



Facoltà di Medicina ed Odontoiatria - CdL B – AA 2013/14

Le Epilessie

definizione, classificazione, diagnosi e terapia

Prof. Oriano Mecarelli

Dipartimento Neurologia e Psichiatria
Neurofisiopatologia

E-mail: oriano.mecarelli@uniroma1.it

Cenni di Storia dell' Epilessia

Epilessia: dal greco *ἐπιλαμβάνειν* (essere sopraffatti, essere colti di sorpresa)

La prima Classificazione delle Epilessie venne scritta dagli Assiro-Babilonesi (Sakikku, 1067-46 AC)
L'E. era ben conosciuta nell'Antica Cina, in Egitto, etc, e ad essa si attribuiva per lo più un'origine sovranaturale

Ippocrate (400 a.C.) : “ L' Epilessia non è un “male sacro” ma una malattia del cervello

Impero Romano : “morbus comitialis”

(quando durante un comitio un partecipante veniva colto da una crisi epilettica questo veniva considerato di cattivo auspicio)

Medio Evo : oscurantismo (“possessione demoniaca”)

Illuminismo:

1783 – “*Traité de l' Epilepsie*”, di Tissot (E. : predisposizione del cervello associata a cause irritative)

J.H. Jackson (1825-1911) : E.: “scarica improvvisa, temporanea ed eccessiva di cellule instabili di una parte della sostanza grigia del cervello”

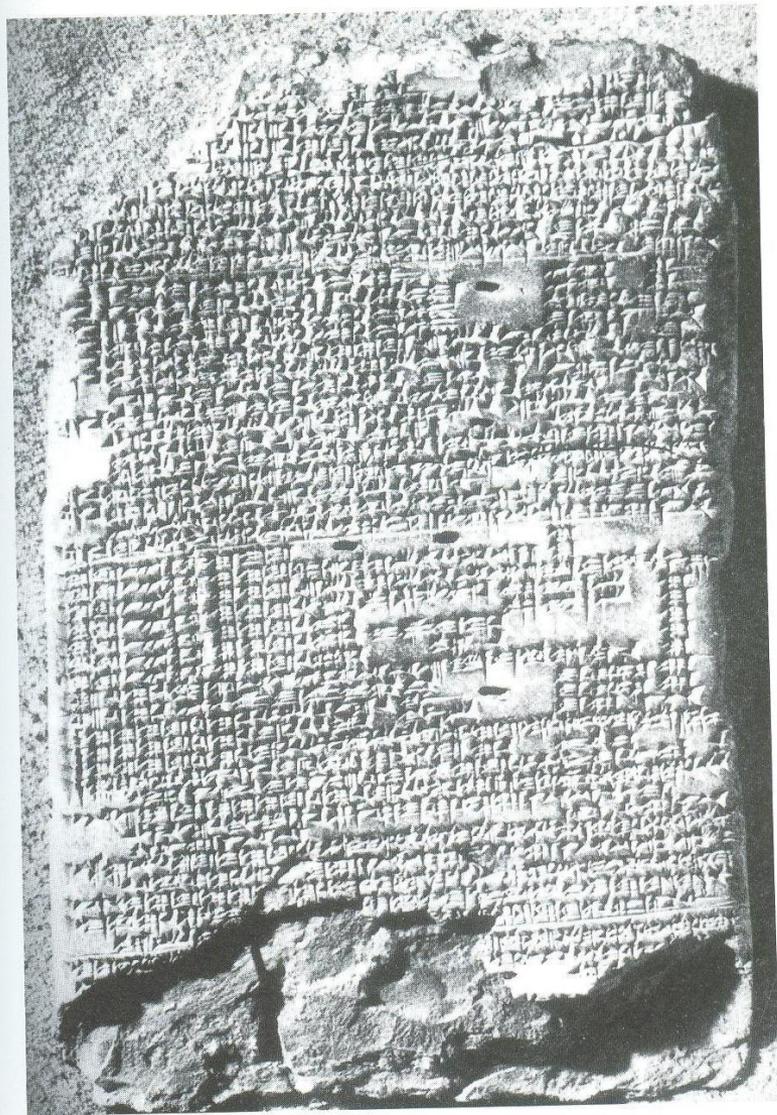
1920-1940 *Introduzione nella pratica clinica dell' Elettroencefalografia- EEG (H.Berger)*

Dal 1950 in poi sviluppo delle più importanti Scuole Epilettologiche

USA : Gibbs, Lennox, Gray Walter, et al

CANADA (Montreal) : Penfield, Jasper

EUROPA: Parigi (Bancaud, Talairach) – Marsiglia (Gastaut)



Tavoletta babilonese appartenente ad un trattato di medicina che riporta la descrizione e i metodi di cura dell'epilessia. Riprodotto da J.V.K. Wilson e E.H. Reynolds, *Translation and Analysis of a Cuneiform Text Forming Part of a Babylonian Treatise on Epilepsy*, «Medical History» 34, 1990, pp. 185-198.

Definizioni

Crisi epilettica:

una manifestazione clinica parossistica dovuta ad una scarica anomala, ipersincrona di una popolazione più o meno estesa di neuroni corticali.

(sintomi: motori, sensitivo/sensoriali, psichici , associati o meno a perdita di coscienza)

Le Crisi Epilettiche possono essere:

- **Sintomatiche Acute (provocate)**
- **Spontanee (non provocate)**

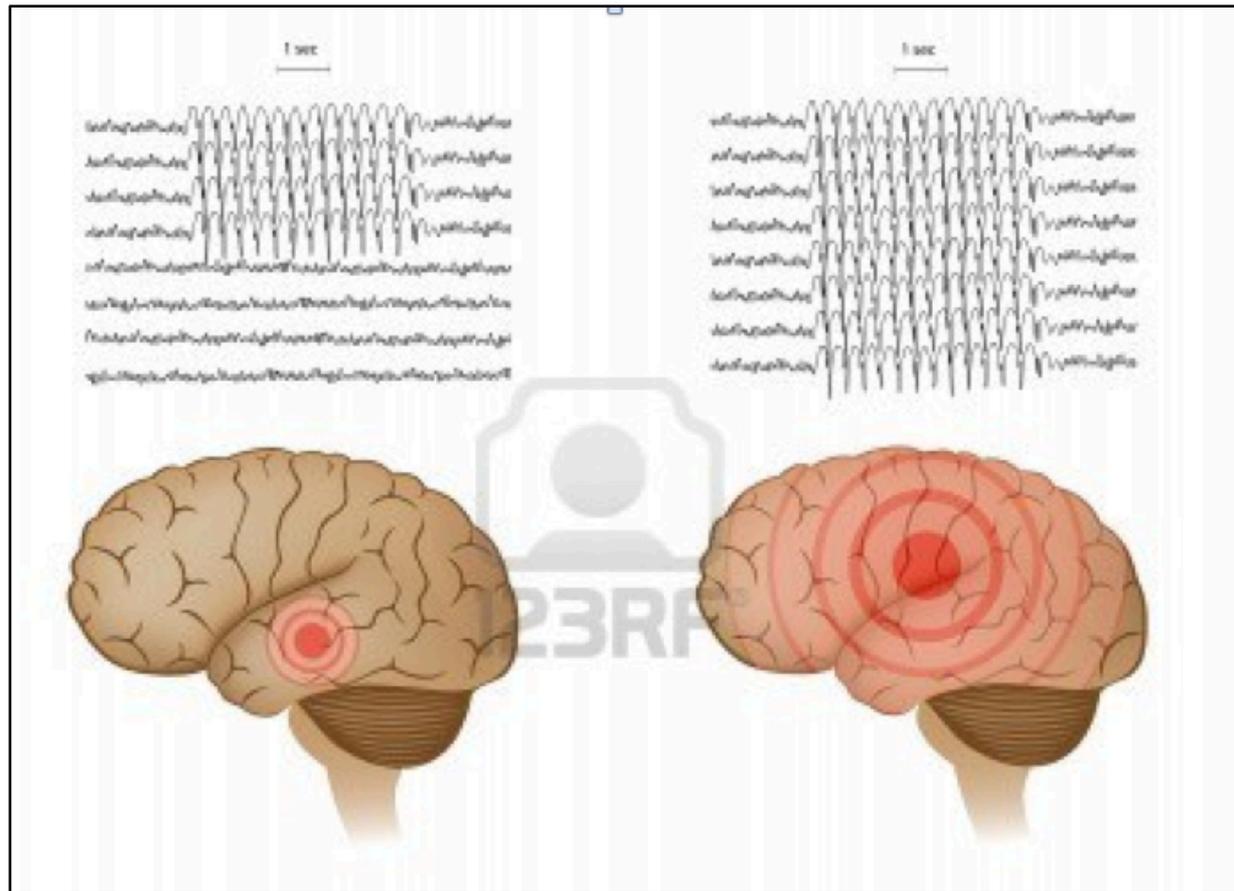
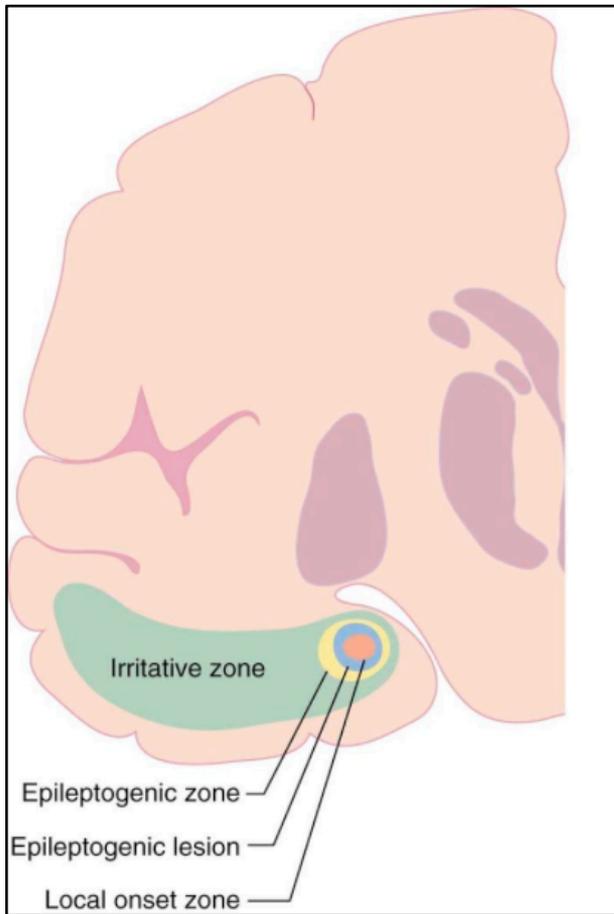
Epilessia:

una condizione patologica cronica caratterizzata da crisi ricorrenti (almeno 2, a distanza di > 24 h.) e non-provocate

Sindrome Epilettica:

una condizione patologica di tipo epilettico caratterizzata da un insieme di segni e sintomi concomitanti, alla cui definizione concorrono l' etiologia, il tipo di crisi, il pattern EEG, l' età, la severità, etc

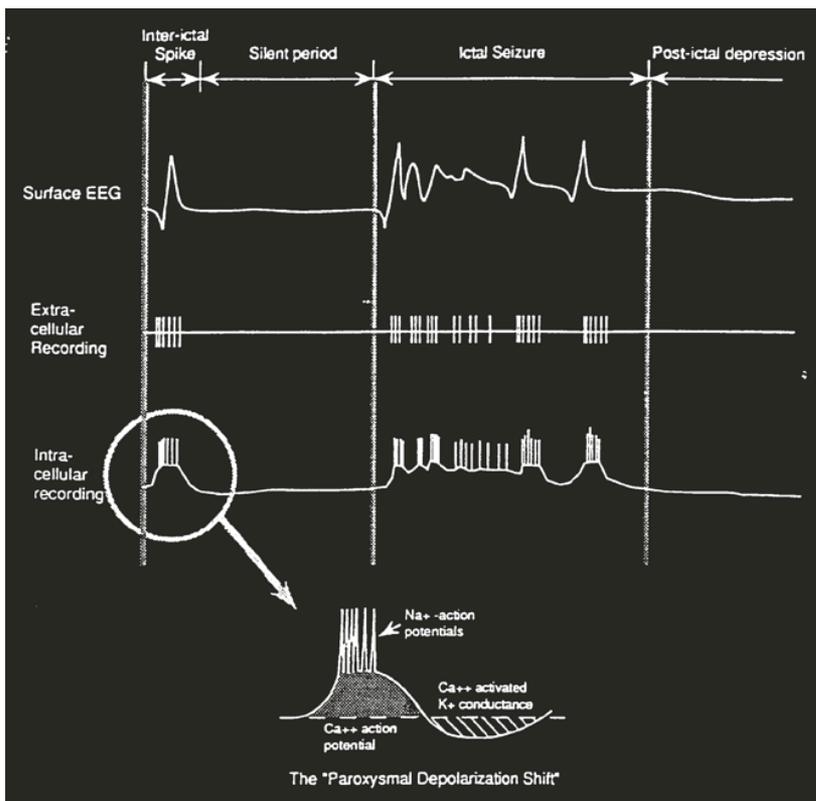
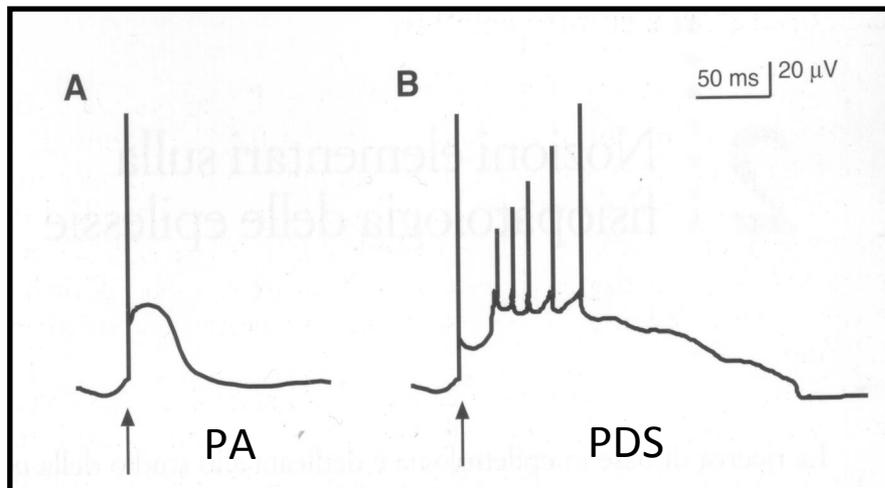
La diagnosi di Epilessia si basa su una persistente “alterazione epilettogena” del cervello che lo rende capace di produrre “spontaneamente” attività parossistica (crisi non-provocate)



Fisiopatogenesi

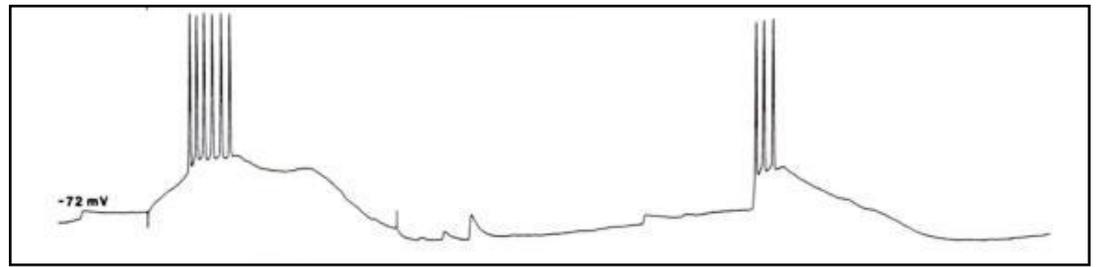
A- neurone "normale"

B- neurone "epilettico"



Studi su modelli sperimentali di Epilessia (foci corticali da penicillina – Matsumoto e Ajmone Marsan, 1964) hanno dimostrato che i neuroni facenti parte di un aggregato epilettico producono scariche protratte di potenziali d'azione (paroxysmal depolarization shift, PDS)

Neurone epilettico



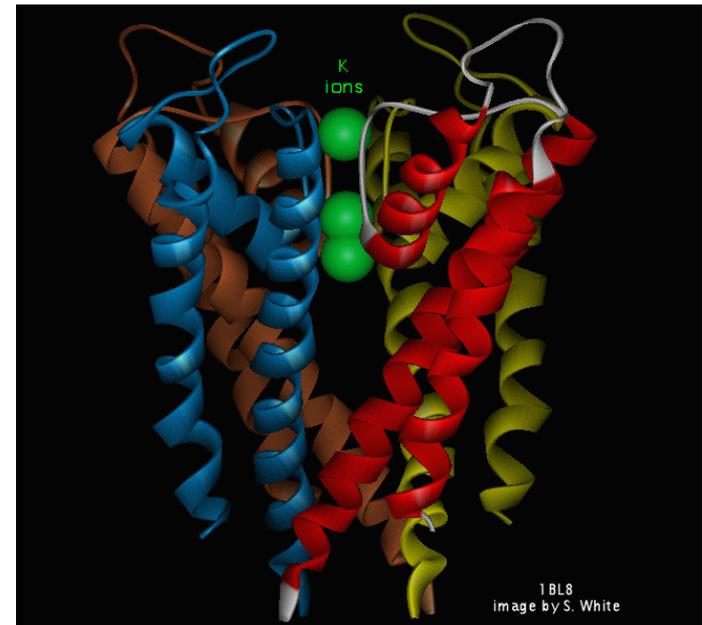
• Ruolo dei canali ionici

L' eccitabilità dei neuroni dipende dal flusso di ioni attraverso specifici canali di membrana:

- Canali voltaggio-dipendenti (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-)
- Canali regolati dai neurotrasmettitori (GABA_AR , GluR, nAChR, etc)
- Canali attivati da secondi messaggeri

• Ruolo dei Neurotrasmettitori

- Glutammato, etc
- GABA, etc
- ACh
- peptidi neuroattivi



Dal punto di vista teorico - sperimentale:

Canali Na^+ e Ca^{2+} correnti ioniche depolarizzanti
(eccitatorie)

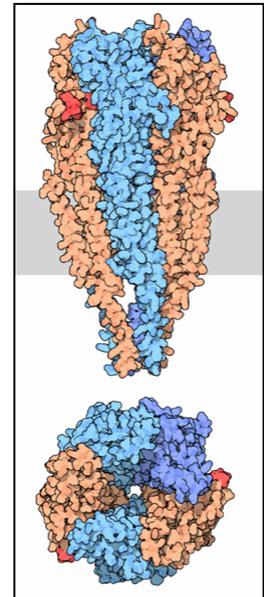
Canali Cl^- e K^+ correnti ioniche iperpolarizzanti
(inibitorie)

I **canali ionici** sono costituiti da proteine di membrana e possono essere attivati da modifiche di voltaggio della membrana stessa e/o dal binding di ligandi specifici

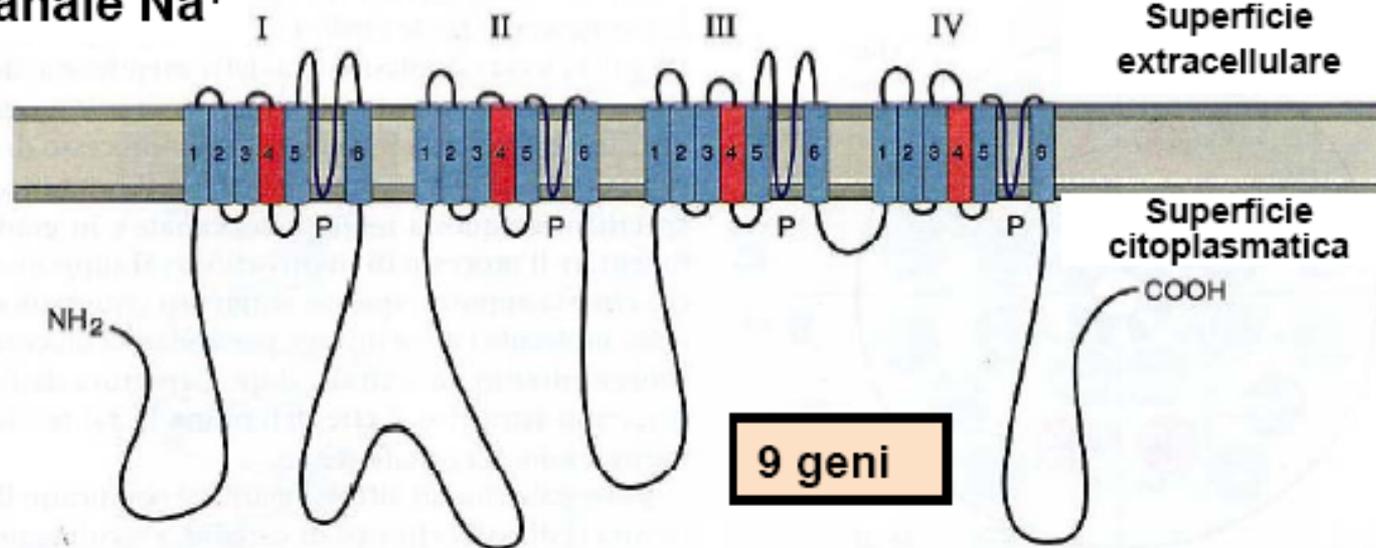
La loro struttura è molto complessa

(subunità principali – subunità accessorie)

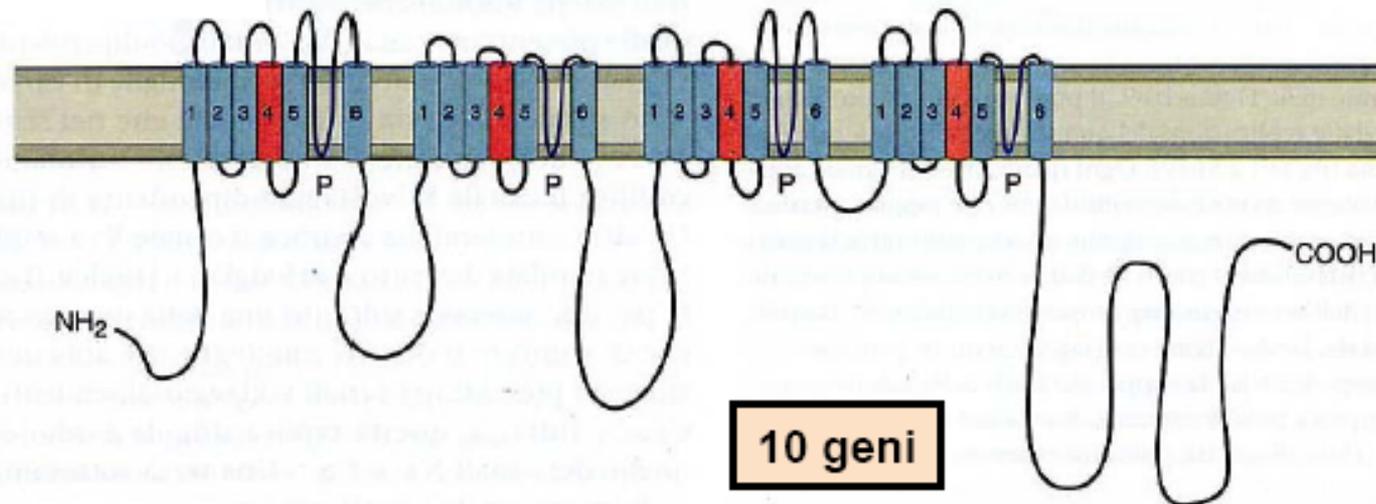
tanto che si riconoscono diversi sottotipi di canale con differenti proprietà.



