053-2>
57. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, Caraballo RH, Cross JH, Dahlin MG, Donner EJ, Guzel O, Jehle RS, Klepper J, Kang HC, Lambrechts DA, Liu YMC, Nathan JK, Nordli DR, Pfeifer HH, Rho JM, Scheffer IE, Sharma S, Stafstrom CE, Thiele EA, Turner Z, Vaccarezza MM, van der Louw EJT, Veggioni P, Wheless JW, Wirrell C. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2), 175-192. <http://dx.doi.org/10.1002/epi4.12225>
58. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav.*, 2013, 29(3), 437-442. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.032>
59. Cervenka MC, Patton K, Eloyan A, Henry B, Kossoff EH. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy. *Nutr. Neurosci.*, 2016, 19(3), 131-137. <http://dx.doi.org/10.1179/1476830514Y.00000000162>
60. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*, 2005, 65(11), 1810-1812. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e>
61. Hu Q, Shen Y, Su T, Liu Y, Xu S. Clinical and genetic characteristics of Chinese children with GLUT1 deficiency syndrome: Case report and literature review. *Front. Genet.*, 2021, 12, 734481. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.734481>
62. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, Auvin S. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: An open

- prospective study. *EpilepsyRes.*, 2013, 105(1-2), 189-194.<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.11.009>
63. Chianese R, Coccurello R, Viggiano A, Scafuro M, Fiore M, Coppola G, Operto FF, Fasano S, Laye S, Pierantoni R, Meccariello R. Impact of dietary fats on brain functions. *Curr. Neuroparmacol.*, 2018, 16(7), 1059-1085.<http://dx.doi.org/10.2174/1570159X15666171017102547>
 64. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol.Scand.*, 2018, 137(1), 4-11.<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12830>
 65. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of lennox-gastaut syndrome:Treatment algorithms and practical considerations. *Front. Neurol.*, 2017, 8, 505.<http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>
 66. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.*, 2011, 7(1), 31-40.<http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>
 67. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, 2015(6), CD005222.<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005222.pub3>
 68. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, Chu K. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2017, 11, 1756285617722347.<http://dx.doi.org/10.1177/1756285617722347>
 69. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC. III Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2012, 78(24), 1974-1980.<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318259e2cf>
 70. Kapoor D, Sharma S, Garg D, Samaddar S, Panda I, Patra B, Mukherjee SB, Pemde HK. Intravenous methylprednisolone versus oral prednisolone for west syndrome: A randomized open label trial. *Indian J. Pediatr.*, 2021, 88(8), 778-784.<http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03630-3>
 71. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr. Neurol.*, 2005, 32(5), 300-306.<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.006>
 72. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, Inoue T, Hoshina M, Satomi R, Ohfu M, Itomi K, Takano K, Kirino T, Hirose S. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 2015, 27, 1-5.<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.006>
 73. Ariizumi M, Baba K, Hibio S, Shiihara H, Michihiro N, Ogawa K, Okubo O. Immunoglobulin therapy in the West syndrome. *Brain Dev.*, 1987, 9(4), 422-425.[http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(87\)80117-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(87)80117-1)

74. Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: Open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav.*, 2010, 17(1), 90-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.020>
75. Hausman-Kedem M, Menascu S, Greenstein Y, Fattal-Valevski A. Immunotherapy for GRIN2A and GRIN2D-related epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res.*, 2020, 163, 106325. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106325>
76. Nepal G, Shing YK, Yadav JK, Rehrig JH, Ojha R, Huang DY, Gajurel BP. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis. *Acta Neurol. Scand.*, 2020, 142(5), 449-459. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13291>
77. Gaspard N. A new hose to extinguish the fires? *Epilepsy Curr.*, 2019, 19(2), 86-87. <http://dx.doi.org/10.1177/1535759719835363>
78. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, Kim TJ, Shin YW, Lee KJ, Jun JS, Lee HS, Kim S, Park KI, Jung KH, Jung KY, Kim M, Lee SK, Chu K. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: An institutional cohort study. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4), 824-832. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0442-6>
79. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J. Child Neurol.*, 2002, 17(Suppl. 1), S4-S17. <http://dx.doi.org/10.1177/08830738020170010201>
80. Dallas J, Englot DJ, Naftel RP. Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures. *Seizure: Eur. J. Epilepsy*, 2020, 77, 76-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.11.007>
81. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 2019, 30(2), 219-230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.005>
82. Mezjan I, Gourfinkel-An I, Degos V, Clemenceau S, Navarro V, Masson V, Carpentier A, Mathon B. Outpatient vagus nerve stimulation surgery in patients with drug-resistant epilepsy with severe intellectual disability. *Epilepsy Behav.*, 2021, 118, 107931. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107931> PMID: 33770612
83. Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Garcia PA, Chang EF. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: A systematic review. *Epilepsy Behav.*, 2015, 51, 13-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.001>
84. Cooper IS, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. *Arch. Neurol.*, 1976, 33(8), 559-570. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1976.00500080037006>
85. Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: The centromedian thalamic target. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 2007, 97(Pt 2), 337-342. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_38