Canale Na⁺



Canale Ca²⁺



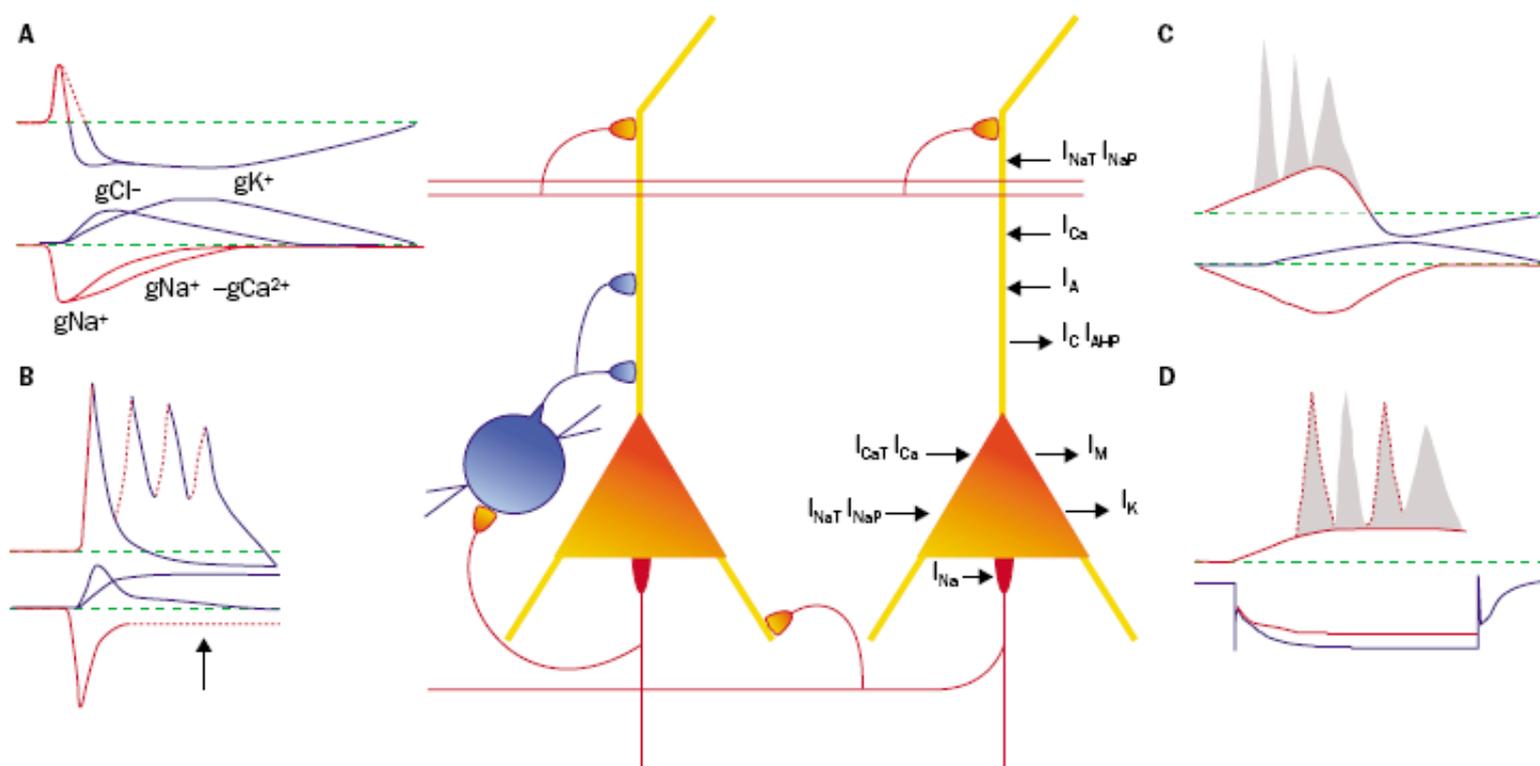


Figure 2. Ionic currents that cause the excitability of cortical neurons. In A, B, C, and D, the upper graph represents voltage recorded with the current-clamp technique and the lower graph shows the current signals related to ionic conductance (g) through the open channel. NMDA receptors mediate a long excitatory postsynaptic potential (EPSP; broken red line in A). The pyramidal neurons (red) receive inhibitory synaptic input via feedback circuits from local GABAergic interneurons (blue). The action of GABA on postsynaptic receptors generates inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs; blue trace in A). Membrane depolarisations activate voltage-gated sodium channels producing the rising phase of the action potential (B, red traces). Subsequently, various voltage-gated potassium channels, which are involved in the repolarising phase (B, blue traces), are activated. The few channels that fail to inactivate carry the persistent fraction of the sodium current (I_{NaP} ; broken red trace in B, arrow). The calcium-ion-dependent currents (unbroken red lines in C) shape the depolarisation after an action potential and ultimately sustain hyperpolarising after-potentials, which mainly depend on the various potassium currents activated by entry of calcium ions into the cell (I_C , I_{AMP} ; blue traces). Under inhibition by muscarine, the membrane may undergo more intense depolarisation (D, red traces), which favours recurrent, closely spaced action potentials and burst activity.

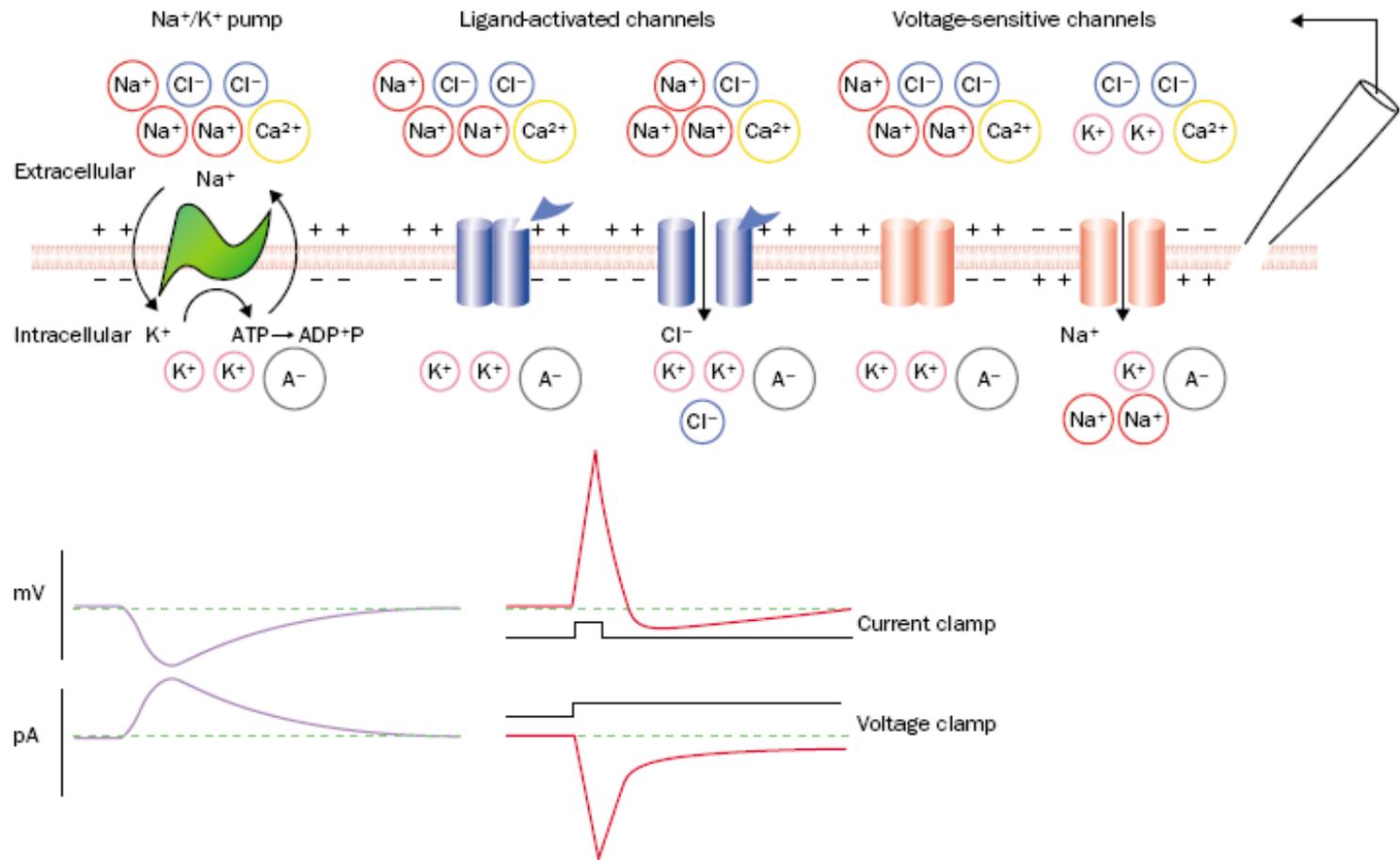
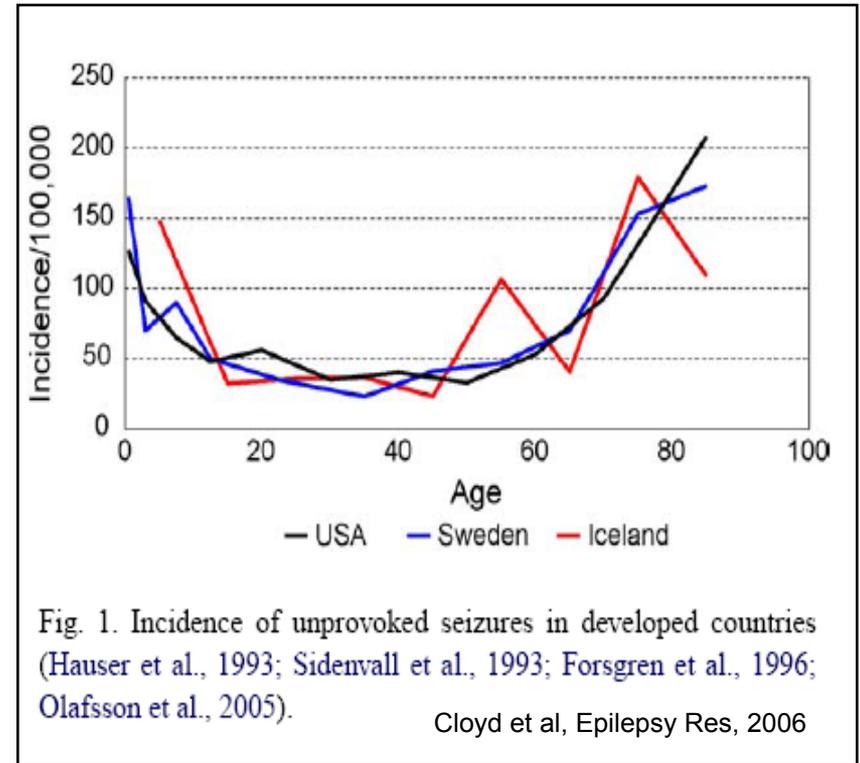
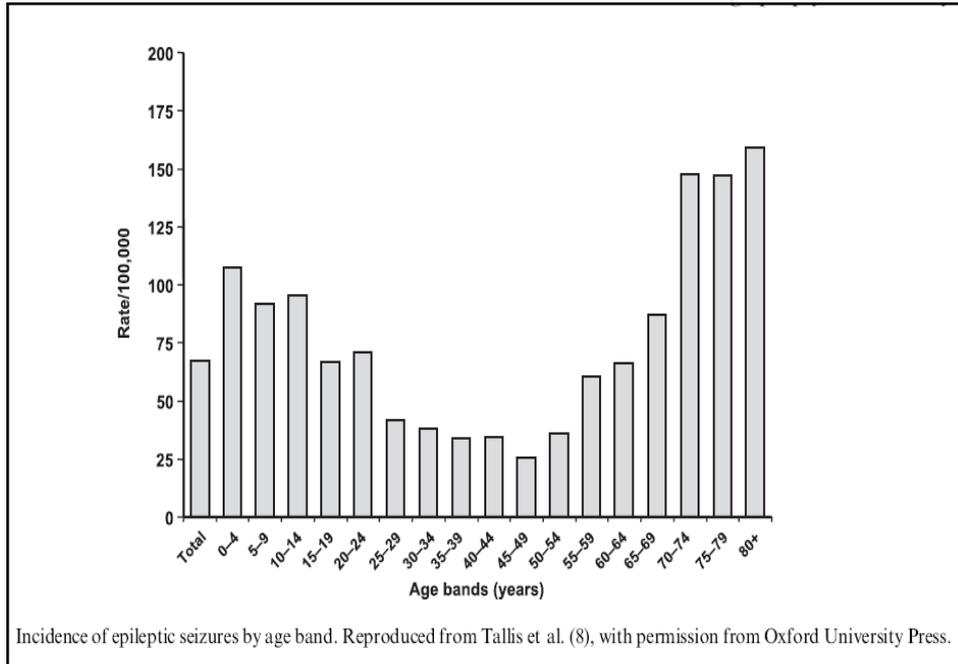


Figure 1. Ionic mechanisms of membrane excitability. Top: Ions cross the cell membrane by three mechanisms: ion pumps (green), ligand-gated channels (blue), and voltage-gated channels (red). A⁻ denotes anions. Chloride channels are associated with GABA_A receptors (blue). When GABA binds to its receptor, a conformational change allows chloride ions to flow through the channel. Bottom: A negative change in membrane potential is recorded (upper blue trace) that represents the GABA_A component of the inhibitory postsynaptic potential (IPSP). If the membrane potential is kept constant by use of the voltage-clamp technique, the time course of the chloride current can be shown (lower blue trace). Since the chloride equilibrium potential is only slightly more negative than the resting membrane potential, the ionic current has limited amplitude. Depolarising current pulses (black traces) open the sodium channel and allow sodium ions to enter the neuron. The more sodium ions that enter the intracellular compartment, the more the membrane depolarises, thus putting a larger number of channels in the open conformation. This incremental depolarisation creates the rising phase of the action potential (upper red trace). The kinetics of the inward sodium current (lower red trace) depend on its effective electrochemical driving force, its positive equilibrium potential (around 60 mV), and the kinetics of sodium-channel activation-inactivation. After opening, the large majority of sodium channels assume an inactivated conformation that does not allow any further ion flow.

Epidemiologia



Prevalenza Epilessia: 0.5-1 %

Incidenza Epilessia attiva in Europa

50 – 55 nuovi casi /anno/100.000 abitanti (USA: 52)

275.000 nuovi casi totali (Italia: ~ 28.000)

Incidenza dell' Epilessia per 100.000 a seconda dell' età

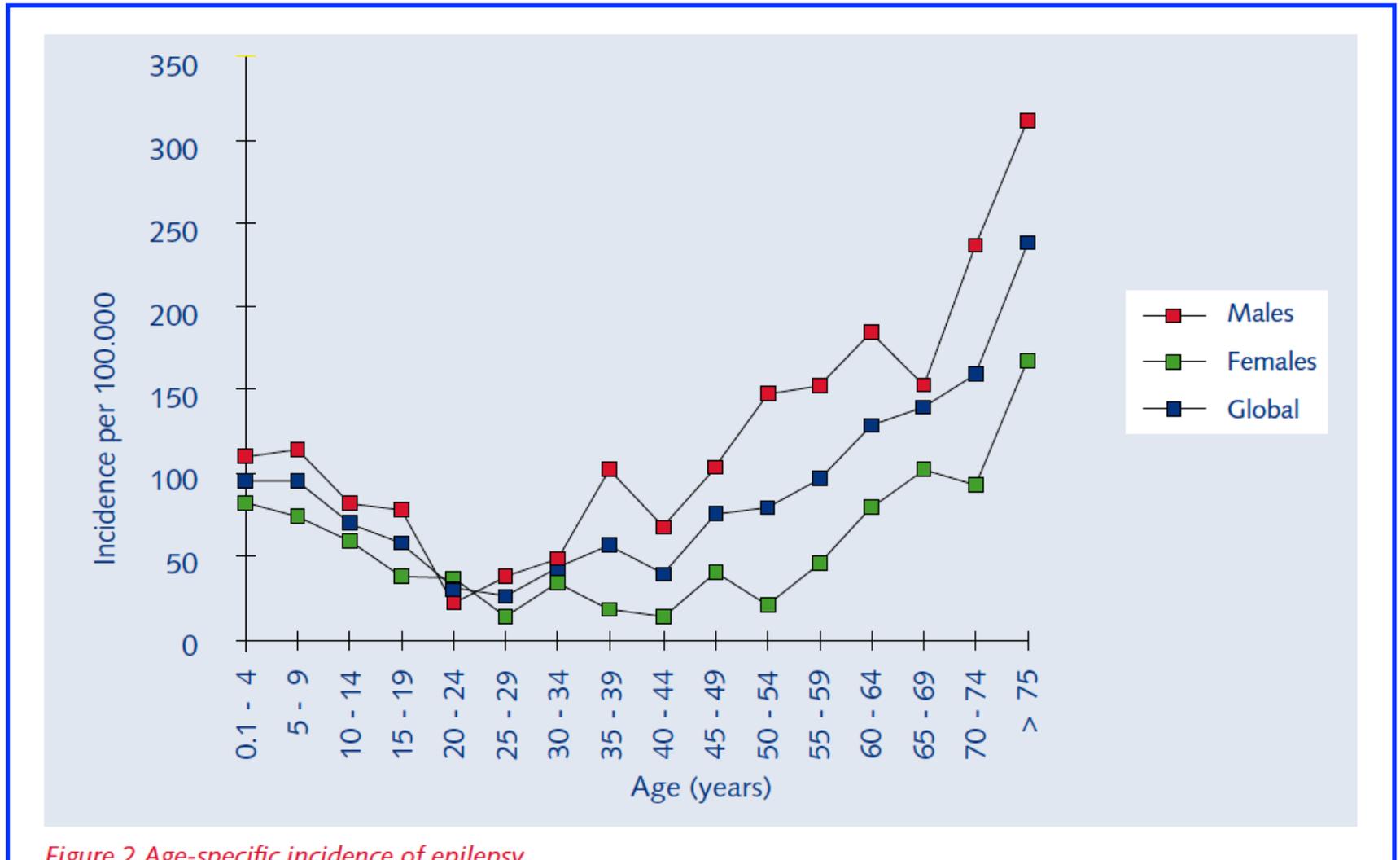


Figure 2. Age-specific incidence of epilepsy

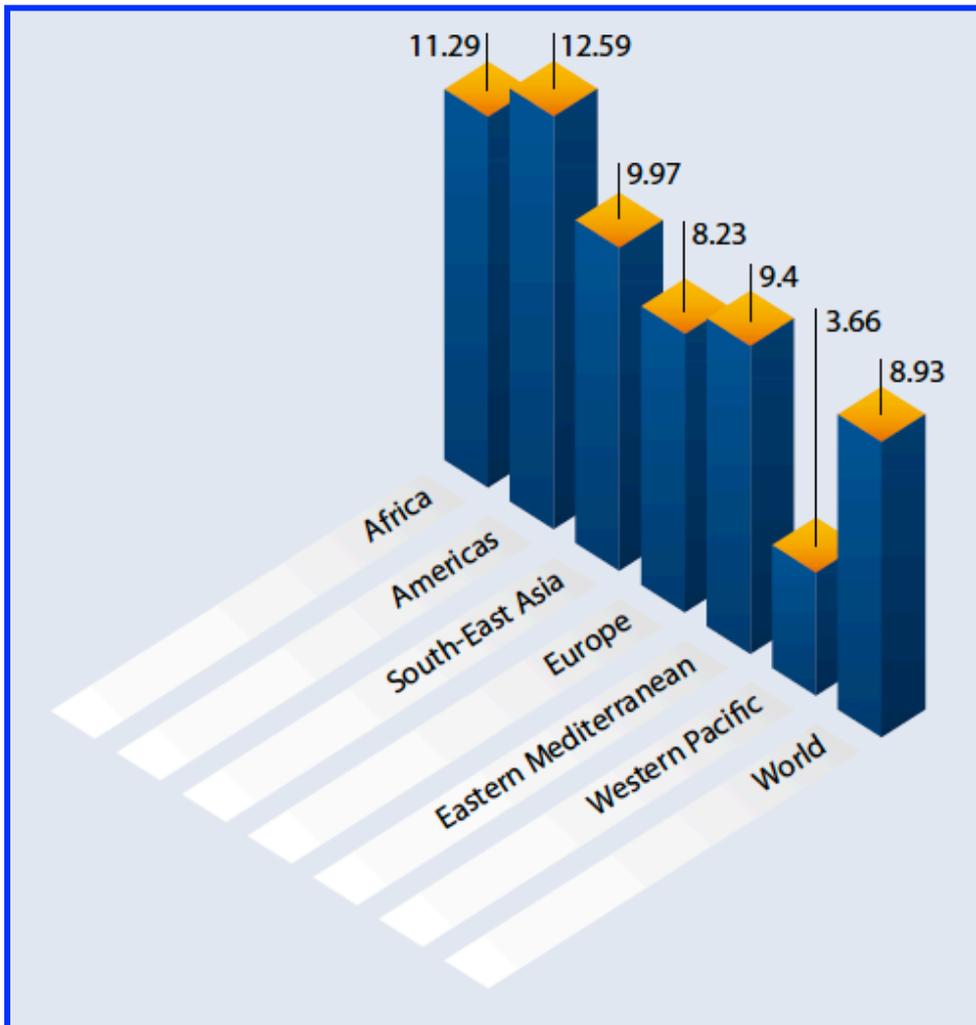
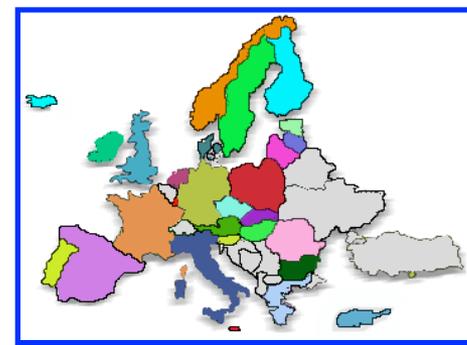


Figure 1 Mean number of people with epilepsy per 1000 population in WHO Regions and in the world (Atlas: Epilepsy Care in the World 2005)



in **Europa** vivono circa **6 milioni** di persone con epilessia



in **Italia** circa **500.000**



a **Roma** circa **25000**

Prevalenza principali Malattie Neurologiche croniche in Italia

Emicrania e cefalee : circa 8.000.000

Malattie cerebrovascolari : 800.000 – 1.000.000

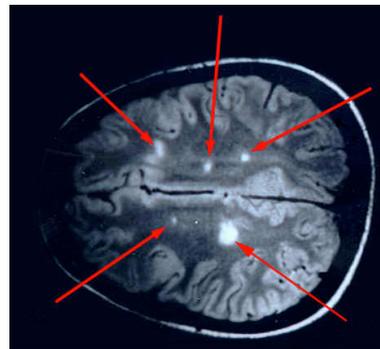


Malattia di Alzheimer : circa 500.000

Epilessie: circa 500.000



**Malattia di Parkinson
circa 220.000**



**Sclerosi multipla
circa 30.000**



**Sclerosi Laterale Amiotrofica
circa 4000**

Eziologia dell' Epilessia (1)

Classificazione eziologica

E. Idiopatica - (***E. Criptogenica***) - ***E. Sintomatica***



Forme Genetiche

Forme di E. a trasmissione genetica

- Convulsioni Neonatali familiari benigne (AD)
- Convulsioni Infantili familiari benigne (AD)
- Epilessia Frontale Notturna (AD)
- Epilessia Laterale Temporale (AD)

.....

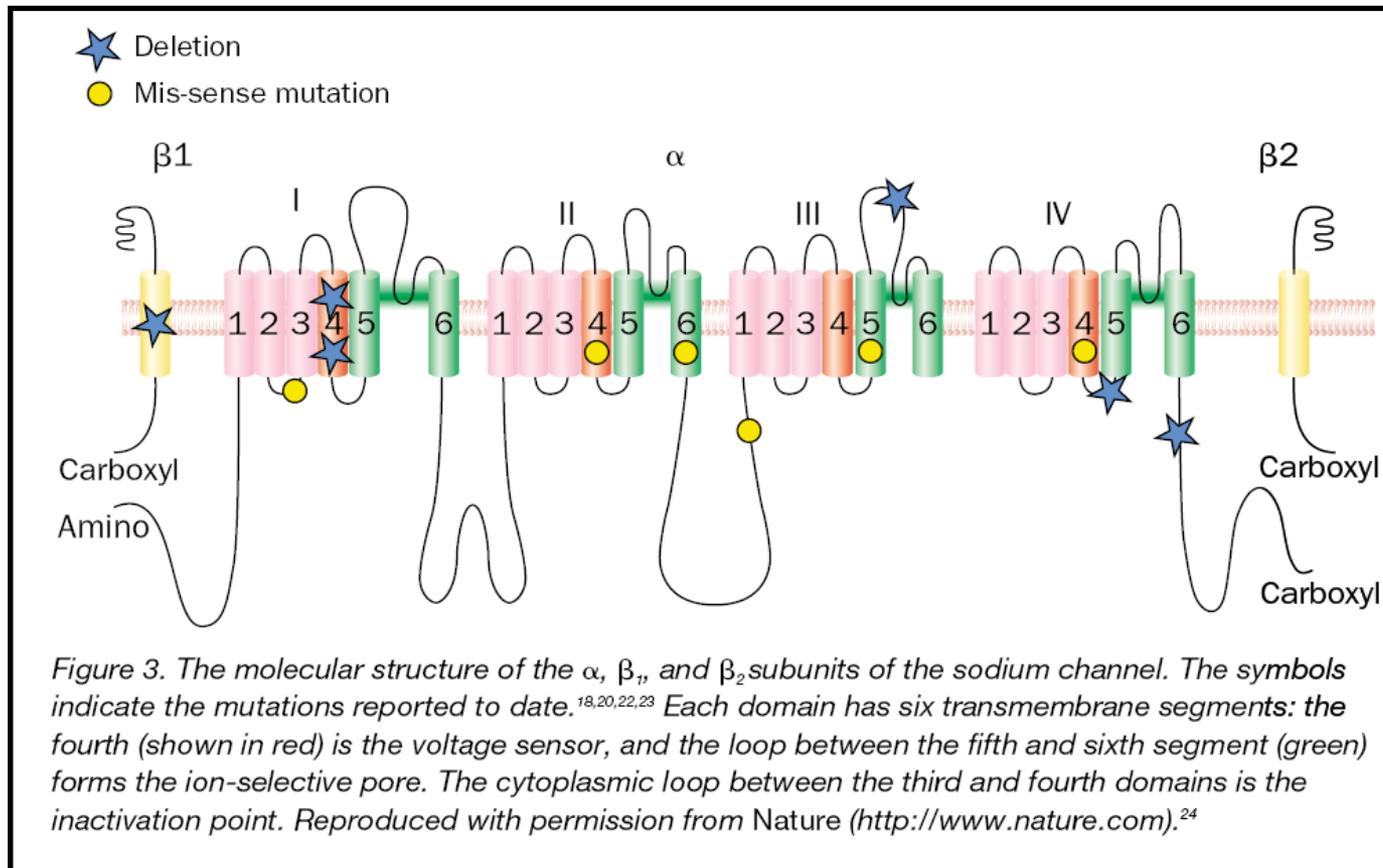
- Epi con Assenze, Ep. Mioclon. giov., EG con crisi T-C, etc (*eterogeneità genetica*)

**** Epilessia associata ad altre malattie genetiche**

- Trisomia 21, S. X-fragile, S. di Angelman, M. di Unverricht-Lundborg, M. di Lafora, Sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, etc

La Genetica dell' Epilessia sta apportando importanti contributi alla comprensione della fisiopatogenesi dell' Epilessia:

Mutazioni genetiche ➡️ modificazioni dei canali ionici ➡️ CANALOPATIE



Eziologia dell' Epilessia (2)

Epilessie SINTOMATICHE (Fattori etiologici acquisiti)

- Sofferenza pre-peri-postnatale
- ***Anomalie dello sviluppo corticale***
(malf. congenite: lissencefalia, pachigiria, eterotopia a banda, etc)
- Sclerosi Ippocampale
- Malattie Infettive SNC (encefaliti, meningo-encefaliti, ascessi cerebrali)
- Tumori cerebrali
- Traumi cranici
- Malattie cerebro-vascolari
- Fattori tossici, farmacologici e metabolici

**** Fattori scatenanti**

Privazione di sonno

Stress

Alcool, droghe

.....

Diagnosi dell' Epilessia (1)

A) Classificazione delle Crisi Epilettiche

B) Classificazione delle Epilessie e delle Sindromi Epilettiche

C) CRISI EPILETTICHE

- parziali o focali
- generalizzate
- non classificabili

CRISI EPILETTICHE PARZIALI

a) Semplici (senza alterazione della Coscienza)

- motorie (*“marcia jacksoniana”*)
- sensitivo/sensoriali (*parestesiche, visive, uditive, olfattive, etc*)
- vegetative
- psichiche (*“déjà vu”, “déjà vécu”*)

b) Complesse (con alterazione della Coscienza)

- Automatismi (oro-alimentari, gestuali, verbali, comportamentali, etc)

Diagnosi dell' Epilessia (2)

CRISI GENERALIZZATE

- **Crisi di Assenza, Tipiche (Semplici e/o Miocloniche) od Atipiche**
- **Crisi Miocloniche**
- **Crisi Cloniche**
- **Crisi Toniche**
- **Crisi Atoniche**
- **Crisi Tonico-Cloniche**

Diagnosi dell' Epilessia (3) : Classificazione delle Epilessie e Sindromi Epilettiche

CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DELLE EPILESSIE E DELLE SINDROMI EPILETTICHE (1989)

1 EPILESSIE E SINDROMI PARZIALI

- 1.1 Idiopatiche** (con esordio età-dipendente)
- 1.1.1 - Epilessia parziale benigna con punte rolandiche
 - 1.1.2 - Epilessia parziale benigna con punte-onda occipitali
 - 1.1.3 - Epilessia primaria da lettura
 - 1.1.4 - Altre
- 1.2 Sintomatiche**
- 1.2.1 - Epilessia parziale continua progressiva dell'infanzia (Sindrome di Kojewnikov)
 - 1.2.2 - Sindromi caratterizzate da crisi con specifiche modalità di scatenamento
 - 1.2.3 - Epilessia del lobo Temporale
 - 1.2.4 - Epilessia del lobo Frontale
 - 1.2.5 - Epilessia del lobo Parietale
 - 1.2.6 - Epilessia del lobo Occipitale
 - 1.2.7 - Epilessie indeterminate
- 1.3 Criptogenetiche**
- 1.3.1 - Sindromi caratterizzate da crisi con specifiche modalità di scatenamento
 - 1.3.2 - Epilessia del lobo Temporale
 - 1.3.3 - Epilessia del lobo Frontale
 - 1.3.4 - Epilessia del lobo Parietale
 - 1.3.5 - Epilessia del lobo Occipitale
 - 1.3.6 - Epilessie indeterminate

2 EPILESSIE E SINDROMI GENERALIZZATE

- 2.1 Idiopatiche** (con esordio età-dipendente, in ordine di età)
- 2.1.1 - Convulsioni neonatali benigne famigliari
 - 2.1.2 - Convulsioni neonatali benigne
 - 2.1.3 - Epilessia mioclonica benigna del lattante
 - 2.1.4 - Epilessia con assenze dell'infanzia (picnolessia)
 - 2.1.5 - Epilessia con assenze dell'adolescenza
 - 2.1.6 - Epilessia mioclonica giovanile
 - 2.1.7 - Epilessia con crisi di grande male al risveglio
 - 2.1.8 - Altre epilessie generalizzate idiopatiche
 - 2.1.9 - Epilessie caratterizzate da crisi con modalità specifiche di scatenamento
- 2.2 Criptogenetiche o Sintomatiche** (in ordine di età)
- 2.2.1 - Sindrome di West
 - 2.2.2 - Sindrome di Lennox-Gastaut
 - 2.2.3 - Epilessia con crisi mioclono-astatiche
 - 2.2.4 - Epilessia con assenze miocloniche

2.3 Sintomatiche

- 2.3.1 Ad etiologia non specifica:**
- 2.3.1.1 - Encefalopatia mioclonica precoce
 - 2.3.1.2 - Encefalopatia epilettica infantile precoce con *suppression-bursts*
 - 2.3.1.3 - Altre epilessie generalizzate sintomatiche
- 2.3.2 Sindromi specifiche:**
- 2.3.2.1 - Crisi che possono complicare diversi stati patologici. In questa categoria sono incluse le patologie nelle quali le crisi epilettiche rappresentano un sintomo d'esordio oppure un sintomo predominante.

3 EPILESSIE E SINDROMI NON DEFINITE SE FOCALI O GENERALIZZATE

- 3.1 Con crisi sia focali che generalizzate**
- 3.1.1 - Crisi neonatali
 - 3.1.2 - Epilessia mioclonica severa dell'infanzia
 - 3.1.3 - Epilessia con punte-onda continue durante il sonno lento
 - 3.1.4 - Afasia epilettica acquisita (Sindrome di Landau-Kleffner)
 - 3.1.5 - Altre epilessie indeterminate non definite sopra

3.2 Senza chiare caratteristiche generalizzate o parziali

Tutti i casi in cui le caratteristiche elettrocliniche delle crisi non consentono un loro inquadramento nell'ambito delle generalizzate o delle focali (grande male in sonno).

4 SINDROMI SPECIALI

- 4.1 Crisi legate a situazioni particolari**
- 4.1.1 - Convulsioni febbrili
 - 4.1.2 - Crisi occasionali o Stato di male epilettico isolato
 - 4.1.3 - Crisi che si verificano solo in corso di alterazione metabolica oppure di un fatto tossico acuto dovuto a cause diverse (alcool, droghe, eclampsia, iperglicemia non chetotica)

5 EPILESSIE INCLASSIFICABILI

Proposta di Classificazione - 2001

Schema diagnostico - (5 Axis)

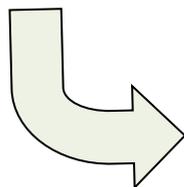
- 1. Descrizione della fenomenologia critica (uso del *glossario standardizzato*)**
- 2. Classificazione del Tipo di Crisi**
- 3. Classificazione del Tipo di Sindrome Epilettica (forme ben riconosciute e forme “in sviluppo”)**
- 4. Definizione dell’ Etiologia della Sindrome Epilettica**
- 5. Grado di Impairment (“disabilità”) causato dalla Sindrome Epilettica (optional, secondo la classificazione Internazionale delle disabilità del WHO)**

Classificazione 1981-1989

1. Crisi generalizzate

Assenze tipiche /Assenze atipiche

- Crisi miocloniche
- Crisi cloniche
- Crisi toniche
- Crisi tonico-cloniche
- Crisi atoniche



Proposta di Classificazione - 2001

1. Crisi generalizzate

- **Tonico-Cloniche**
(includere varianti con inizio clonico o mioclonico)
- **Cloniche:** senza o con fase tonica
- **Toniche**
- **Atoniche**
- **Miocloniche**
- **Miocloniche atoniche**
- **Mioclono negativo**

- **Assenze Tipiche**
- **Assenze Atipiche**
- **Assenze Miocloniche**
- **Eyelid Myoclonia**
(con o senza Assenze)

- **Spasmi**
- **Crisi riflesse nelle S. Epil. Generaliz.**

Classificazione 1981-1989

2. Crisi parziali

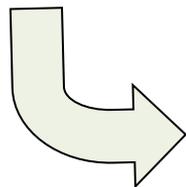
a) Crisi parziali semplici

- con segni motori
- con segni sensitivo/
sensoriali
- con segni vegetativi
- con segni psichici

b) Crisi parziali complesse

(con disturbo di coscienza
iniziale o successivo)

c) Crisi parziali (semplici o complesse) secondariamente generalizzate



Proposta di Classificazione 2001

2. Crisi Focali

- Focali Sensoriali

- . con sintomi sensoriali elementari
(per es. crisi del lobo parietale o occipitale)
- . con sintomi sensoriali esperienziali
(per es. crisi della giunzione T-P-O)

- Focali Motorie

- . con clonie elementari
- . con crisi toniche asimmetriche
(per es. crisi motorie supplementari)
- . con automatismi motori tipici
(per es. crisi del lobo temporale mesiale)
- . con automatismi ipercinetici
- . con mioclono negativo focale
- . con crisi motorie inibitorie

- Gelastiche

- Emicloniche

- Secondariamente Generalizzate

- Riflesse in S. Epil. Focali

Proposta di Classificazione 2001

3. Crisi Continue

- **Stato Epilettico Generalizzato**
 - . Tónico-clonico
 - . Clonico
 - . Tónico
 - . Mioclonico
 - . con Assenza

- **Stato Epilettico Focale**
 - . Epilessia parziale continua di Kojevnikov
 - . Aura continua
 - . SE Limbico (psychomotor status)
 - . SE con Emiconvulsione/Emiparesi

4. Stimoli Precipitanti le Crisi Riflesse

- **Visivi**
 - Flickering light (specif. Colore)
 - Patterns
 - Altri stimoli
- **Thinking**
- **Music**
- **Eating**
- **Praxis**
- **Somatosensory**
- **Proprioceptive**
- **Reading**
- **Hot water**
- **Startle**

Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology – 2001

An Example of a Classification of Epilepsy Syndromes

Gruppi di Sindromi

1. E. Focali Idiopatiche dell' Infanzia e dell' adolescenza
2. E. Focali Familiari (Autosomiche Dominanti)
3. E. Focali Sintomatiche (o probabilmente Sintomatiche)
4. E. Generalizzate Idiopatiche
5. E. Riflesse
6. Encefalopatie Epilettiche
7. E. Miocloniche Progressive
8. Crisi che non necessariamente sono sintomo di Epilessia

Table 3. Electroclinical syndromes and other epilepsies

Electroclinical syndromes arranged by age at onset^a

Neonatal period

- Benign familial neonatal epilepsy (BFNE)
- Early myoclonic encephalopathy (EME)
- Ohtahara syndrome

Infancy

- Epilepsy of infancy with migrating focal seizures
- West syndrome
- Myoclonic epilepsy in infancy (MEI)
- Benign infantile epilepsy
- Benign familial infantile epilepsy
- Dravet syndrome
- Myoclonic encephalopathy in nonprogressive disorders

Childhood

- Febrile seizures plus (FS+) (can start in infancy)
- Panayiotopoulos syndrome
- Epilepsy with myoclonic atonic (previously astatic) seizures
- Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)
- Autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)
- Late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)
- Epilepsy with myoclonic absences
- Lennox-Gastaut syndrome
- Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS)^b
- Landau-Kleffner syndrome (LKS)
- Childhood absence epilepsy (CAE)

Adolescence – Adult

- Juvenile absence epilepsy (JAE)
- Juvenile myoclonic epilepsy (JME)
- Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone
- Progressive myoclonus epilepsies (PME)
- Autosomal dominant epilepsy with auditory features (ADEAF)
- Other familial temporal lobe epilepsies

Less specific age relationship

- Familial focal epilepsy with variable foci (childhood to adult)
- Reflex epilepsies

Distinctive constellations

- Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE with HS)
- Rasmussen syndrome
- Gelastic seizures with hypothalamic hamartoma
- Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy
- Epilepsies that *do not* fit into any of these diagnostic categories can be distinguished first on the basis of the presence or absence of a known structural or metabolic condition (presumed cause) and then on the basis of the primary mode of seizure onset (generalized vs. focal)

Epilepsies attributed to and organized by structural-metabolic causes

- Malformations of cortical development (hemimegalencephaly, heterotopias, etc.)
- Neurocutaneous syndromes (tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber, etc.)
- Tumor
- Infection
- Trauma

Angioma

- Perinatal insults
- Stroke
- Etc.

Epilepsies of unknown cause

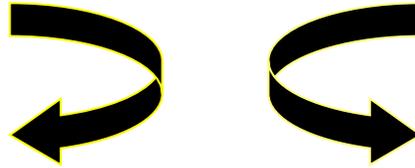
- Conditions with epileptic seizures that are traditionally not diagnosed as a form of epilepsy per se
- Benign neonatal seizures (BNS)
- Febrile seizures (FS)

Diagnosi dell' Epilessia (4)

Anamnesi



Accertamenti diagnostici



NEUROFISIOLOGIA

EEG Standard

EEG Dinamico

Video-EEG

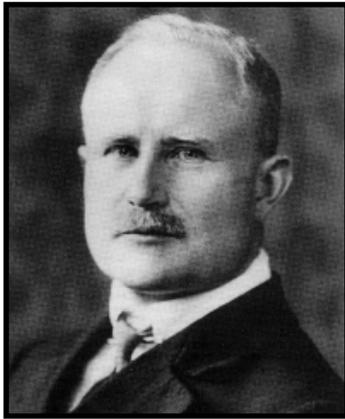
NEUROIMMAGINI

TAC

RMN - fRMN

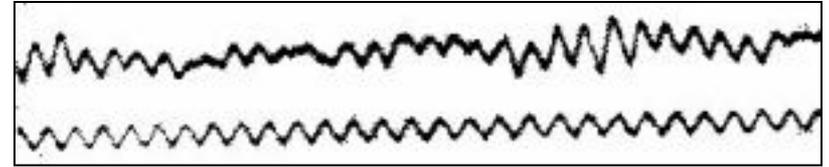
PET, SPECT

ELETTROENCEFALOGRAFIA - EEG



Hans Berger (1873-1941)

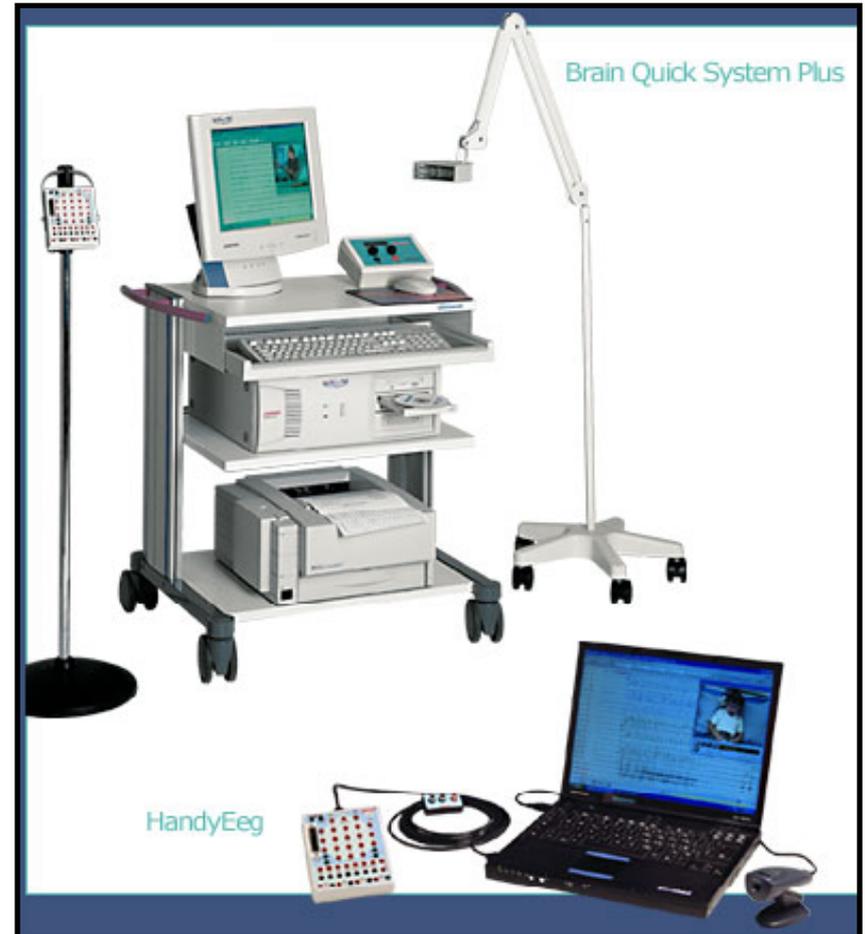
1° registrazione EEG (1924)



H. Berger
"On the Electroencephalogram of Man" (1929)



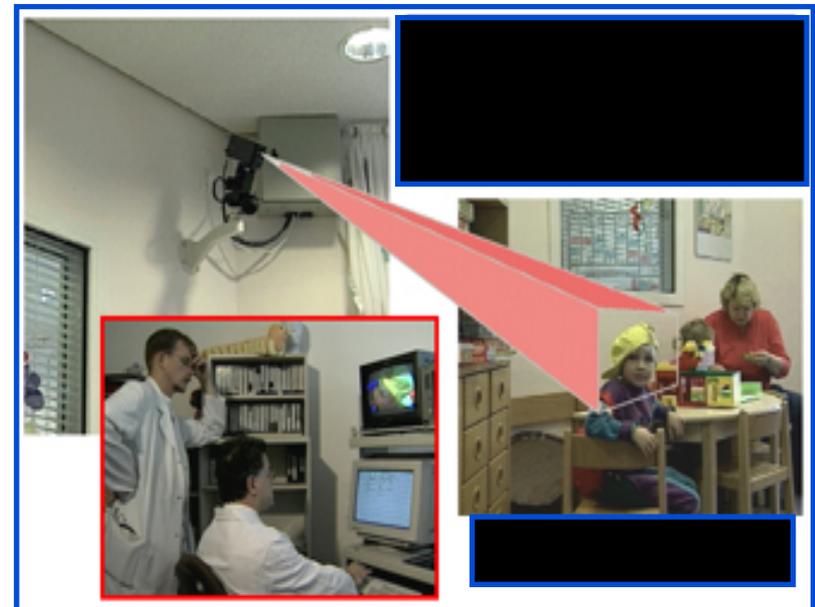
1° Modello Grass (1935)



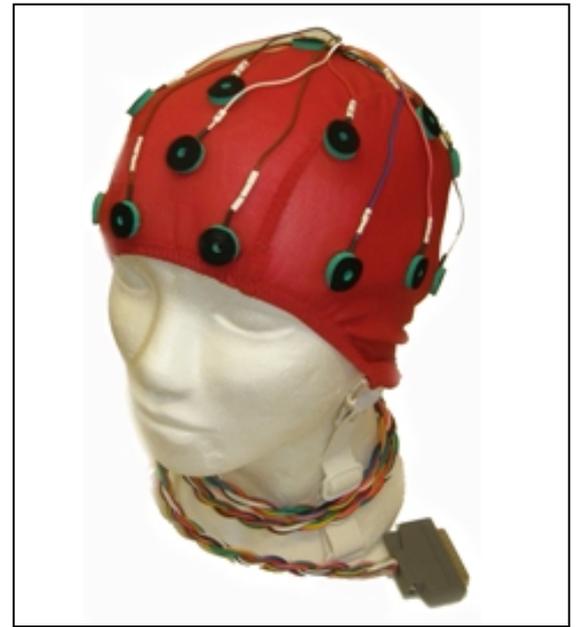
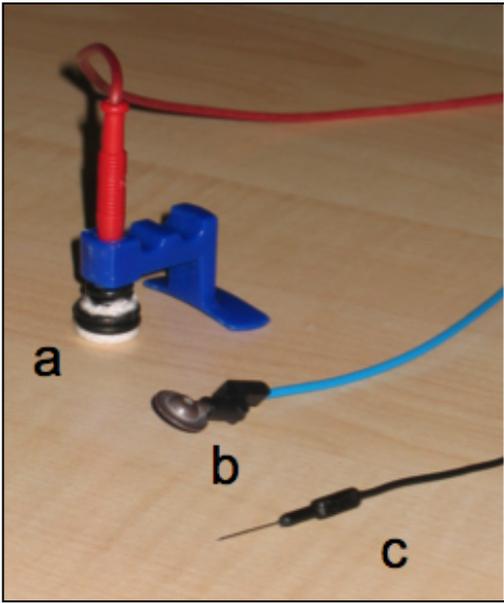
EEG e tecniche correlate



Video-EEG



Ambulatory EEG – A/EEG



ELECTROENCEPHALOGRAPHY

AND

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY

(EEG Clin. Neurophysiol.)