86. Tröster AI, Meador KJ, Irwin CP, Fisher RS. Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure*, 2017, 45, 133-141.<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.014>
87. Perucca E, French JA, Balestrini S, Braga P, Galanopoulou A, Jain S, Lim SH, Meador K, Nabbout R, Sofia F, Somerville E, Triki C, Trinka E, Wiebe S, Wilmschurst J, Wirrell E. Which terms should be used to describe medications used in the treatment of epilepsy? An ILAE position paper
88. Villanova M. Orientamenti clinico forensi criminologici ed educativo pedagogici di neuropsichiatria dell'età evolutiva per le professioni dell'infanzia e dell'adolescenza, La Sapienza, 2010.
89. Militeri R. Neuropsichiatria infantile, V edizione, Idelson-Gnocchi, 2015, pp.307-314
90. Andreoli, Cassano, Rossi. DSM-IV-TR MG: manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali per la medicina generale, Milano, Masson, 2^a ed: 2002.
91. American Psychiatric Association, *DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Quinta edizione*, Milano, Raffaello Cortina Editore, 2014.
92. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T, Reuner G, Karlmeier A, Kurlmann G. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19(1):55–64.<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.042>.
93. Davies SR, Field AR, Andersen T, Pestell C. The ecological validity of the Rey-Osterrieth Complex Figure: predicting everyday problems in children with neuropsychological disorders, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33 (7) (2011 Aug) 820e831.
94. Raven J, Raven JC, Court JH. Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales, Harcourt Assessment, San Antonio, TX, 2003 updated 2004.
95. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, Di Mario F, Westerveld M, Kulas J. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia*, 2008, 49(4), 608-614.<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x>
96. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, Scott RC, Neville BG. Cognition in schoolaged children with “active” epilepsy: A population-based study. *J.Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2015, 37(4), 429-438.<http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2015.1024103>
97. Schouten A, Oostrom K, Jennekens-Schinkel A, Peters AC. School career of children is at risk before diagnosis of epilepsy only. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2001, 43(8), 575-576.<http://dx.doi.org/10.1017/S0012162201241048>
98. Garcia-Ramos C, Jackson DC, Lin JJ, Dabbs K, Jones JE, Hsu DA, Stafstrom CE, Zawadzki L, Seidenberg M, Prabhakaran V, Hermann BP. Cognition and brain development in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 2015, 56(10), 1615-1622.<http://dx.doi.org/10.1111/epi.13125>

99. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, Roccella M, Carotenuto M, Margari L, Verrotti A. Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: A 2-year follow-up. *Epilepsy Behav.*, 2019, 97, 187-191. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.046>
100. Chapman KE, Specchio N, Shinnar S, Holmes GL. Seizing control of epileptic activity can improve outcome. *Epilepsia*, 2015, 56(10), 1482-1485. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13109>
101. Jehi L, Wyllie E, Devinsky O. Epileptic encephalopathies: Optimizing seizure control and developmental outcome. *Epilepsia*, 2015, 56(10), 1486-1489. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13107>
102. Widjaja E, Go C, McCoy B, Snead OC. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and metaanalysis. *Epilepsy Res.*, 2015, 109, 155-162. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.012>
103. Maltoni L, Posar A, Parmeggiani A. Long-term follow-up of cognitive functions in patients with continuous spike-waves during sleep (CSWS). *Epilepsy Behav.*, 2016, 60, 211-217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.006>
104. Holmes GL. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2016, 23(2), 120-126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2016.05.001>
105. Saniya K, Patil BG, Chavan MD, Prakash KG, Sailesh KS, Archana R, Johny M. Neuroanatomical changes in brain structures related to cognition in epilepsy: An update. *J. Nat. Sci. Biol. Med.*, 2017, 8(2), 139-143. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-9668.210016>
106. van Diessen E, Diederens SJ, Braun KP, Jansen FE, Stam CJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia*, 2013, 54(11), 1855-1865. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12350>
107. Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 2015, 50, 162-170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.005>
108. Otte WM, Dijkhuizen RM, van Meer MP, van der Hel WS, Verlinde SA, van Nieuwenhuizen O, Viergever MA, Stam CJ, Braun KP. Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: Reduced network efficiency coincides with white matter changes. *PLoS One*, 2012, 7(7), e39078. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039078>
109. Lieberman M. Social cognitive neuroscience: a review of core process, *Annu. Rev. Psychol.* 58:259-289.
110. Saxe R. Uniquely human social cognition, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006;16(2):235-239.
111. Hasson-Ohayon I, Mashiaich-Eizenberg M, Arnon-Ribenfeld N, Kravetz M S, Roe D. Neuro-cognition and social cognition elements of social functioning and social quality of life, *Psychiatr. Res.* 2017;258:538-543. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.004>.

112. Genova HM, Genualdi A, Goverover Y, Chiaravalloti ND, Marino C, Lengenfelder J. An investigation of the impact of facial affect recognition impairments in moderate to severe TBI on fatigue, depression, and quality of life, *Soc. Neurosci.* 2017;12(3):303-307. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1173584>.
113. Besag FMC, Vasey MJ. Social cognition and psychopathology in childhood and adolescence, *Epilepsy Behav.* 2019;10(18):30881-30883, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.015>, pii:S1525-5050.
114. Stewart E, Lah S, Smith ML. Patterns of impaired social cognition in children and adolescents with epilepsy: the borders between different epilepsy phenotypes. *Epilepsy Behav.* 2019;18:106146. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.031>.
115. Frith CD, Frith U. Interacting minds e a biological basis. *Science* 1999;286(5445):1692-1695.
116. Conway JR, Bird G. Conceptualizing degrees of theory of mind, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2018;13(7):1408-1410, <https://doi.org/10.1073/pnas.1722396115>, 115.
117. Frith CD, Frith U. Social cognition in humans. *Curr Biol.* 2007;21;17(16):R724-32.
118. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(2):231-9. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00202-6.
119. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(11): 559–572.
120. Ekman P. Facial expression and emotion. *The American Psychologist*, 1993;48(4), 384–392.
121. Adolphs R. Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2002;1(1):21-62. doi:10.1177/1534582302001001003.
122. Blair RJR. Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: B Series* 2003;358:561–572.
123. Sato W, Fujimura T, Kochiyama T, Suzuki N. Relationships among facial mimicry, emotional experience, and emotion recognition. *PLoS One.* 2013;8(3):e57889. doi:10.1371/journal.pone.0057889.
124. Calvo MG, Nummenmaa L. Perceptual and affective mechanisms in facial expression recognition: An integrative review. *Cogn Emot.* 2016;30(6):1081-106. doi: 10.1080/02699931.2015.1049124.
125. Somerville LH, Fani N, McClure-Tone EB. Behavioral and neural representation of emotional facial expressions across the lifespan. *Dev Neuropsychol.* 2011;36(4):408-28. doi: 10.1080/87565641.2010.549865.

126. Zard CE. Innate and Universal Facial Expressions: Evidence from Developmental and Cross-Cultural Research. *Psychol. Bull* 1994;115:288–299.
127. Scherer KR, Clark-Polner E, Mortillaro M. In the eye of the beholder? Universality and cultural specificity in the expression and perception of emotion. *International Journal of Psychology*, 2011;46(6), 401–435.
128. Batty M, Taylor MJ. The Development of Emotional Face Processing during Childhood. *Dev. Sci.* 2006;9:207–220.
129. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 2003a;54, 504–514.
130. Caron RF, Caron AJ, Myers RS. Do infants see emotional expressions in static faces? *Child Development*, 1985;56, 1552–1560.
131. Trevarthen C. Facial expressions of emotion in mother–infant interaction. *Human Neurobiology*, 1985;4, 21–32.
132. Bayet L, Behrendt HF, Cataldo JK, Westerlund A, Nelson CA. Recognition of facial emotions of varying intensities by three-year-olds. *Dev Psychol.* 2018;54(12):2240–2247. doi: 10.1037/dev0000588.
133. Vicari S, Snitzer Reilly J, Pasqualetti P, Vizzotto A, Caltagirone C. Recognition of facial expressions of emotions in school-age children: The intersection of perceptual and semantic categories. *Acta Paediatrica*, 2000;89, 836–845.
134. De Sonneville LM, Verschoor CA, Njokiktjien C, Ophet Veld V, Toorenaar N, Vranken M. Facial identity and facial emotions: speed, accuracy, and processing strategies in children and adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2002;24(2), 200–213.
135. Thomas LA, De Bellis MD, Graham R, LaBar KS. Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. *Developmental Science*, 2007;10(5), 547–558.
136. Adolphs R. Neural Systems for Recognizing Emotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002;12: 169–177.
137. Durston S, Hulshoff HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned?. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001;40, 1012–1020.
138. Todd RM, Evans JW, Morris D, Lewis MD, Taylor MJ. The changing face of emotion: age-related patterns of amygdala activation to salient faces. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2011;6(1), 12–23.
139. Kelly SJ, Day N, Streissguth AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicology and Teratology*, 2000;22(2), 143–149.