MAY 1958

Volume X — Number 2

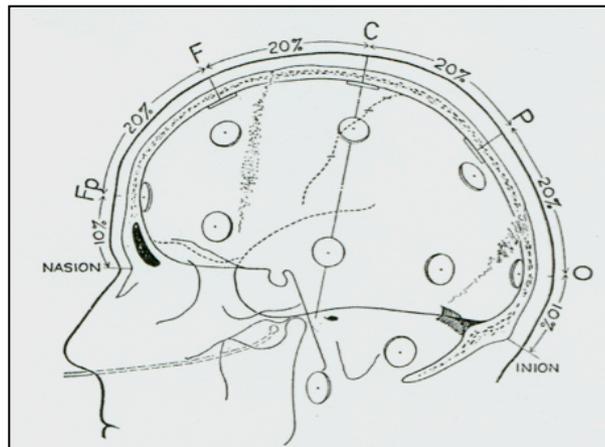


Fig. 1

Lateral view of skull to show methods of measurement from nasion to inion at the mid-line. Fp is frontal pole position, F is the frontal line of electrodes, C is the central line of electrodes, P is the parietal line of electrodes and O is the occipital line. Percentages indicated represent proportions of the measured distance from the nasion to the inion. Note that the central line is 50% of this distance. The frontal pole and occipital electrodes are 10% from the nasion and inion respectively. Twice this distance, or 20%, separates the other line of electrodes.

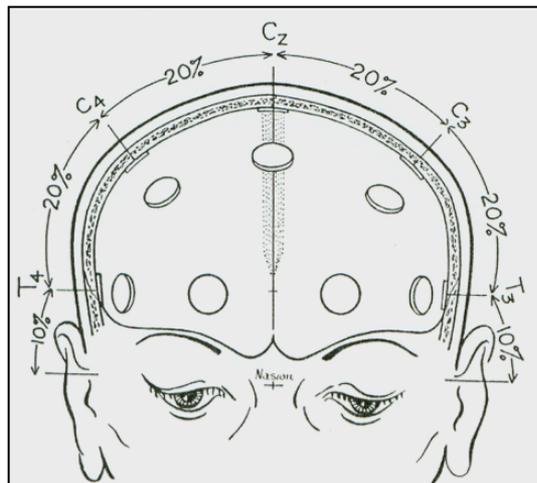
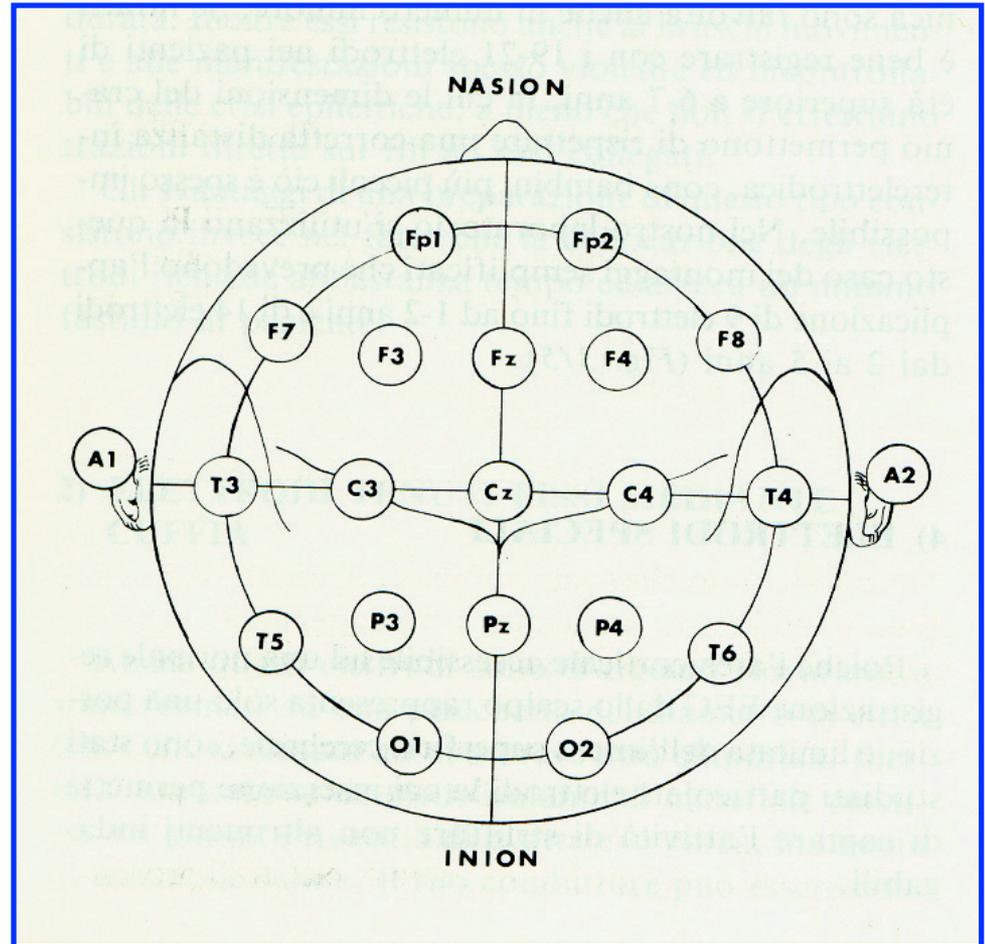


Fig. 2

Frontal view of the skull showing the method of measurement for the central line of electrodes as described in the text.



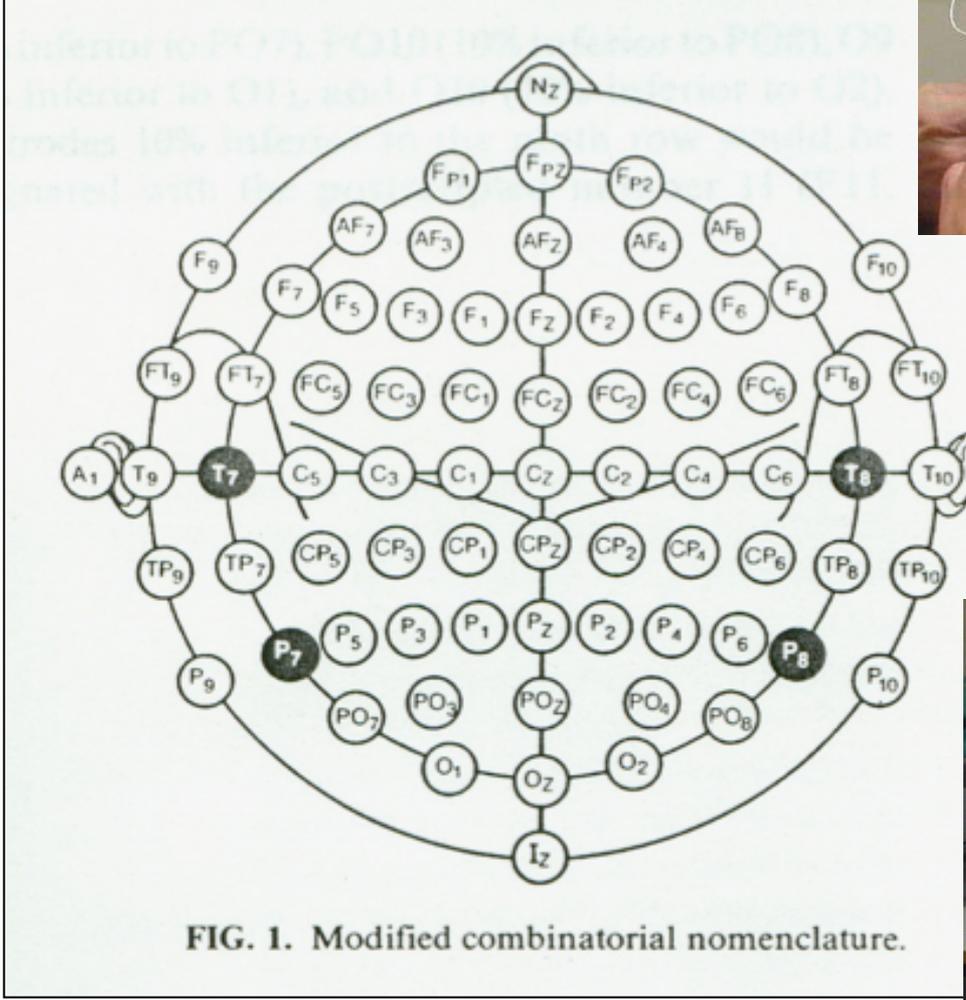
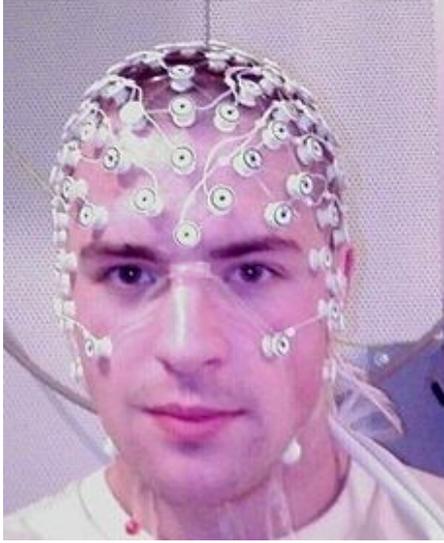


FIG. 1. Modified combinatorial nomenclature.

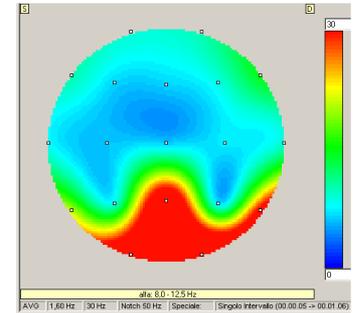
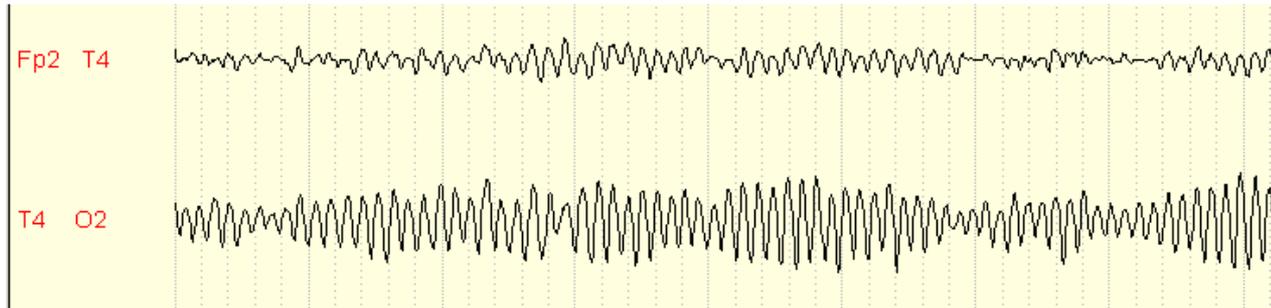


EEG di VEGLIA

Veglia **quieta** (rilassamento psico-sensoriale – occhi chiusi)



Sincronizzazione ritmo alfa



Veglia **attiva** (allerta, esplorazione visiva, tensione emotiva, etc)



Desincronizzazione ritmo alfa



EEG di SONNO - macrostruttura

(Rechtschaffen e Kales, 1968)

VEGLIA



desincronizzazione alfa



theta



theta/delta + spindles



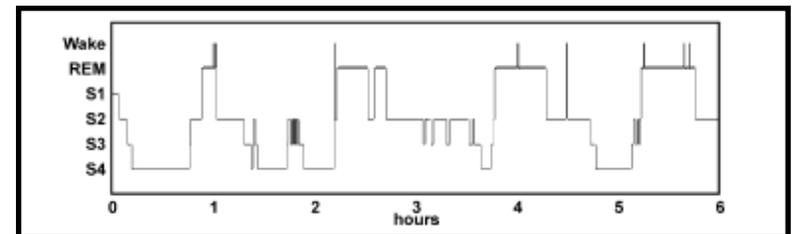
delta



tracciato desincronizzato con
frequenze theta - alfa - beta



Sonno NREM I - IV



Sonno REM

Grafoelementi EEG di tipo epilettico

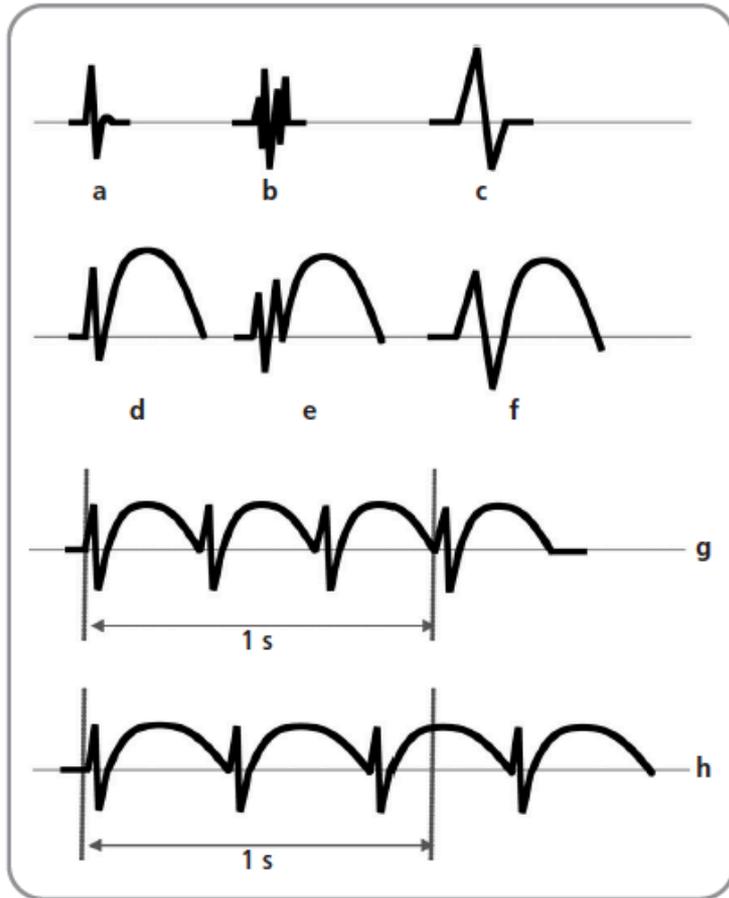


Figura 2. Rappresentazione grafica schematica dei vari grafoelementi epilettiformi. a: punta (spike); b: complesso di polipunte (*polyspikes*); c: onda puntuta (*sharp wave*); d: complesso punta-onda lenta (*spike- and slow-wave complex*); e: complesso polipunta-onda lenta (*polyspikes- and slow-wave complex*); f: complesso onda puntuta-onda lenta (*sharp- and slow-wave complex*); g: complesso punta-onda lenta tipico (3 Hz); h: complesso punta-onda lenta atipico o lento (< 3 Hz).

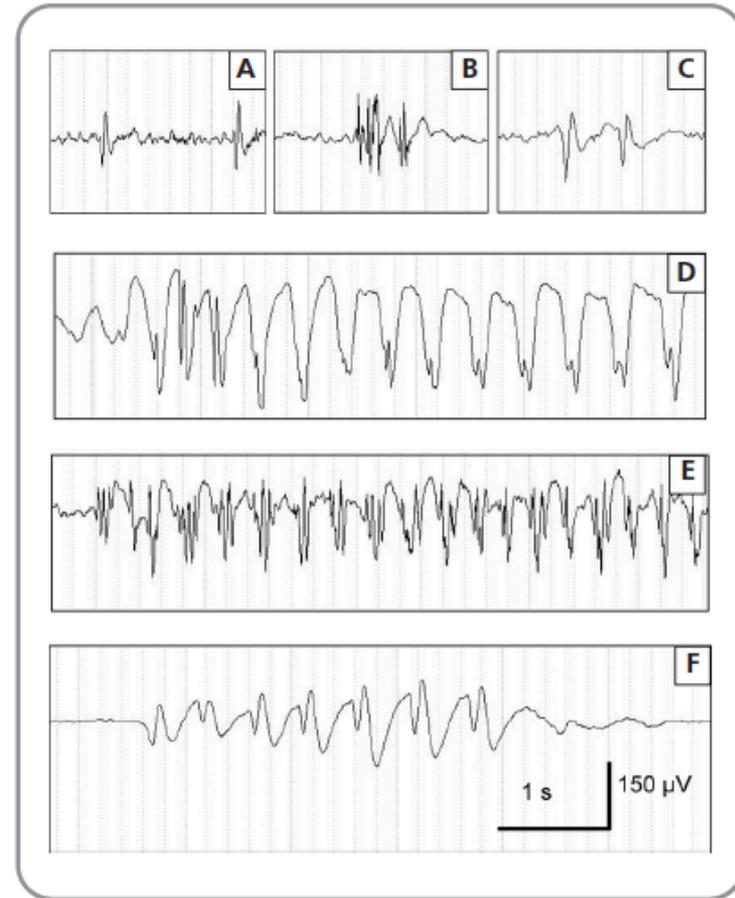


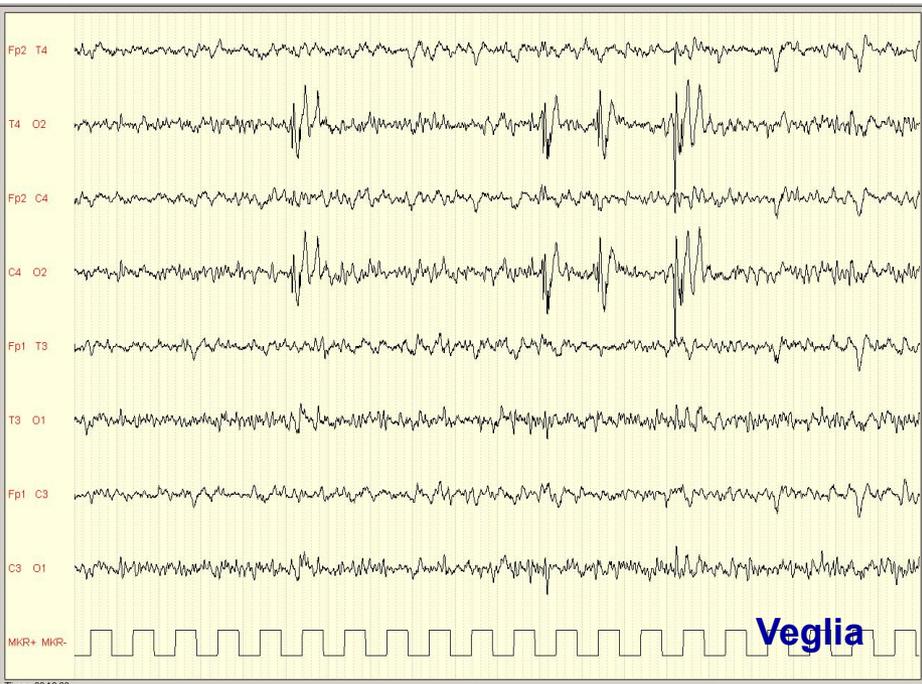
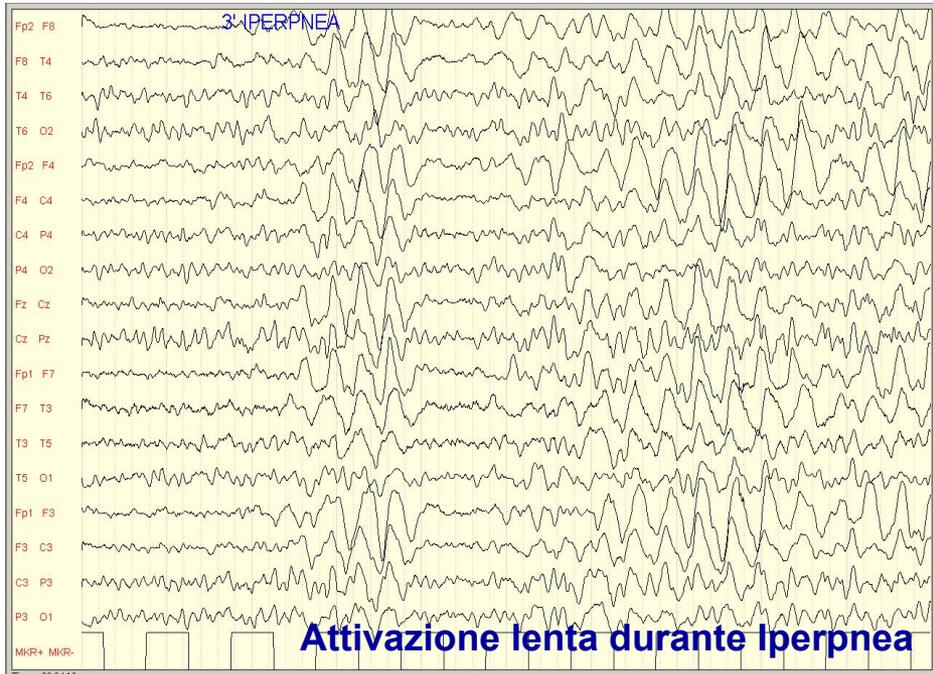
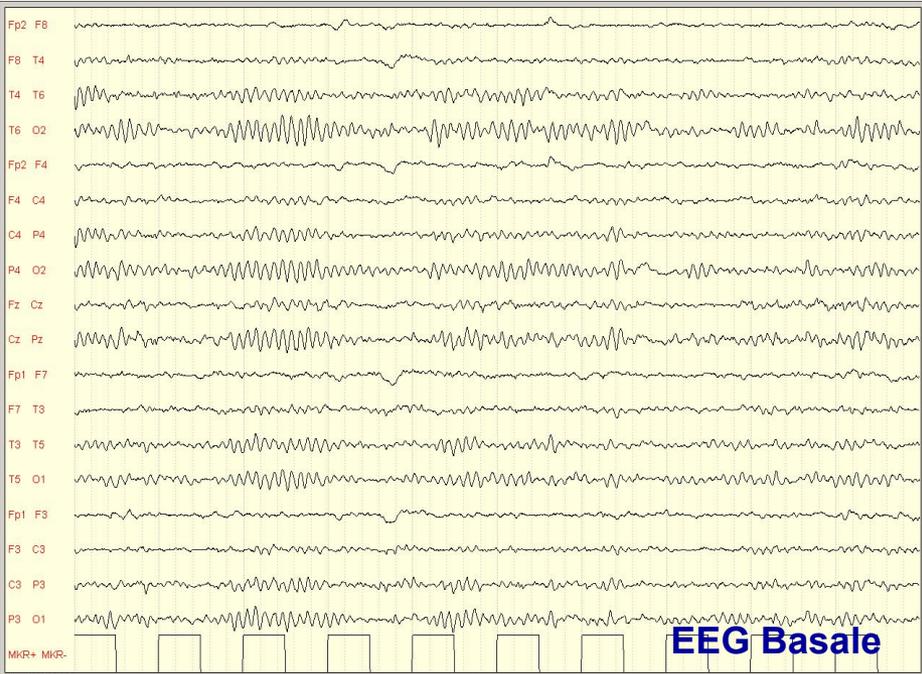
Figura 3. Esempi reali dei grafoelementi epilettiformi. A, B, C, D, E, F come in Fig. 2.

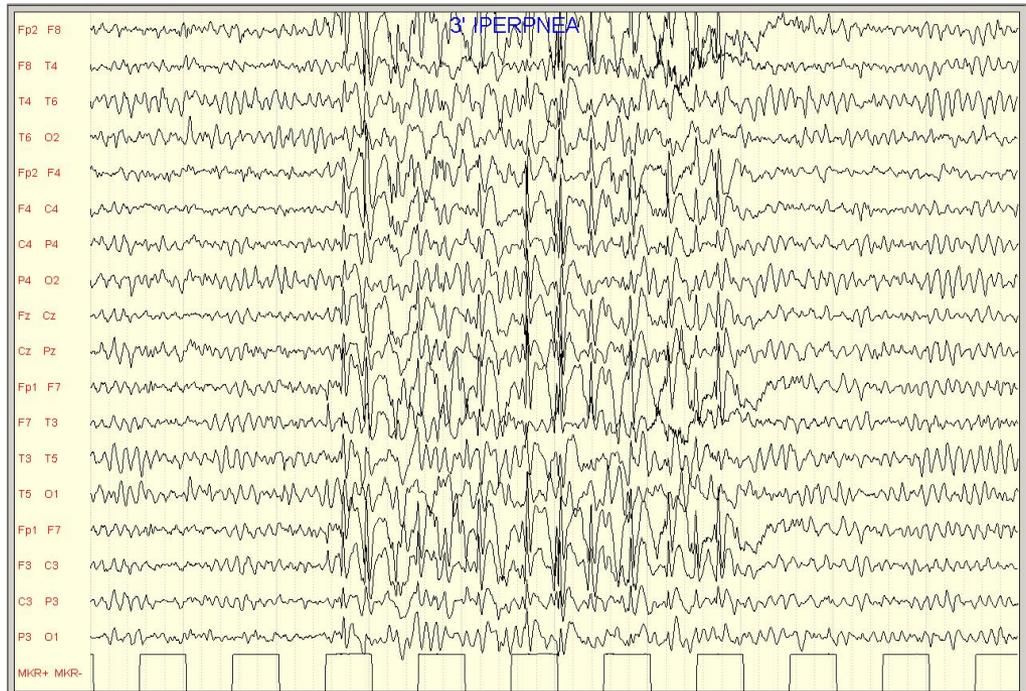
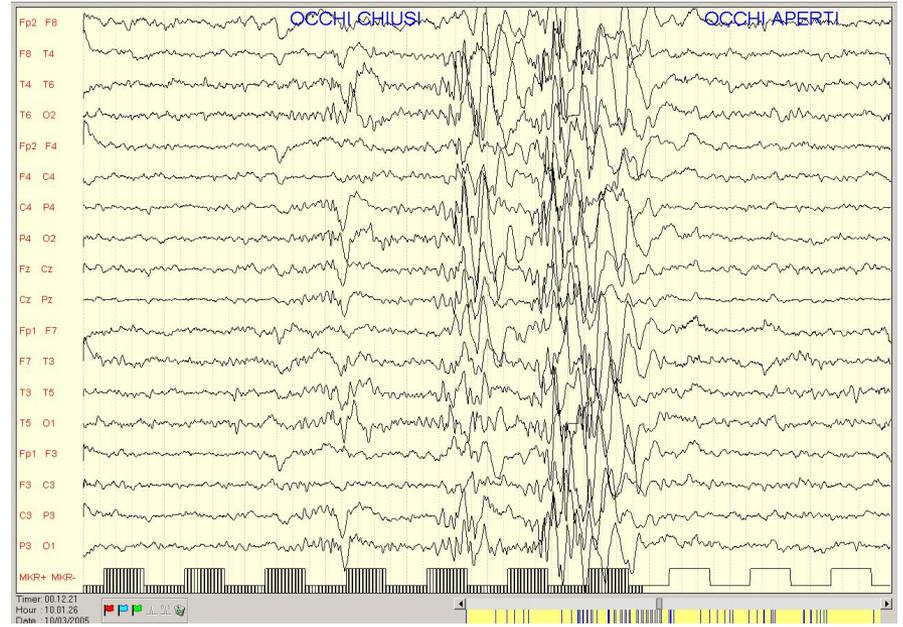
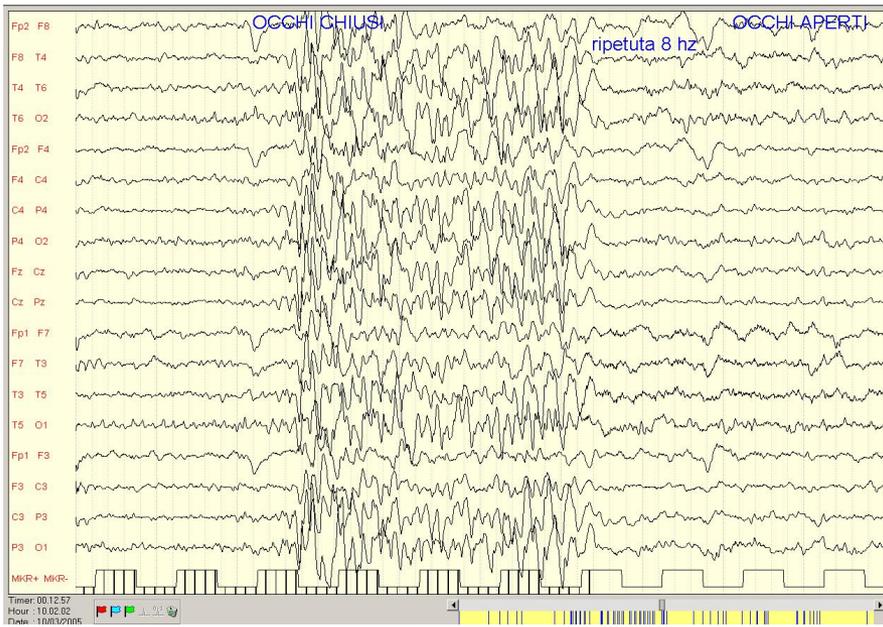
Oriano Mecarelli

Manuale Teorico Pratico di Elettroencefalografia

© Copyright 2009 Wolters Kluwer Health

ISBN 978-88-7556-427-8



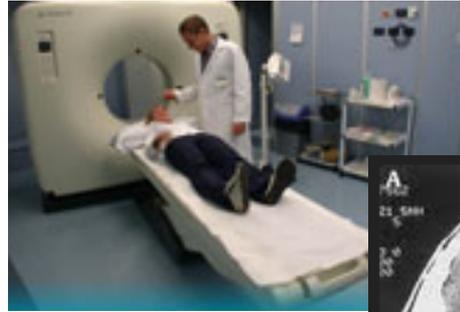


Scariche Epiletiche Generalizzate

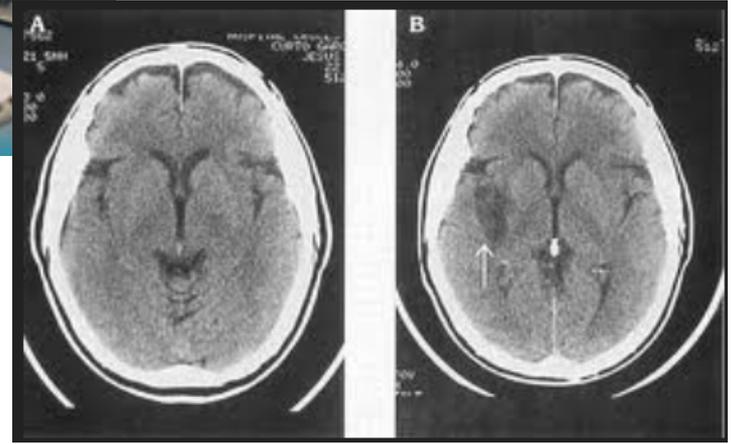
Neuroimmagini



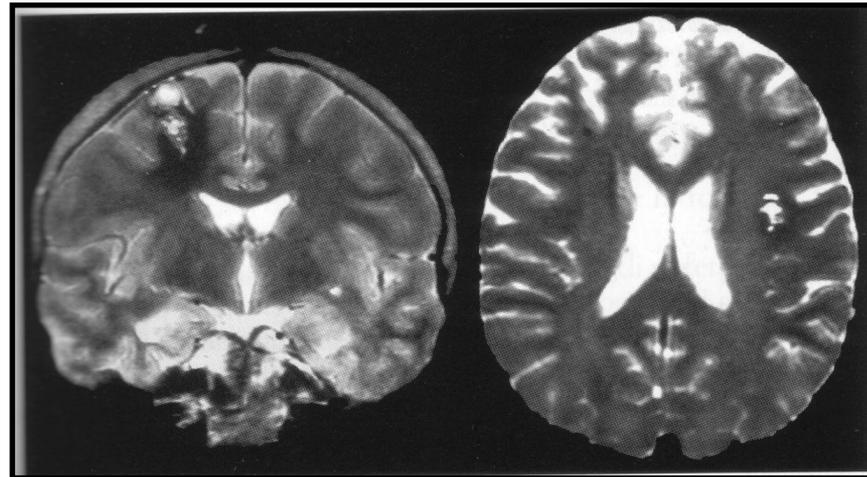
Rx



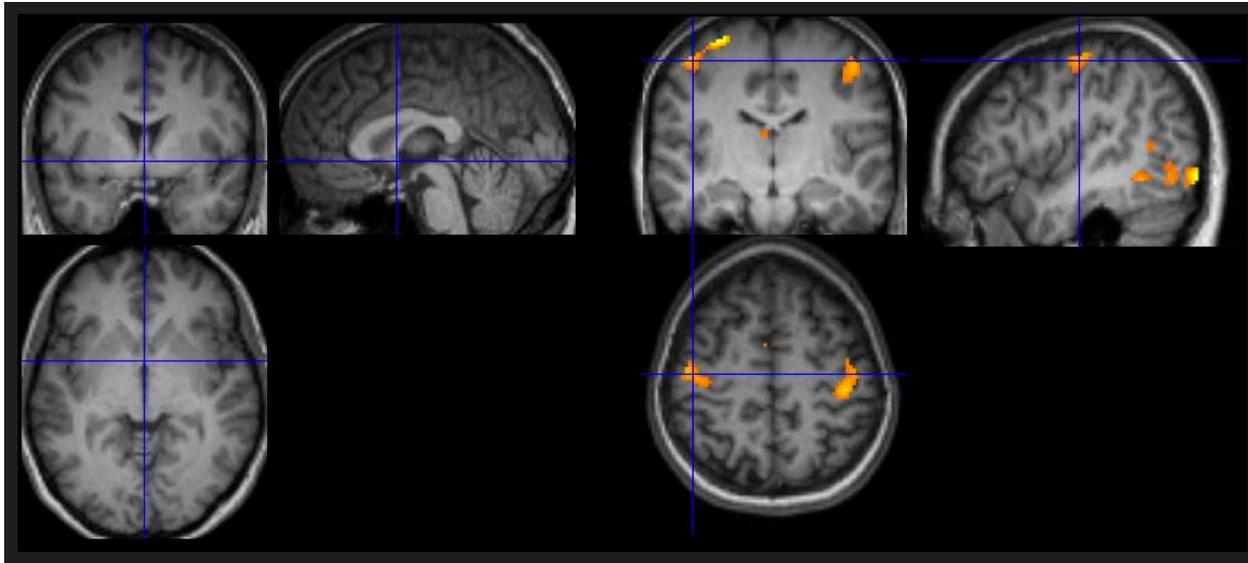
TAC



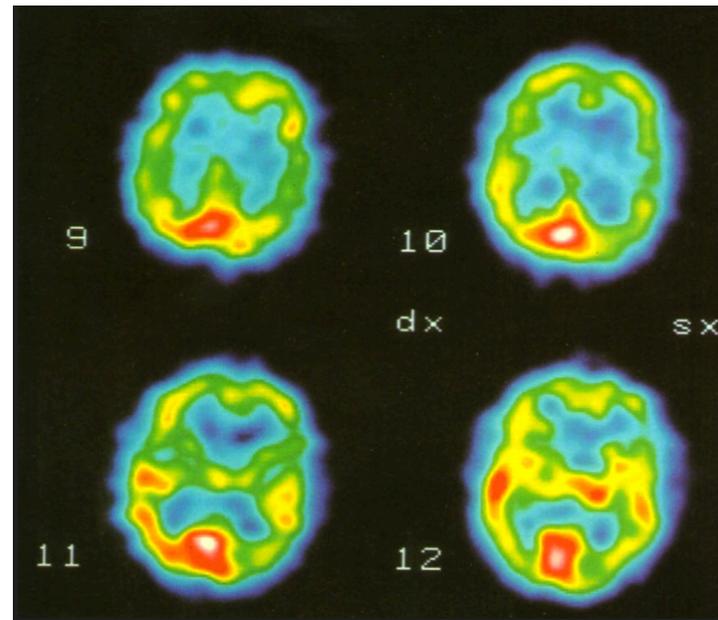
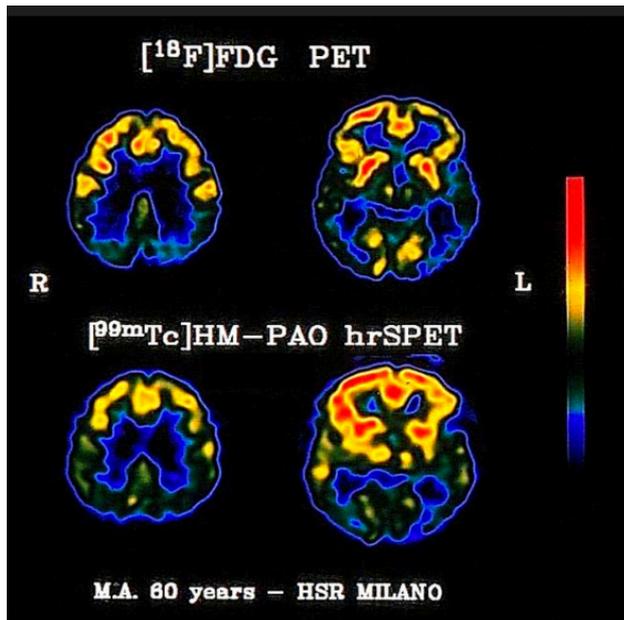
RM



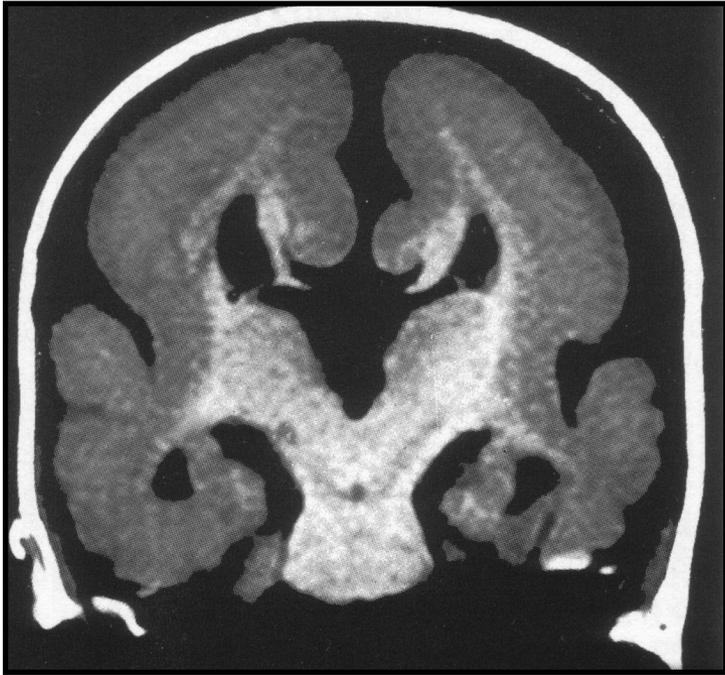
RM funzionale (fRM)



PET - SPECT



Eziologia dell' Epilessia: Anomalie dello Sviluppo Corticale (1)



LISSENCEFALIA (RMN, sezione coronale in T1)

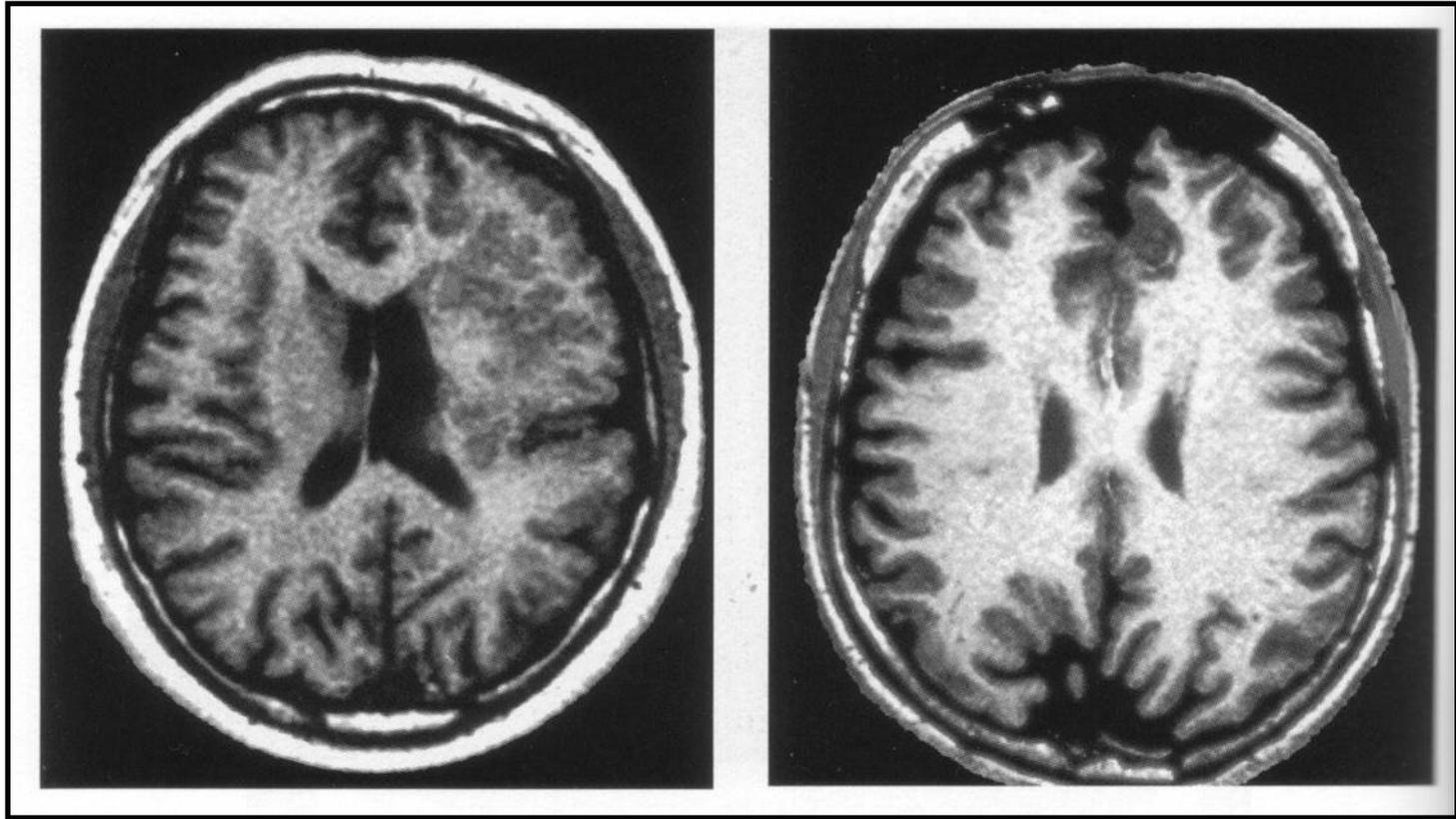
Assenza di girazione, aumento uniforme di spessore della sostanza grigia, riduzione sostanza bianca, dilatazione ventricolare.