140. McClure EB, Pope K, Hoberman AJ, Pine DS, Leibenluft E. Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1172-4. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1172.
141. Memisevic H, Mujkanovic E, Ibralic-Biscevic I. Facial Emotion Recognition in Adolescents With Disabilities: The Effects of Type of Disability and Gender. *Percept Mot Skills*. 2016;123(1):127-37. doi:10.1177/0031512516660781.
142. Golan O, Gordon I, Fichman K, Keinan G. Specific Patterns of Emotion Recognition from Faces in Children with ASD: Results of a Cross-Modal Matching Paradigm. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(3):844-852. doi:10.1007/s10803-017-3389-5.
143. Wieckowski AT, White SW. Eye-Gaze Analysis of Facial Emotion Recognition and Expression in Adolescents with ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017;46(1):110-124. doi: 10.1080/15374416.2016.1204924.
144. Stevens D, Charman T, Blair RJR. Recognition of emotion in facial expression and vocal tones in children with psychopathic tendencies. *Journal of Genetic Psychology*, 2001;162, 201–211.
154. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry*, 2003;54, 515–528.
146. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, 1999;156, 891–896.
147. Salpekar JA, Dunn DW. Psychiatric and psychosocial consequences of pediatric epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2007;14(4), 181–188.
148. Tonks J, Slater A, Frampton I, Wall SE, Yates P, Williams WH. The development of emotion and empathy skills after childhood brain injury. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2009;51(1), 8–16.
149. Izard, CE. *Human emotions*. New York: Plenum Press, 1997.
150. Imuta K, Henry JD, Slaughter V, Selcuk B, Ruffman T. Theory of mind and prosocial behavior in childhood: A meta-analytic review. *Dev Psychol*. 2016;52(8):1192-205. doi: 10.1037/dev0000140.
151. Koyasu M, Kinoshita T. Review of the research on "theory of mind". *Shinrigaku Kenkyu*. 1997;68(1):51-67. doi: 10.4992/jjpsy.68.51.
152. Schaafsma SM, Pfaff DW, Spunt RP, Adolphs R. Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(2):65-72. Doi: 10.1016/j.tics.2014.11.007.
153. Peterson CC, Wellman HM. Longitudinal Theory of Mind (ToM) Development From Preschool to Adolescence With and Without ToM Delay. *Child Dev*. 2019;90(6):1917-1934. doi: 10.1111/cdev.13064..