SCHIZENCEFALIA (RMN, sezione assiale in T1)

A sinistra Schizencephalia unilaterale a labbra aperte (fissurazione completa del parenchima cerebrale con conseguente comunicazione tra ventricolo laterale e spazio subaracnoideo)

Eziologia dell' Epilessia. : Anomalie dello Sviluppo Corticale (2)

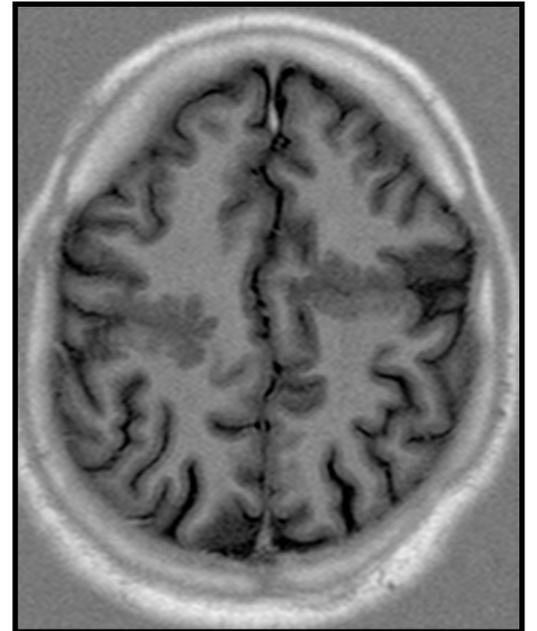
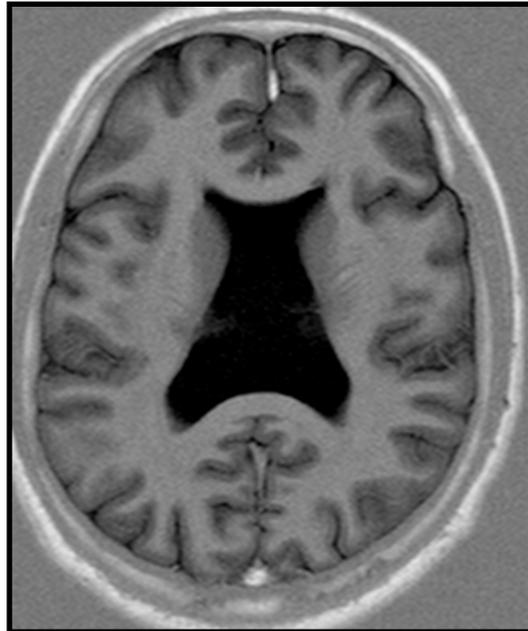
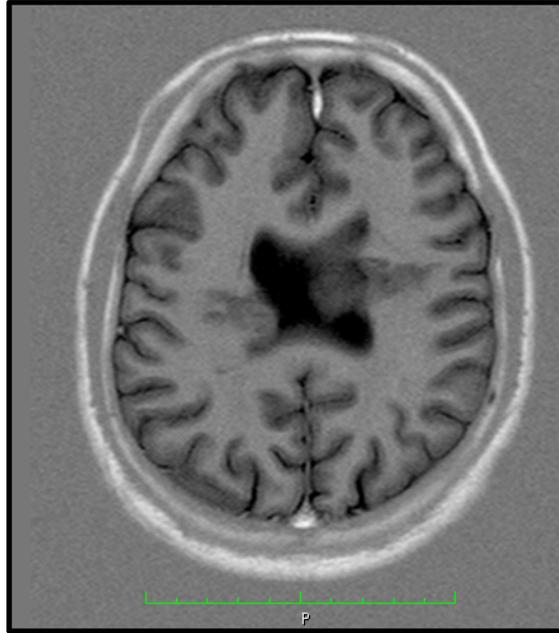
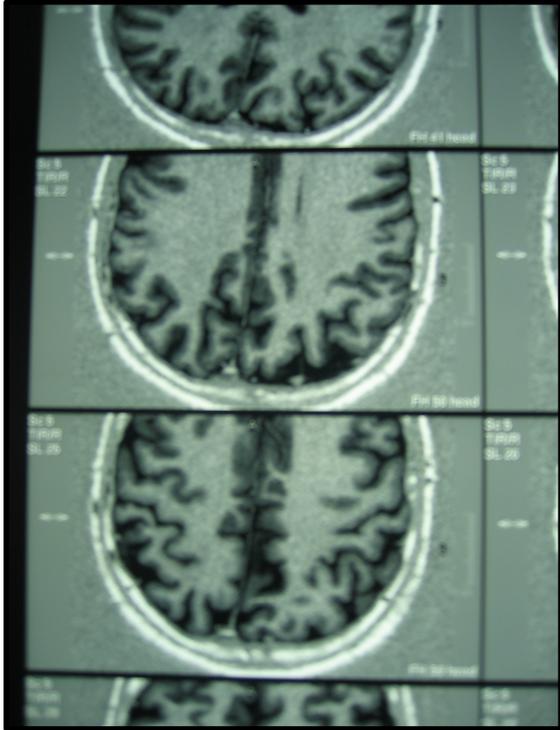


Eterotopia macronodulare sottocorticale
(RMN, sezione assiale in T1)

Massa nodulare eterotopica di sostanza grigia in sede sottocorticale frontale Sin. Paziente con crisi parziali motorie arto superiore destro.

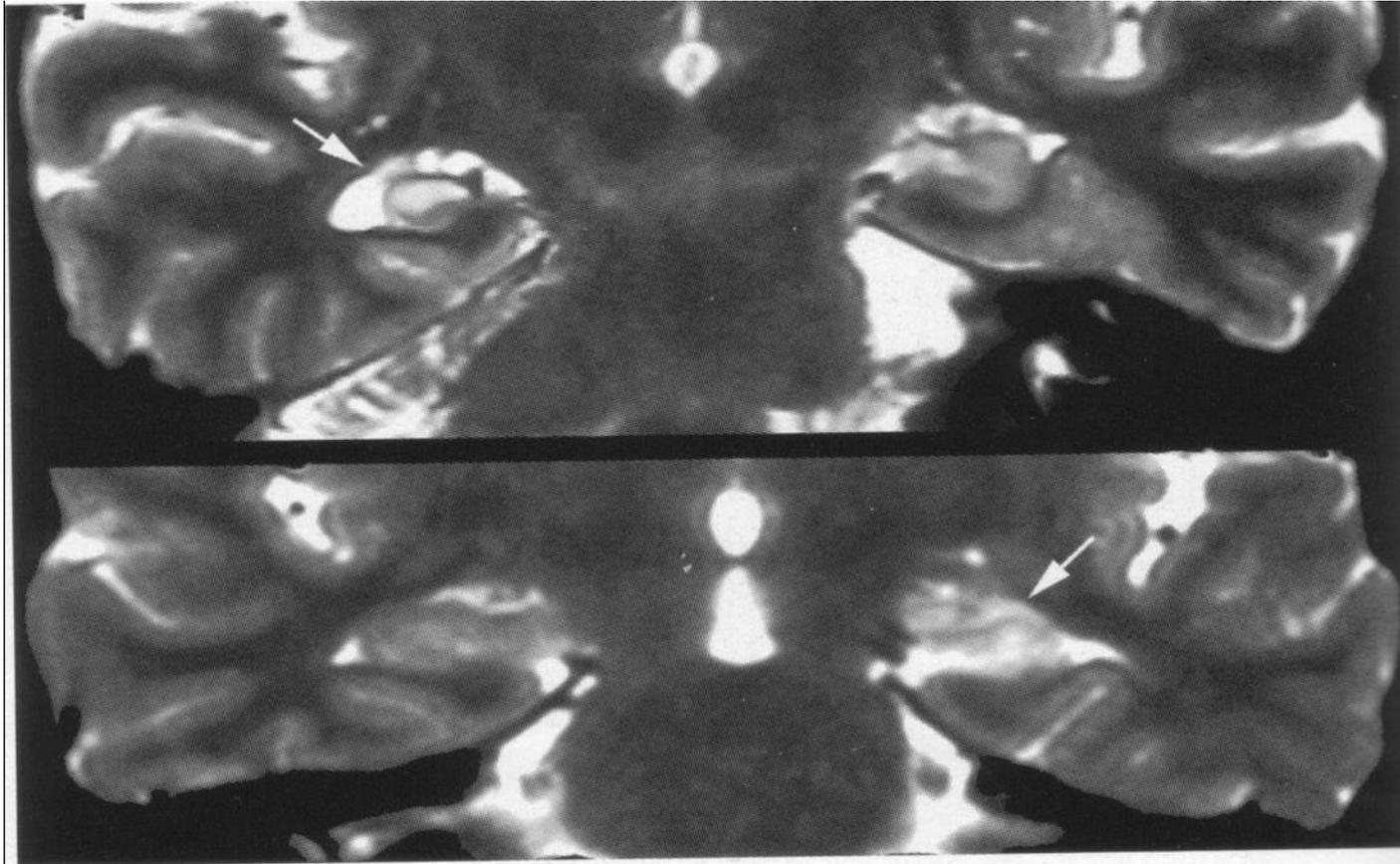
Polimicrogiria
(RMN, sezione assiale in IR)

Malformazioni parieto-occipitali bilat. Paziente con crisi parziali complesse, con fenomeni illusionali visivi (macropsia).



Eziologia dell' Epilessia:

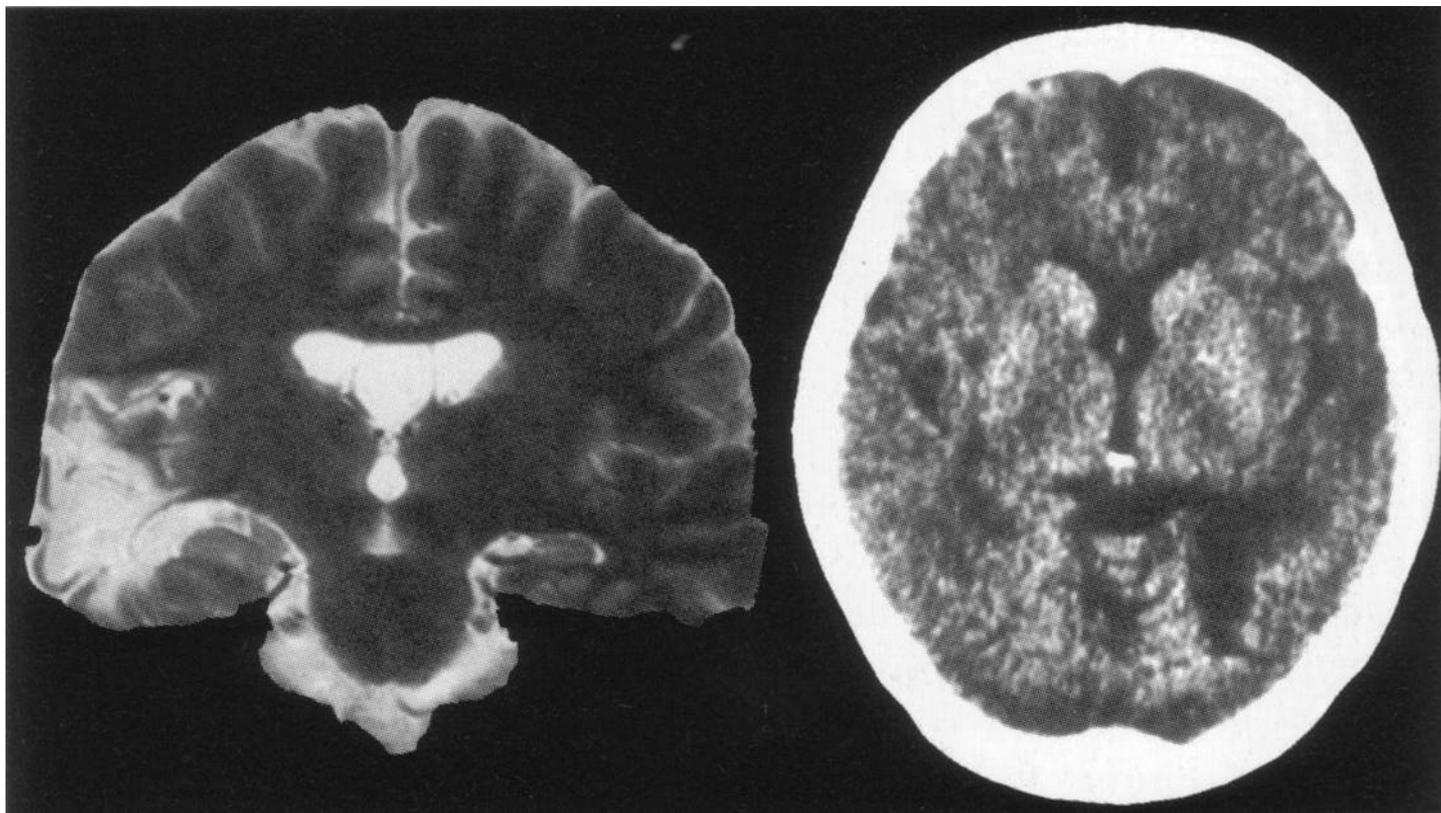
Lesioni cicatriziali (spopolamento neuronale e gliosi)



Sclerosi ippocampale (RMN, sequenze coronali in T2)

In alto, sclerosi ippocampale destra; in basso sclerosi ippocampale Sin.
Pazienti con epilessia parziale temporale.

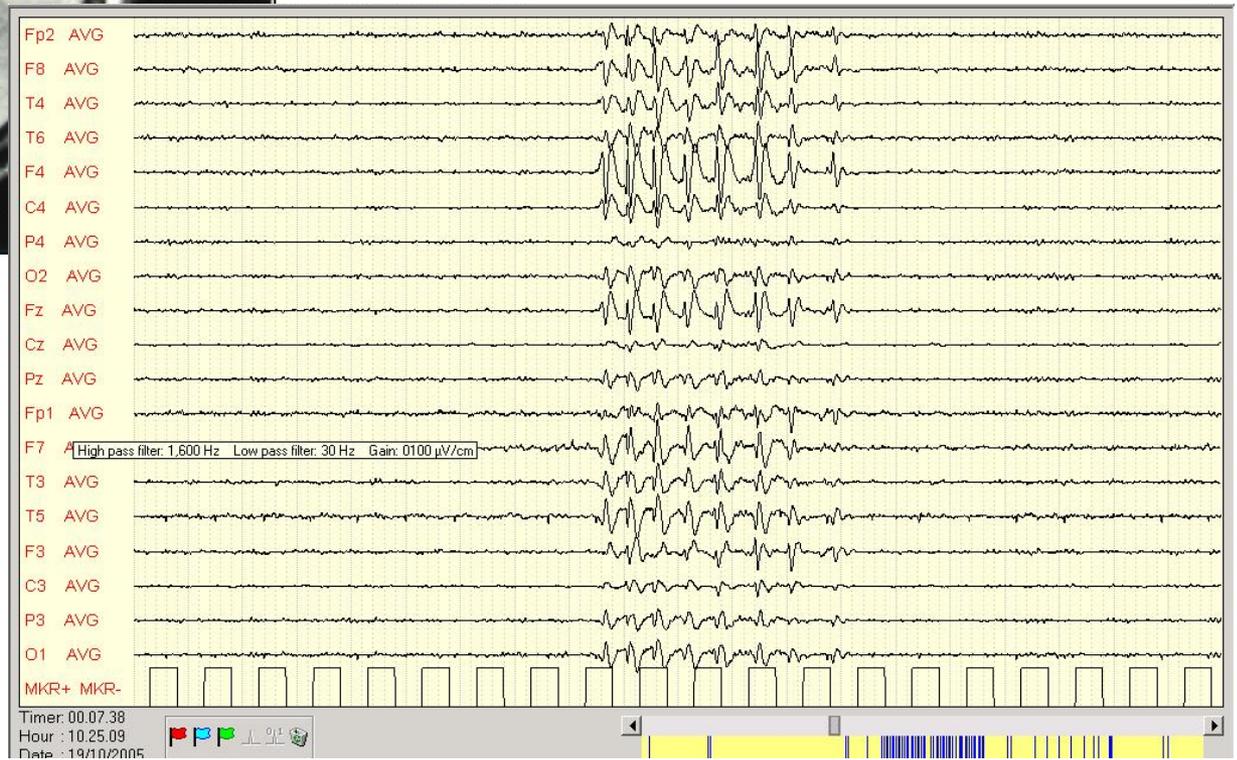
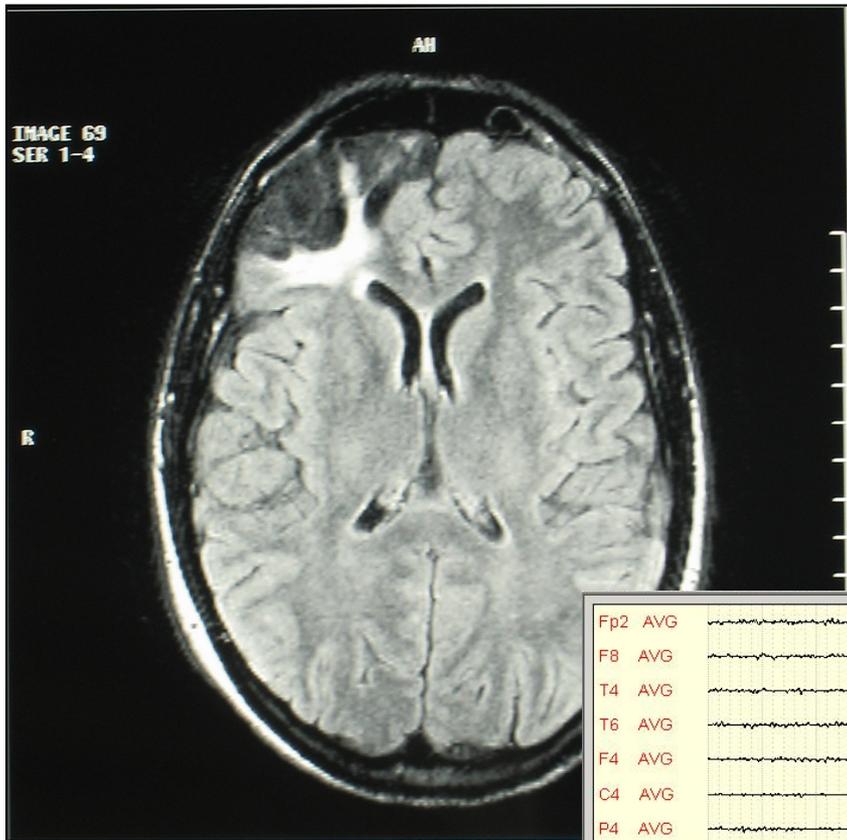
Eziologia dell' Epilessia: Traumi cranici



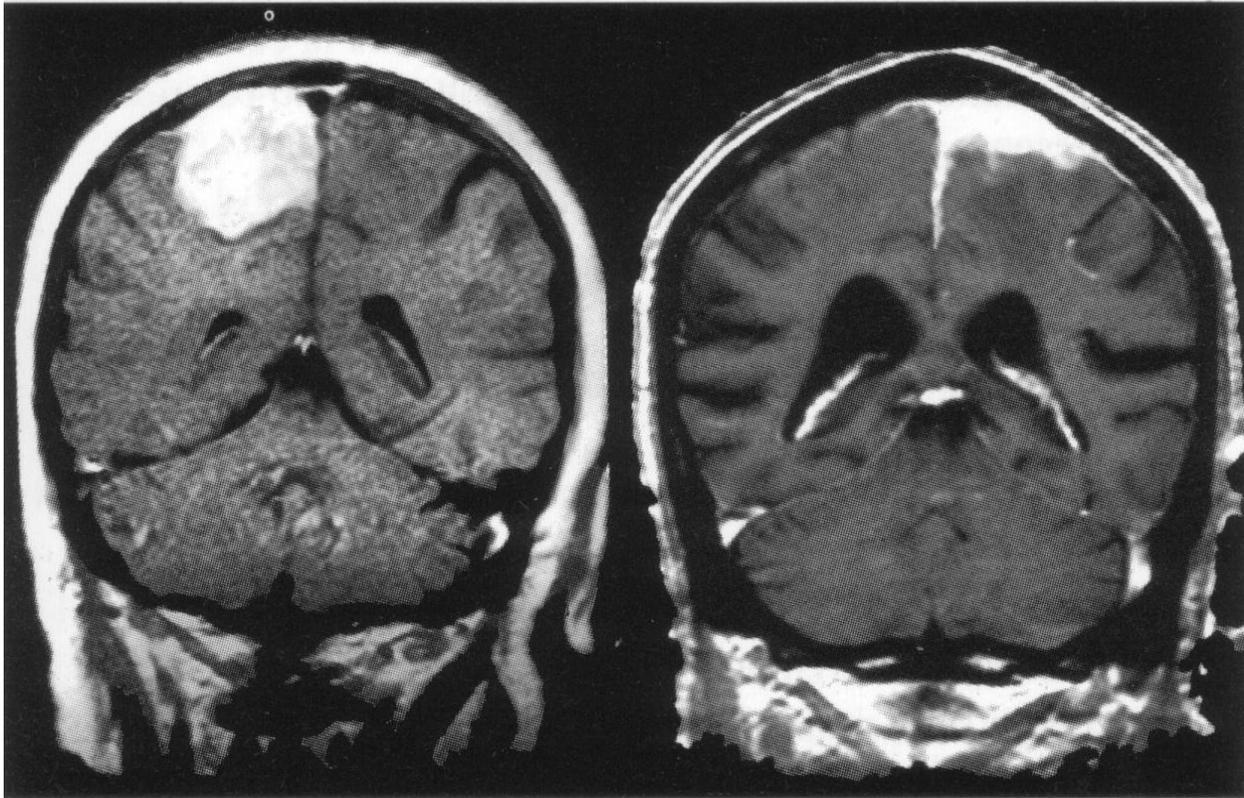
Lesioni posttraumatiche

(RMN, sequenza coronale in T2)
Epilessia Temporale da lesione contusiva
(ematoma subdurale)

(TAC senza contrasto)
Epilessia temporale Sin. da ipodensità
in sede temporale interna di sinistra
post-traumatica

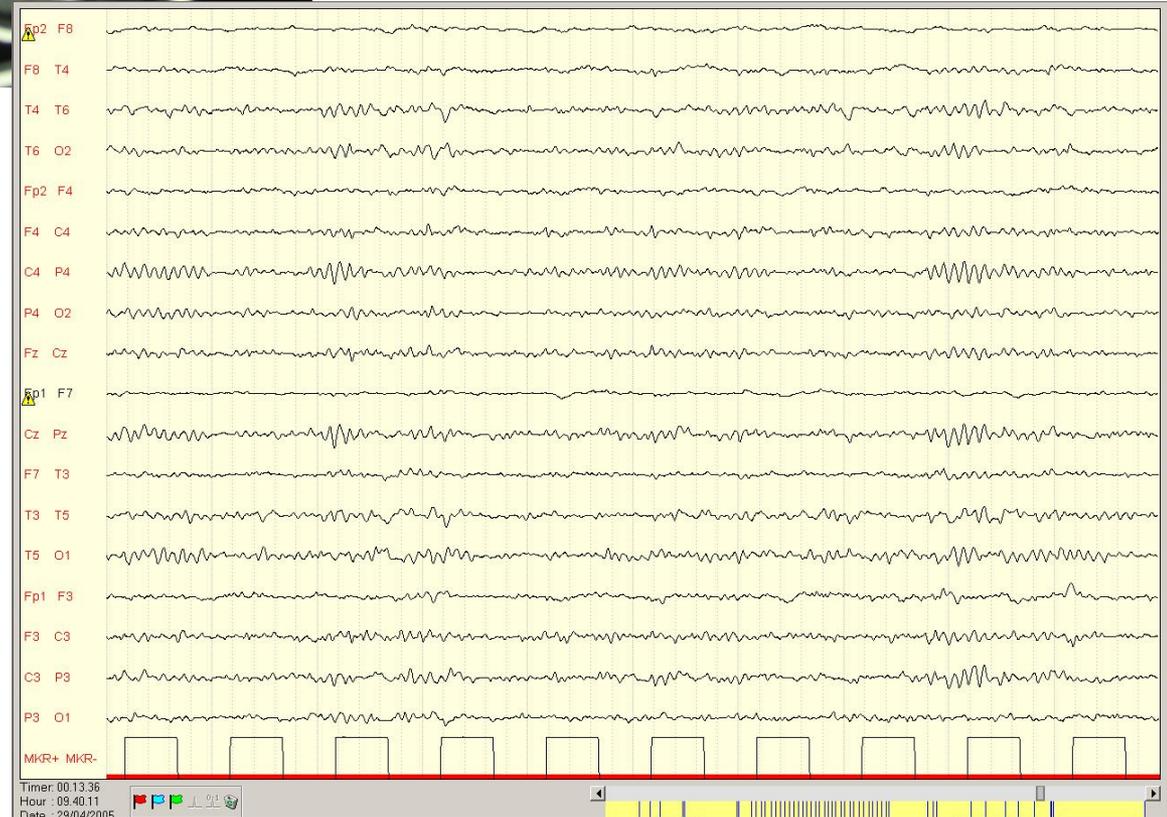
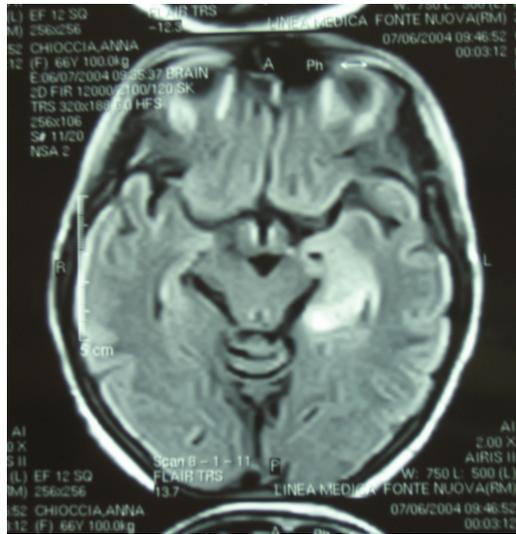
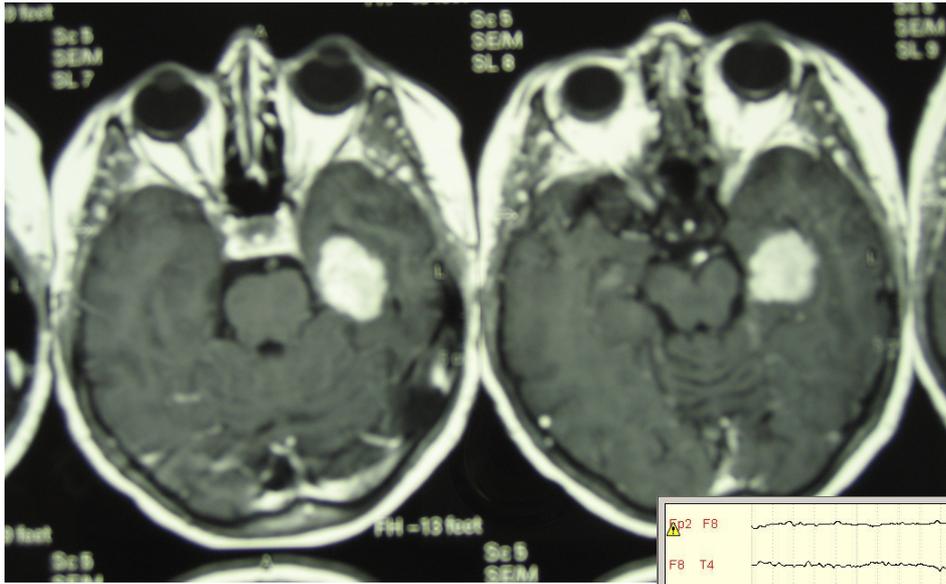


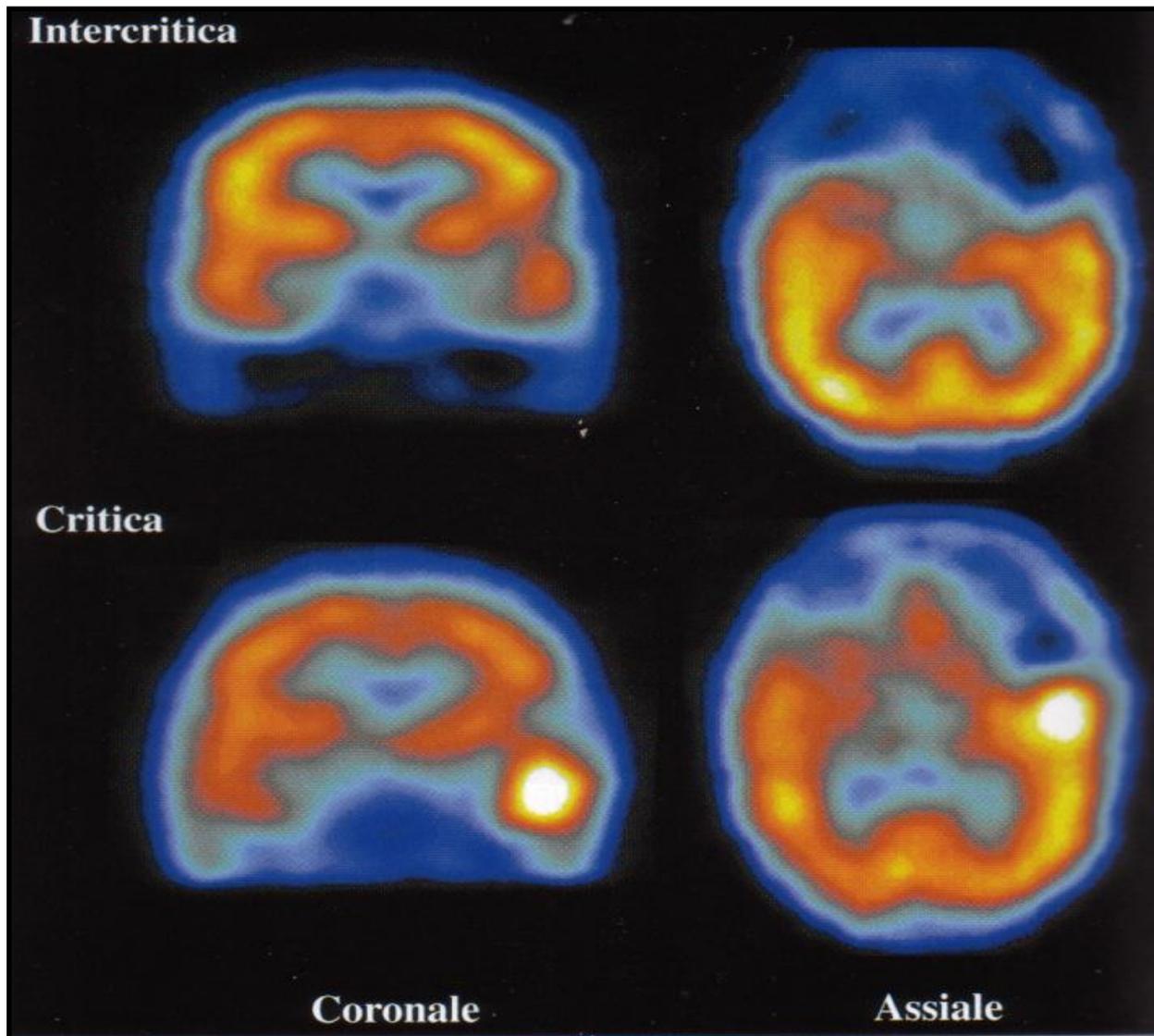
Eziologia dell' Epilessia: Tumori cerebrali



Meningiomi parasagittali (RMN, sezioni coronali in T1)

Crisi parziali somato-motorie in due pazienti con meningiomi a destra e a sinistra

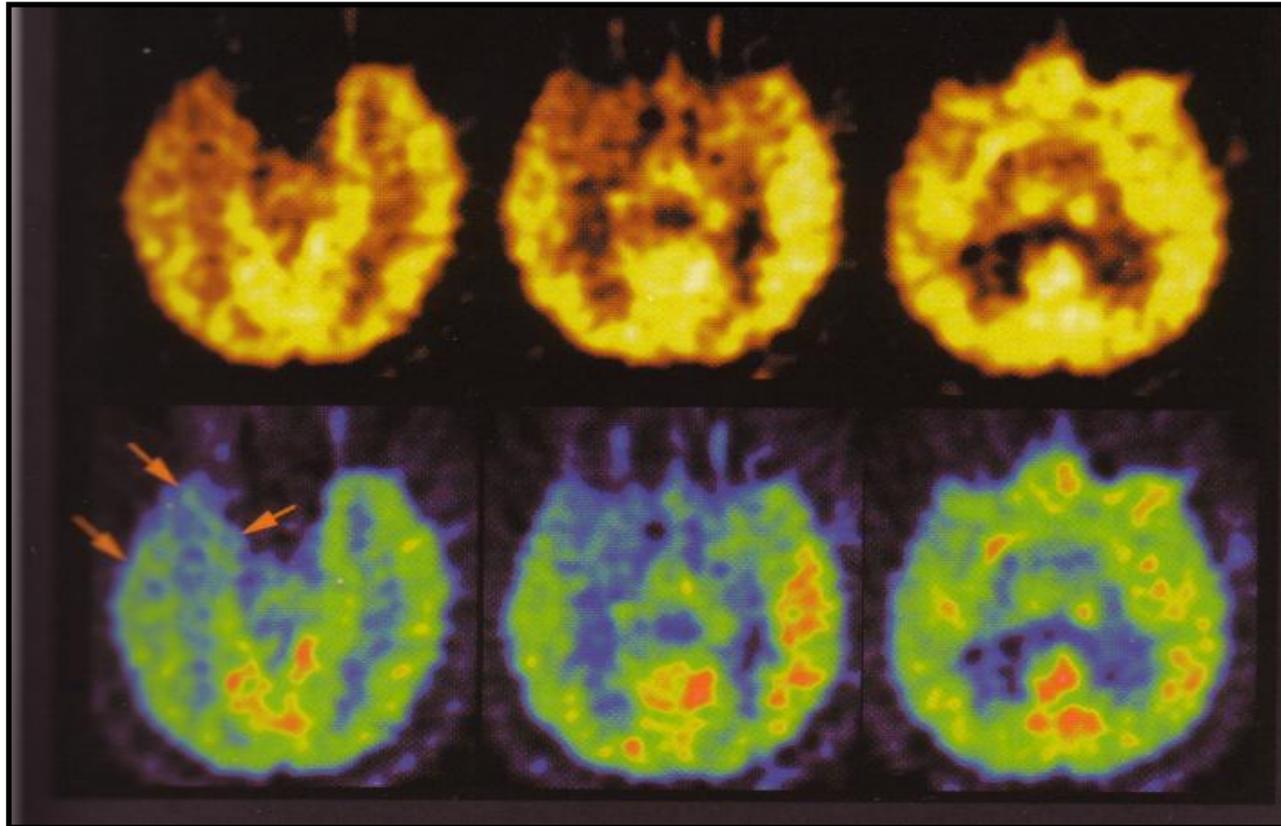




SPECT (Tomografia ad emissione di fotoni singoli)

Paz. con crisi parziali complesse (cisti aracnoidea regione silviana Sin)

In intercritico Iperperfusione temporale sinistra. Durante la crisi Iperperfusione temporale Sin.



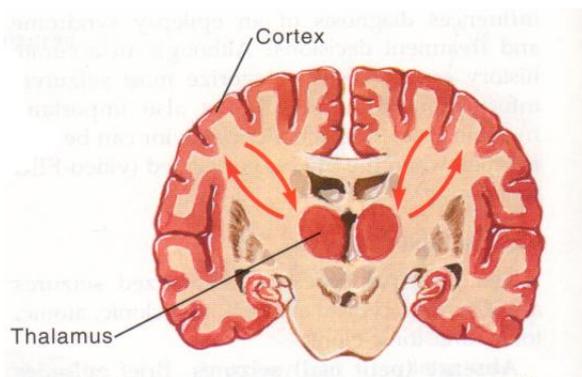
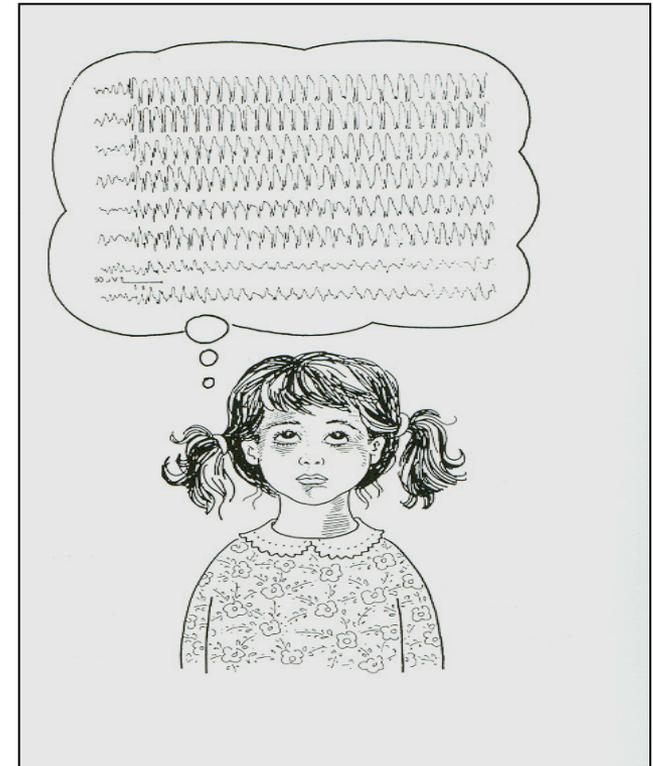
PET (Tomografia ad emissione di positroni al fluorodesossiglucosio)

Paz. con Epilessia temporale Sin.
Ipometabolismo del lobo temporale di Sin.
In alto: rosso= zone meno attive
In basso: blu= zone meno attive

Aspetti Clinici ed EEG di alcune forme di Epilessia

Epilessia con Assenze dell' Infanzia

Crisi di Assenza Tipica



Epilessia con Assenze dell' Infanzia

CAE - Childhood Absence Epilepsy

Prevalenza: 2-15% dei casi di Epilessia Infantile

Inizio: 4-8 anni (picco 6-7 anni); > sesso femminile

Caratteristiche clinico-EEG:

-**Assenze** brevi, ma molto frequenti (fino a 200/die) : *picnolessia* = da *piknos* :fitto, ravvicinato

-**Scariche di P-O a 3 Hz**, bilaterali, sincrone e simmetriche, intervallate da un ritmo di fondo normale

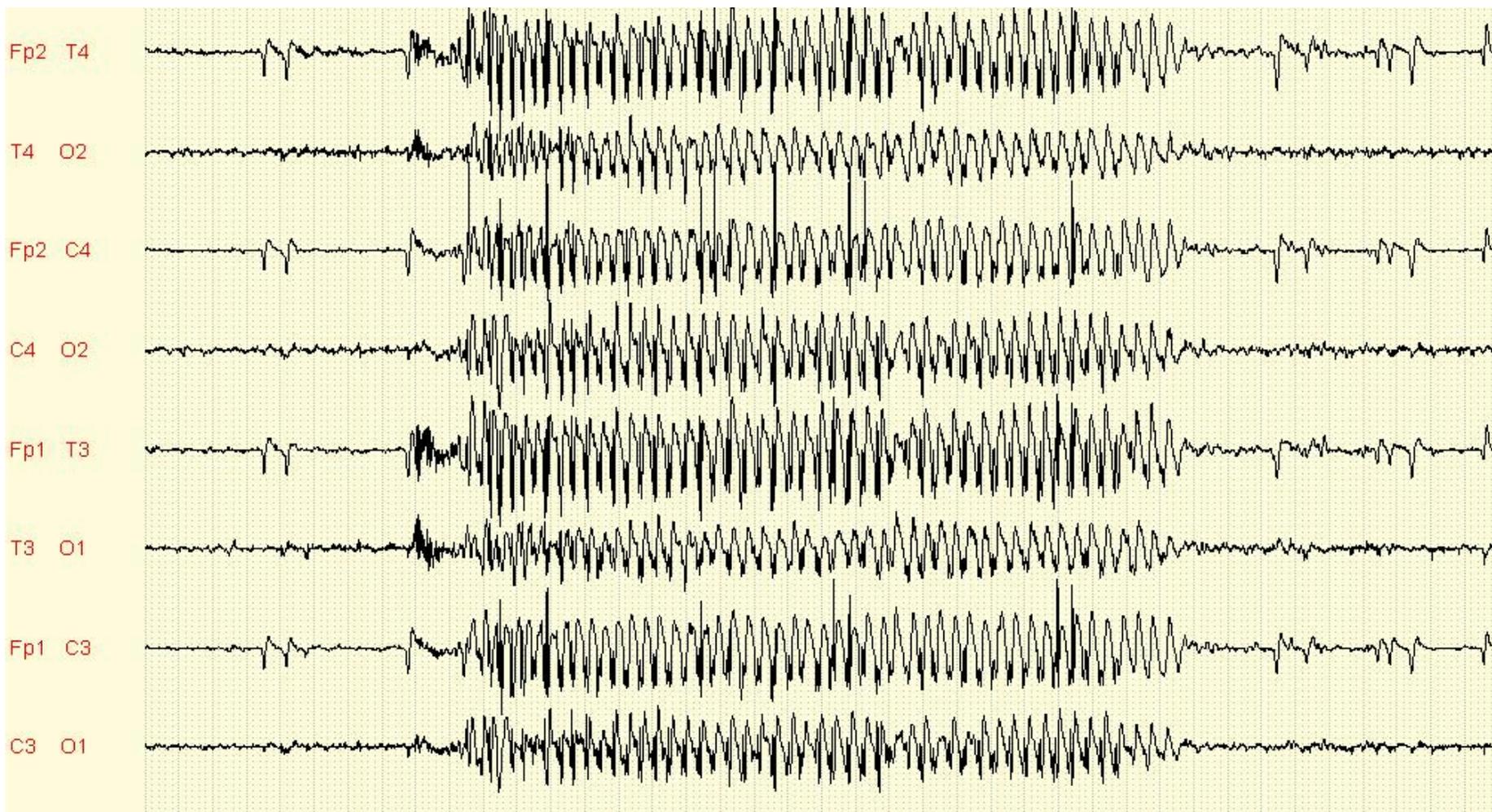
-Sviluppo psico-motorio normale

-Ottima risposta al trattamento

-Circa 40% dei casi presenta crisi generalizzate tonico-cloniche in età adolescenziale e giovanile

Genetica: Modalità di trasmissione complessa (poligenica)

Fam. Austr. con Assenze Inf. e crisi febbrili	- Ch 5q (gene <i>GABRG2</i>)	-Wallace et al, Nat Genet 2001
Fam. Indiana con Ass. Inf. e crisi GTCSs	- Ch 8q24	-Fong et al, Am J Hum Genet, '98
Fam. Americ. con Ass.Inf. ed evol. in JME	- Ch 1p	-Westling et al, Am J Hum Genet, '96



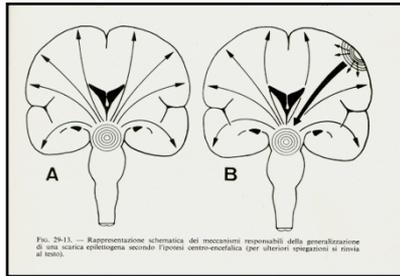
Crisi di Assenza tipica (Epilessia con Assenze dell'infanzia - *ex Piccolo Male*)

EEG: scarica bilaterale e sincrona di complessi punta-onda a 3 Hz.

Fisiopatologia delle crisi di ASSENZA

-Ipotesi centrencefalica

Jasper, 1946: riproduzione sperimentale scariche P-O/like mediante stimolazione nn.talamici nel gatto

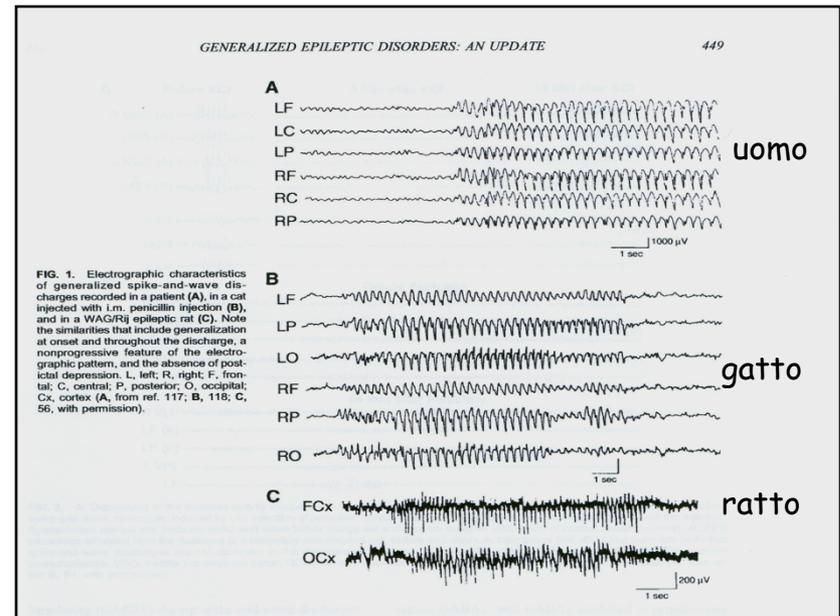


-Ipotesi cortico-reticolare

Gloor, 1968-69: Epilessia da Penicillina ev nel gatto
 Naquet, 1972: Epi. fotosensibile nel babuino Papio-papio
 Vergnes, 1982: Assenze nel ratto (ceppo di Strasburgo)



Sia il TALAMO (effetto sincronizzante) che la CORTECCIA (ipereccitabile) sono essenziali per la genesi delle scariche di Punta-Onda

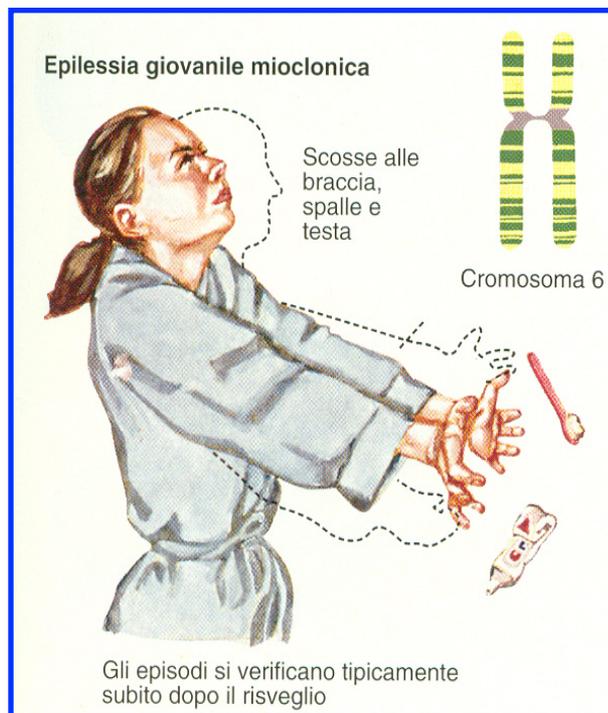


Epilessia Mioclonica Giovanile - Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)

E' una delle forme di Epilessia meglio conosciute e definite
Età di comparsa: 8-26 anni **picco: 12-18 anni**

Prevalenza: **5-10%**
Familiarità: 13-50 %

Crisi: scosse miocloniche bilaterali (>simmetriche),
isolate o ripetitive, > agli arti superiori ed al
capo, più frequenti poco dopo il risveglio, senza
perdita di coscienza.