154. Richardson H, Saxe R. Development of predictive responses in theory of mind brain regions. *Dev Sci.* 2020;23(1):e12863. doi: 10.1111/desc.12863.
155. Vollm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task, *Neuroimage* 2006;29(1):90-98.
156. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition.* 1985;21(1):37-46. doi: 10.1016/0010-0277(85)90022-8.
157. Berenguer C, Roselló B, Colomer C, Baixauli I, Miranda A. Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. *Res Dev Disabil* 2018;83:260-269. doi: 10.1016/j.ridd.2018.10.001.
158. Yazici KU, Yazici IP. Decreased theory of mind skills, increased emotion dysregulation and insight levels in adolescents diagnosed with obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2019;73(7):462-469. doi:10.1080/08039488.2019.1652341.
159. Stewart E, Catroppa C, Gonzalez L, Gill D, Webster R, Lawson J, Sabaz M, Mandalis A, Barton B, McLean S, Lah S. Theory of mind and social competence in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology.* 2019;33(7):986-995. doi: 10.1037/neu0000543.
160. Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA, Nichelli P. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(6):1547-1559, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01978.x>.
161. Stewart E, Catroppa C, Lah S. Theory of mind in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2016;26(1):3-24. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9313-x>.
162. Stewart E, Catroppa C, Gill D, Webster R, Lawson J, Mandalis A. et al. Theory of Mind and social competence in children and adolescents with genetic generalised epilepsy (GGE): relationships to epilepsy severity and antiepileptic drugs. *Seizure* 2018;60:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.015>.
163. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, Carotenuto M, Roccella M, Marotta R, di Bonaventura C, Verrotti A. Effects on executive functions of antiepileptic monotherapy in pediatric age. *Epilepsy Behav.* 2020 Jan;102:106648. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106648.
164. Operto FF, Pastorino GMG, Di Bonaventura C, Scuoppo C, Padovano C, Vivenzio V, Donadio S, Coppola G. Effects of antiseizure monotherapy on visuospatial memory in pediatric age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021 May;32:106-114. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.004.
165. Operto FF, Verrotti A, Marrelli A, Ciuffini R, Coppola G, Pastorino GMG, Striano P, Sole M, Zucca C, Manfredi V, Città S, Elia M. Cognitive, adaptive, and behavioral effects of adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: A prospective observational clinical study. *Epilepsy Behav.* 2020 Nov;112:107445. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107445.

166. Tsai JJ, Wu T, Leung H, Desudchit T, Tiamkao S, Lim KS, et al. Perampanel, an AMPA receptor antagonist: from clinical research to practice in clinical settings. *Acta Neurol Scand.* (2018) 137:378–91. doi: 10.1111/ane.12879
167. Operto FF, Vivenzio V, Scuoppo C, Padovano C, Roccella M, Quatrosi G, et al. Perampanel and visuospatial skills in children with epilepsy. *Front Neurol.* (2021) 12:696946. doi: 10.3389/fneur.2021.696946
168. Fernandes M, Dainese F, Operto F, Lattanzi S, Matricardi S, Renna R, et al. Perampanel effectiveness and tolerability in patients with epilepsy at long-term follow-up. *Epilepsy Behav.* (2021) 121:108069. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108069
169. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, Di Bonaventura C, Matricardi S, Verrotti A, et al. Perampanel tolerability in children and adolescents with focal epilepsy: effects on behavior and executive functions. *Epilepsy Behav.* (2020) 103:106879. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106879
170. Operto FF, Orsini A, Sica G, Scuoppo C, Padovano C, Vivenzio V, de Simone V, Rinaldi R, Belfiore G, Mazza R, Aiello S, Vetri L, Donadio S, Labate A and Pastorino GMG (2022) Perampanel and childhood absence epilepsy: A real life experience. *Front. Neurol.* 13:952900. doi: 10.3389/fneur.2022.952900
171. Fanari R, Meloni C, Massidda D. Visual and spatial working memory abilities predict early math skills: a longitudinal study. *Front Psychol.* (2019) 10:2460. doi: 10.3389/fpsyg.2019.02460
172. Giovagnoli G, Vicari S, Tomassetti S, Menghini D. The role of visual-spatial abilities in dyslexia: age differences in children's reading? *Front Psychol.* (2016) 7:1997. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01997
173. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, Di Bonaventura C, Marotta R, Pastorino N, Matricardi S, Verrotti A, Carotenuto M, Roccella M. Social cognition and executive functions in children and adolescents with focal epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep;28:167-175. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.06.019.
174. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(6):551–4. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>.
175. Hessen E, Alfstad KÅ, Torgersen H, Lossius MI. Tested and reported executive problems in children and youth epilepsy. *Brain Behav* 2018;8(5):e00971. <https://doi.org/10.1002/brb3.971>.
176. Meador KJ, Gevins A, Loring DW, LK McEvoy, Ray PG, Smith ME, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology* 2007;69(22):2076–84.
177. López-Góngora M, Martínez-Domeño A, García C, Escartín A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord* 2008 Dec;10(4):297–305. <https://doi.org/10.1684/epd.2008.0227>.

178. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, N01103 Levetiracetam StudyGroup. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partialonsetseizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferioritytrial. *Epilepsia* 2009;50:2377–2389.13.
170. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz Deborah G, Dlugos Dennis, Masur David, et al.Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl JMed* 2010;362(9):790–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902014>.
180. Masur D, Shinnar S, Cnaan A, Shinnar RC, Clark P,Wang J, et al. Pretreatment cognitivedeficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2013 Oct 29;81(18):1572–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca>
181. Kim D, Seo JH, Joo EY, Lee HW, Shin WC, Hong SB. Cognitive and psychosocial effectsof oxcarbazepine monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy. *ClinNeuropharmacol* 2014 Jul-Aug;37(4):100–7. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000038>.
182. Tzitziridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C.Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporalspikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):458–67.
183. Eun SH, Kim HD, Chung HJ, Kang HC, Lee JS, Kim JS, et al. A multicenter trial ofoxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partialseizures: a clinical and cognitive evaluation. *Seizure* 2012;21(9):679–84. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.007>
184. Mandelbaum DE, Burack GD, Bhise VV. Impact of antiepileptic drugs on cognition,behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *EpilepsyBehav* 2009;16(2):341–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.08.002>.
185. Wesner KA, Edgar C, Dean ADP, Wroe SJ. The cognitive and psychomotor effects oframacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*2009;14:522–8.
186. Hessen E, Lossius MI, Gjerstad L. Antiepileptic monotherapy significantly impairsnormative scores on common tests of executive functions. *Acta Neurol Scand*2009;119(3):194–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01109.x>.
187. Ulate-Campos A, Fernández IS. Cognitive and behavioral comorbidities: an unwantedeffect of antiepileptic drugs in children. *Semin Pediatr Neurol* 2017;24(4):320–30. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.10.011>.
188. Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance inchildhood epilepsy, *Seizure* 2006;15(4):235e241, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.01335>.
189. Linn M, Petersen A. Emergence and characterization of sex differences inspatial ability: a meta-analysis, *Child Dev.* 1986;56:1479e1498. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1985.tb00213.x>.

190. Aliotti NC, Rajabiun DA. Visual memory development in preschool children, *Percept. Mot. Skills* 1991;73:792e794, <https://doi.org/10.2466/pms.1991.73.3.792>.
191. Anderson VA, Lajoie G. Development of memory and learning skills in school-aged children: a neuropsychological perspective, *Appl. Neuropsychol.* 1996;128e139, https://doi.org/10.1207/s15324826an0303&4_5.
192. Young CJ, Levine SC, Mix KS. The connection between spatial and mathematical ability across development, *Front. Psychol.* 2018 Jun 4;9:755, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00755>.
193. Giovagnoli G, Vicari S, Tomassetti S, Menghini D. The role of visual-spatial abilities in dyslexia: age differences in children's reading? *Front. Psychol.* 2016 Dec 21;7:1997, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01997>.
194. De Beni R, Pazzaglia F, Gyselinck V, Meneghetti C. Visuospatial working memory and mental representation of spatial description, *Eur. J. Cognit. Psychol.* 2005;17:77e95.
195. Sorrentino P, Lardone A, Pesoli M, Liparoti M, Montuori S, Curcio G, et al. The development of spatial memory analyzed by means of ecological walking task, *Front. Psychol.* 2019;10:728, <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00728>.
196. Klingberg T. Development of a superior frontal-intraparietal network for visuospatial working memory, *Neuropsychologia* 2006;44:2171e2177, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.019>.
197. Krogsrud SK, Fjell AM, Tamnes CK, Grydeland H, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, et al. Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory: a longitudinal study, *PloS One* 2018;13:e0195540, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195540>.
198. Cohen M. Auditory/verbal and visual/spatial memory in children with complex partial epilepsy of temporal lobe origin, *Brain Cognit.* 1992;20(2):315e326, [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90024-g](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90024-g).
199. MacAllister WS, Maiman M, Vasserman M, Fay-McClymont T, Brooks BL, Sherman EMS. The WISC-V in children and adolescents with epilepsy, *Child Neuropsychol.* 2019;25(7):992e1002, <https://doi.org/10.1080/09297049.2019.1571181>.
200. Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP, Arends J, vander Linden I, Diepman L. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function, *J. Child Neurol.* 2003;18(6):407e412, <https://doi.org/10.1177/08830738030180060501>.
201. Bedoin N, Herbillon V, Lamoury I, Arthaud-Garde P, Ostrowsky K, DeBellescize J, et al. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes, *Epilepsy Behav.* 2006;9(2):268e274, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.06.002>.
202. Schouten D, Hendriksen JG, Aldenkamp AP. Performance of children with epilepsy on the Rey-Osterrieth complex figure test: is there an effect of localization

or lateralization? *Epilepsy Res.* 2009;83(2e3):184e189.
<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.11.002>.

2003. Volkl-Kernstock S, Willinger U, Feucht M. Spacial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centro-temporalspikes (BCECTS), *Epilepsy Res.* 2006;72(1):39e48.
<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.07.004>.

204. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Régis H, Dravet C, et al. Childhood epilepticencephalopathy with diffuse slow spike–waves (otherwise known as “petitmal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia.* 1966;7:139–79.

205. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on TheManagementof Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations.*Front Neurol.* 2017;8:505.

206. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox–Gastaut syndrome. *CNSDrugs.* 2010;24:363–74.

207. Aldenkamp AP, Dodson WE. Epilepsy and education; cognitive factors inlearning behavior, *Epilepsia.* 1990;31(Suppl. 4):S9–20.

208. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, Zagaroli L, Bonanni P, Coppola G, et al. The pharmacologicalmanagement of Lennox–Gastaut syndrome and critical literature review.*Seizure.* 2018;63:17–25. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.10.016>.

209. Dodson WE, Pellock JM. Pediatric epilepsy: diagnosis and treatment. New York:Demos Publications; 1993.

210. Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epilepticencephalopathies. *Neurobiol Dis.* 2016;92:72–89.

211. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, Dunn DW, SillanpääM. Psychiatric and behaviouraldisorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): adverse cognitiveand behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.*2016;16. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0817>.

212. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects ofnew antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev.* 2017;39(6):464–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>.

213. Coppola G, Besag F, Cusmai R, Dulac O, Kluger G, Moavero R, et al. Current role ofrufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatmentguidelines. *Eur J PASMiatr Neurol.* 2014;18(6):685–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.05.008>.

214. Striano P, McMurray R, Santamarina E, Falip M. Rufinamide for the treatment ofLennox–Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *EpilepticDisord.* 2018;20(1):13–29. <https://doi.org/10.1684/epd.2017.0950> 1.

215. Nikanorova M, Brandt C, Auvin S, McMurray R. Real-world data on rufinamide treatmentin patients with Lennox–Gastaut syndrome: results from a

- Europeannoninterventional registry study. *Epilepsy Behav.* 2017;76:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.026>.
216. Chen BH, Ahn JH, Park JH, Song M, Kim H, Lee TK, et al. Rufinamide, an antiepileptic drug, improves cognition and increases neurogenesis in the aged gerbil hippocampal dentate gyrus via increasing expressions of IGF-1, IGF-1R and p-CREB. *Chem Biol Interact.* 2018;286:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.03.007> 25.
217. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology.* 2008;70:1950–8.
218. Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, et al. Rufinamide in children and adults with Lennox–Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure.* 2010;19(9):587–91. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.09.008>.
219. Jaraba S, Santamarina E, Miró J, Toledo M, Molins A, Burcet J, et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(1):122–8. <https://doi.org/10.1111/ane.12572>.
220. Boel MJ. Behavioural and neuropsychological problems in refractory pASMiatic epilepsies. *Eur J PASMiatr Neurol.* 2004;8(6):291–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2004.08.002>.
221. Balagura G, Riva A, Marchese F, Verrotti A, Striano P. Adjunctive rufinamide in children with Lennox–Gastaut syndrome: a literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:369–79.
222. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia.* 2006;47:1153–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00589.x>.
223. Felix L, Hunter S. Pediatric aspects of epilepsy. In: Donders J, Hunter S, editors. *Principles and practice of lifespan developmental neuropsychology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 359–70. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511674815.028>.
224. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 4):S32–41.
225. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, et al, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey; 1995. p. 203–26.
226. Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2015;45:85–91

227. Zhang L, Wang C, Li W. A meta-analysis of randomized controlled trials on levetiracetam in the treatment of pediatric patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:769–79.
228. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9861–6.
229. Muramatsu K, Sawaura N, Ogata T, Makioka N, Tomita K, Motojima T, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam for pediatric refractory epilepsy. *Brain Dev* 2017;39:231–5.
230. Verrotti A, Prezioso G, Di Sabatino F, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: a meta-analysis on children and adults. *Seizure* 2015;31:49–55.
231. Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2010;12:177–86.
232. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 2007;29:281–4.
233. Wu T, Chen CC, Chen TC, Tseng YF, Chiang CB, Hung CC, et al. Clinical efficacy and cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in epilepsy: an open label multicenter study. *Epilepsy Behav* 2009;16:468–74.
234. Schiemann-Delgado J, Yang H, Loge C de L, Stalvey TJ, Jones J, Legoff D, et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012;27:80–9.
235. Piazzini A, Chifari R, Canevini MP, Turner K, Fontana SP, Canger R. Levetiracetam: an improvement of attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;68:181–8.
236. Helmstaedter C, Witt JA. The effects of levetiracetam on cognition: a noninterventional surveillance study. *Epilepsy Behav* 2008;13:642–9.
237. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol* 2012;123:883–91.
238. Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, Patten A, Malhotra M, Ngo LY, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. (2020) 80:115–23. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.011
239. Villanueva V, Garces M, Gomez A, Montoya J, Castillo A, Mauri Llerda JA, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. (2018) 59:1740–52. doi: 10.1111/epi.14522

240. Trinka E, Lattanzi S, Carpenter K, Corradetti T, Nucera B, Rinaldi F, et al. Exploring the evidence for broad-spectrum effectiveness of perampanel: asystematic review of clinical data in generalized seizures. *CNS Drugs*. (2021)35:821–37. doi: 10.1007/s40263-021-00831-y
241. Witt JA, Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: asystematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*. (2022) 94:107–11. doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.001
242. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia*. (2015) 56:1252–63. doi: 10.1111/epi.13054
243. Operto FF, Matricardi S, Pastorino GMG, Verrotti A, Coppola G. The ketogenic diet for the treatment of mood disorders in comorbidity with epilepsy in children and adolescents. *Front Pharmacol*. (2020)11:578396. doi: 10.3389/fphar.2020.578396
244. Operto FF, Mazza R, Pastorino GMG, Campanozzi S, Verrotti A, Coppola G. Parental stress in a sample of children with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. (2019)140:87–92. doi: 10.1111/ane.13106
245. Cimadevilla JM, Lizana JR, Roldán MD, Cánovas R, Rodríguez E. Spatial memory alterations in children with epilepsy of genetic origin or unknown cause. *Epileptic Disord*. (2014) 16:203–7. doi: 10.1684/epd.2014.0661
246. Mathon B, Bordes A, Amelot A, Carpentier A, Méré M, Dupont S, et al. Evaluation of psychomotor functions in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. (2020) 106:106985. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106985
247. Tallarita GM, Parente A, Giovagnoli AR. The visuospatial pattern of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;101(PtA):106582. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106582
248. Edwards M, Stewart E, Palermo R, Lah S. Facial emotion perception in patients with epilepsy: a systematic review with meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017;83: 212e225, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.013>
249. Golouboff N, Fiori N, Delalande O, Fohlen M, Dellatolas G, Jambaque I. Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia* 2008;46(5):1415e1428.
250. Bujarski KA, Flashman L, Li Z, Tosteson TD, Jobst BC, Thadani VM, et al. Investigating social cognition in epilepsy using a naturalistic task. *Epilepsia* 2016;57(9):1515e1520, <https://doi.org/10.1111/epi.13477>.
251. Morou N, Papaliagkas V, Markouli E, Karagianni M, Nazlidou E, Spilioti M, et al. Theory of Mind impairment in focal versus generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88:244e250, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.026>.
252. Bora E, Meletti S. Social cognition in temporal lobe epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*.;60:50-57. Doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.024.

253. Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings, *Epilepsia* 2016;57 (10):1546e1557, <https://doi.org/10.1111/epi.13510>.
254. Hlobil U, Rathore C, Alexander A, Sarma S, Radhakrishnan K. Impaired facial emotion recognition in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS): side and age at onset matters, *Epilepsy Res.* 2008;80 (2e3):150e157, <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.03.018>.
255. Jacoby A, Austin JK. Social stigma for adults and children with epilepsy, *Epilepsia* 2007(Suppl 9):48:6e9.
256. MacAllister WS, Vasserman M, Rosenthal J, Sherman E. Attention and executive functions in children with : what, why, and what to do, *Appl Neuropsychol Child* 2014;3 (3):215e225. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.839605>.
257. Herba C, Phillips M. Annotation: development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioral and neurological perspectives. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2004;45(7):1185e1198.
258. Thomas LA, De Bellis MD, Graham R, LaBar KS. Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence, *Dev. Sci.* 2007;10 (5):547e558.