EEG:

critico

- scarica di complessi PP-O diffusi (PP=10-16 Hz, O =2-5 Hz)

intercritico

- complessi P-O a 3-4 Hz e PP-O a 4-6 Hz, diffusi

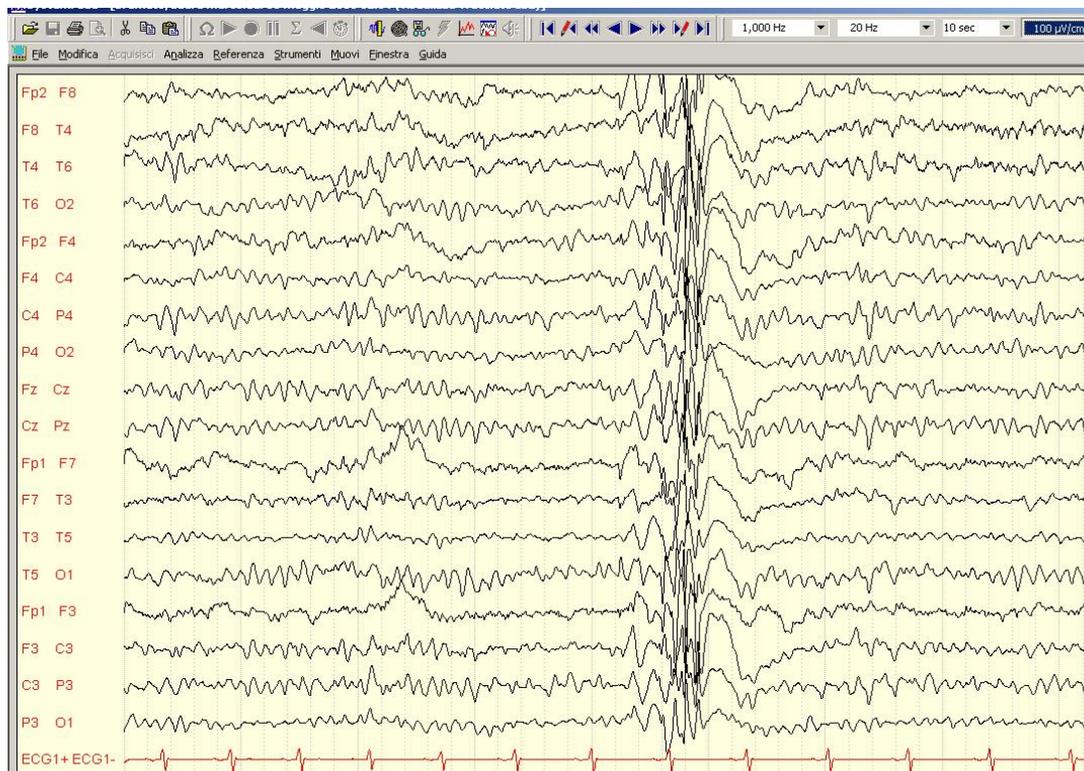
attività di fondo – normale

fotosensibilità – 1/3 dei pazienti

Fattori scatenanti:

risveglio, fasi di transizione del sonno, privazione di sonno, stress, alcool, etc.

Buona risposta al trattamento, ma frequenti recidive
alla sospensione dei farmaci (90 % ?)



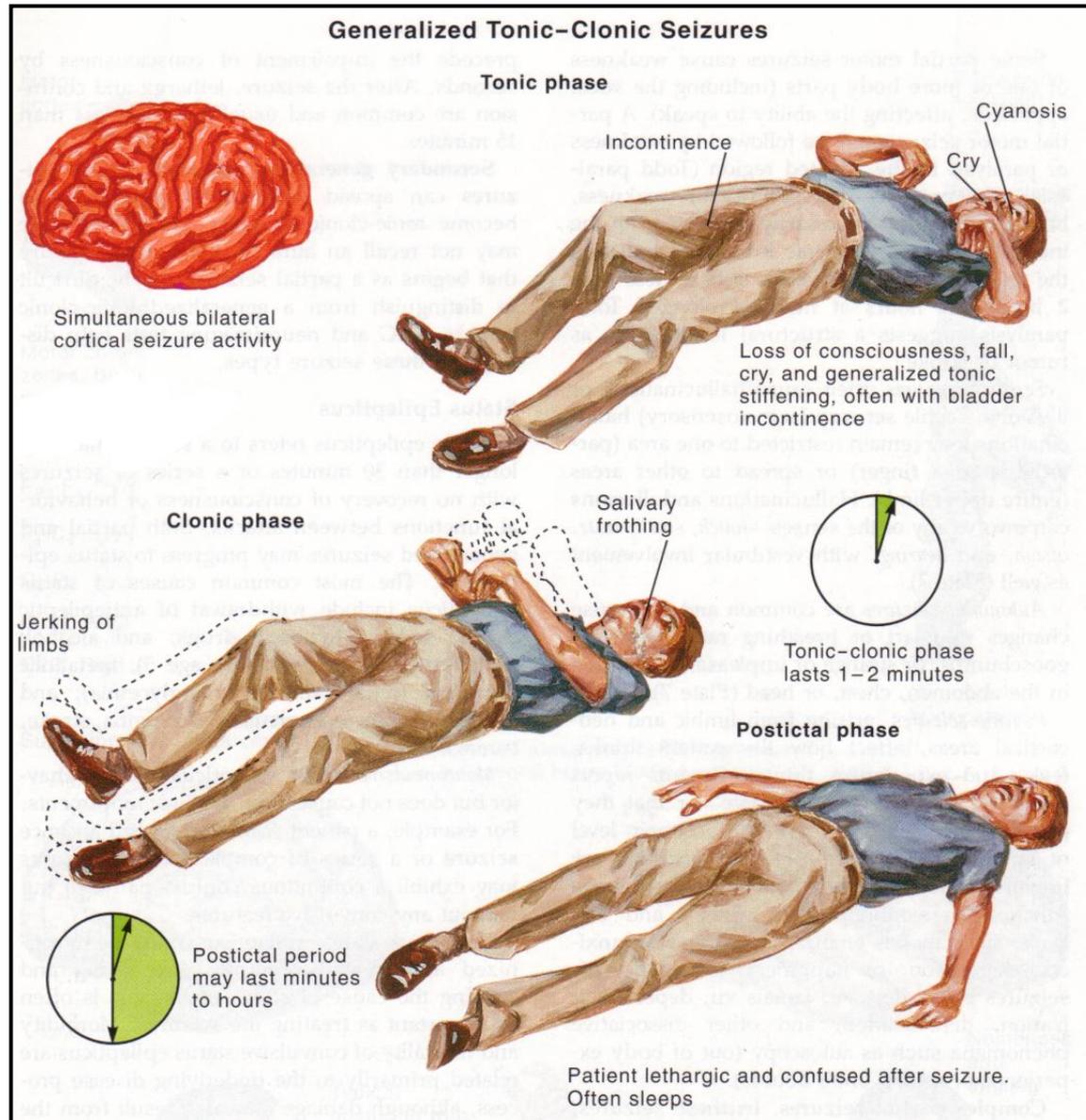
La JME è stata una delle prime Epilessie Idiopatiche ad essere studiata dal punto di vista genetico.

Il primo locus genetico individuato (forma fenotipica classica) è stato localizzato nel Cromosoma **6** (6p21-EMJ1 ; modalità di trasmissione AD), ma un altro locus è stato anche individuato nel Ch.**15** (15q14)

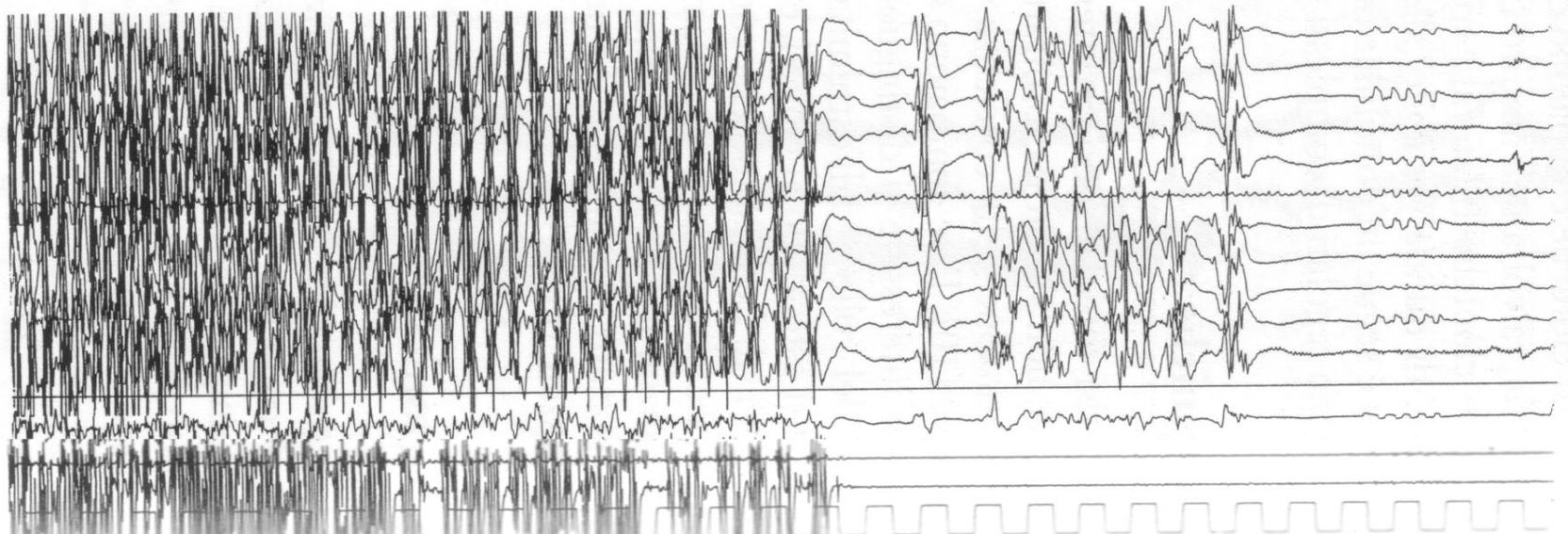
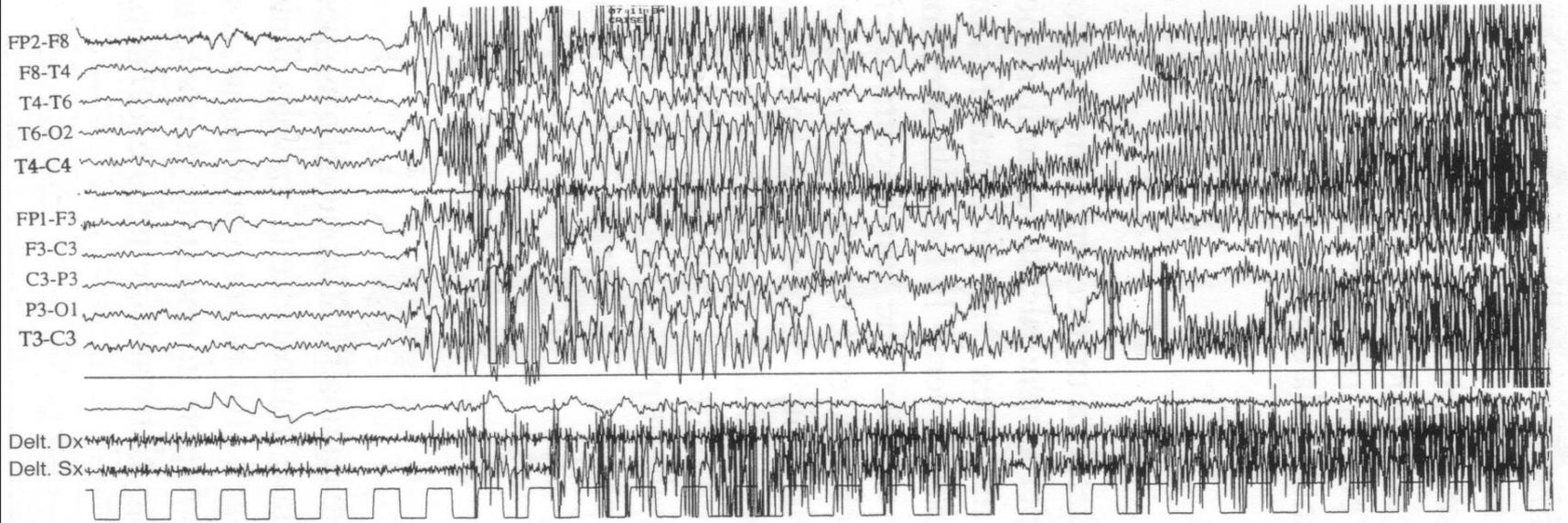
E' stato anche dimostrato che la CAE che evolve verso la JME ha un locus nel Ch. **1p** (Westling, Am J Hum Genet, 1996)

Di recente inoltre Vijai et al (Hum Genet, 113, 2003) hanno evidenziato un' associazione allelica tra il fenotipo classico della JME e il gene KCNQ3 (Ch. 8p24) delle BNFCs

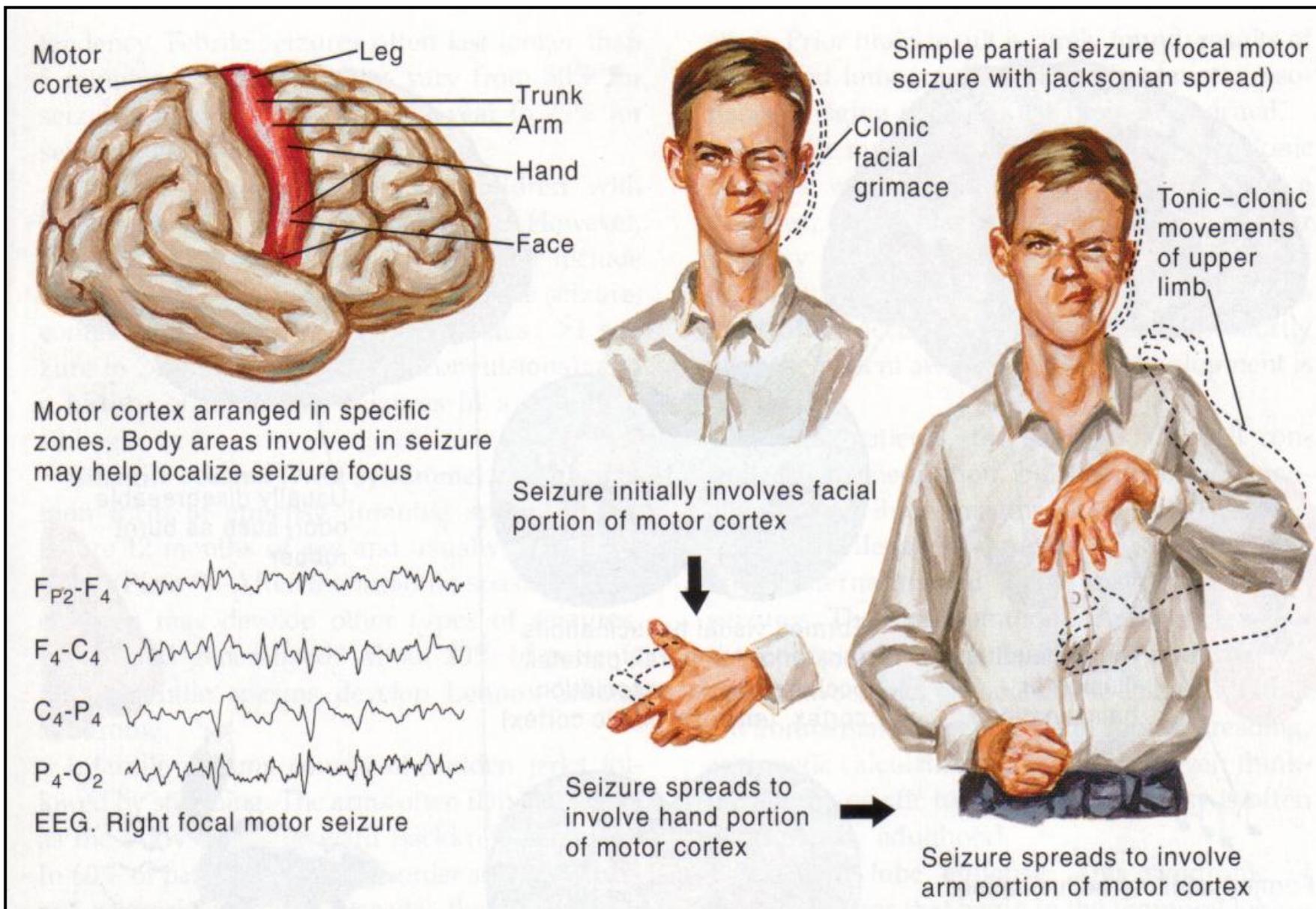
Epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate (ex Grande Male)



Dopo privazione di sonno, ore 7.11

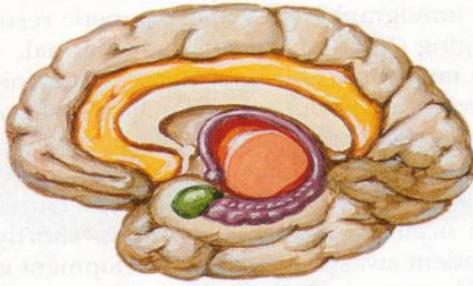


Crisi parziale semplice (motoria) – *marcia jacksoniana*

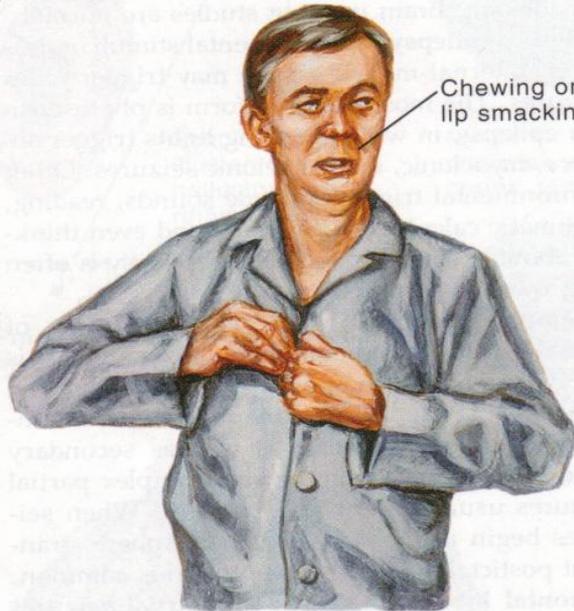


Crisi Parziale Complessa (Epilessia temporale)

Automatisms



Most automatisms originate in temporal or frontal lobe and involve limbic and paralimbic structures



Repetitive, seemingly purposeful activity such as dressing and undressing or fumbling with buttons

Chewing or lip smacking



Vacant stare

Altered consciousness

Patient may unconsciously continue preictal activity

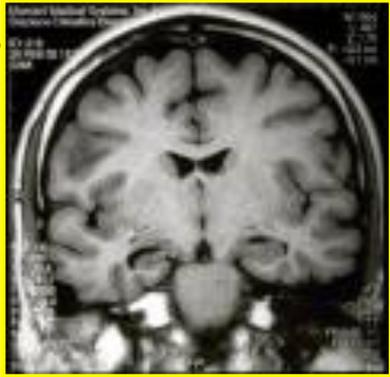


Hand clasp or rubbing



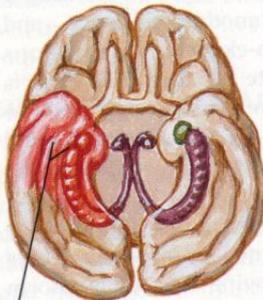
Pill-rolling movements

Epilessia Temporale



Temporal Lobe Epilepsy

Simple partial seizure



Mesial temporal focus

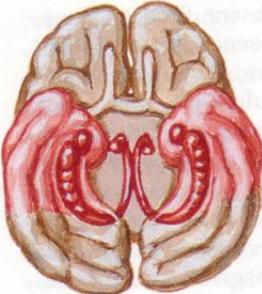
Gastrointestinal sensation

Consciousness preserved. Fear and déjà vu sensation



JOHN A. CRAIG M.D.
© CIBA-GEIGY

Complex partial seizure

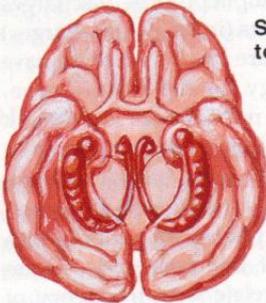
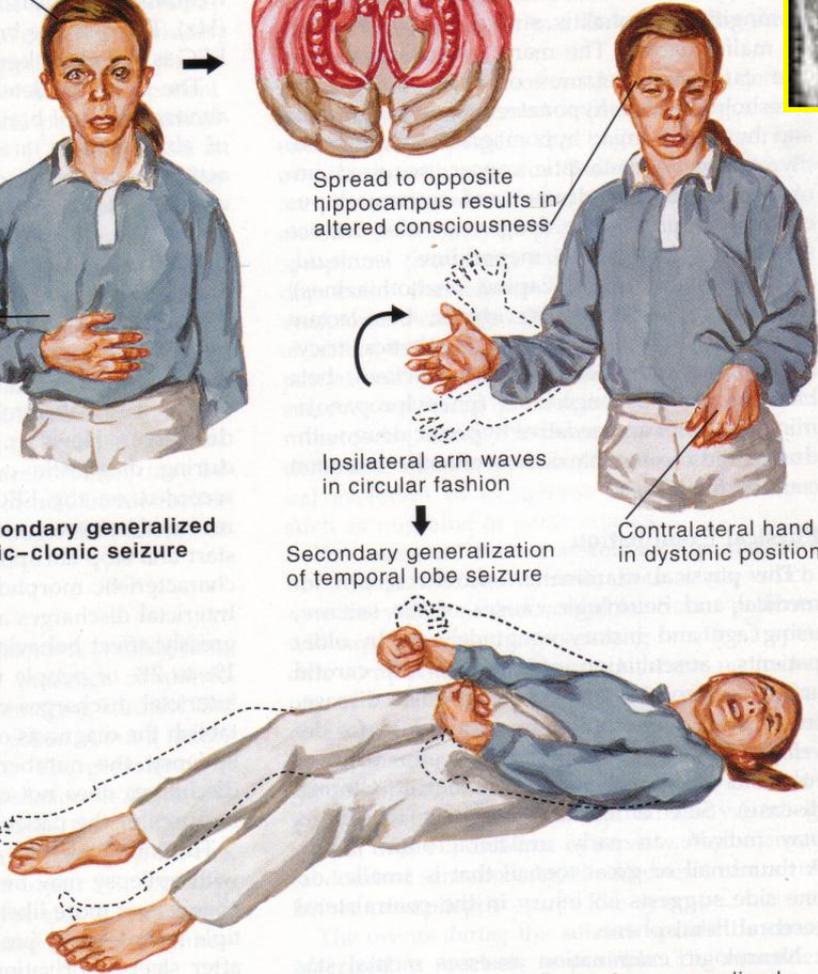


Spread to opposite hippocampus results in altered consciousness

Ipsilateral arm waves in circular fashion

Secondary generalization of temporal lobe seizure

Contralateral hand in dystonic position



Spread to entire cortex, thalamus, and midbrain structures results in secondary generalized tonic-clonic seizure

Simple partial seizure (fear, epigastric fullness)

Complex partial seizure (altered consciousness, hand posturing)

Secondary generalized tonic-clonic seizure

Caso Clinico:

OM, m, 30 aa

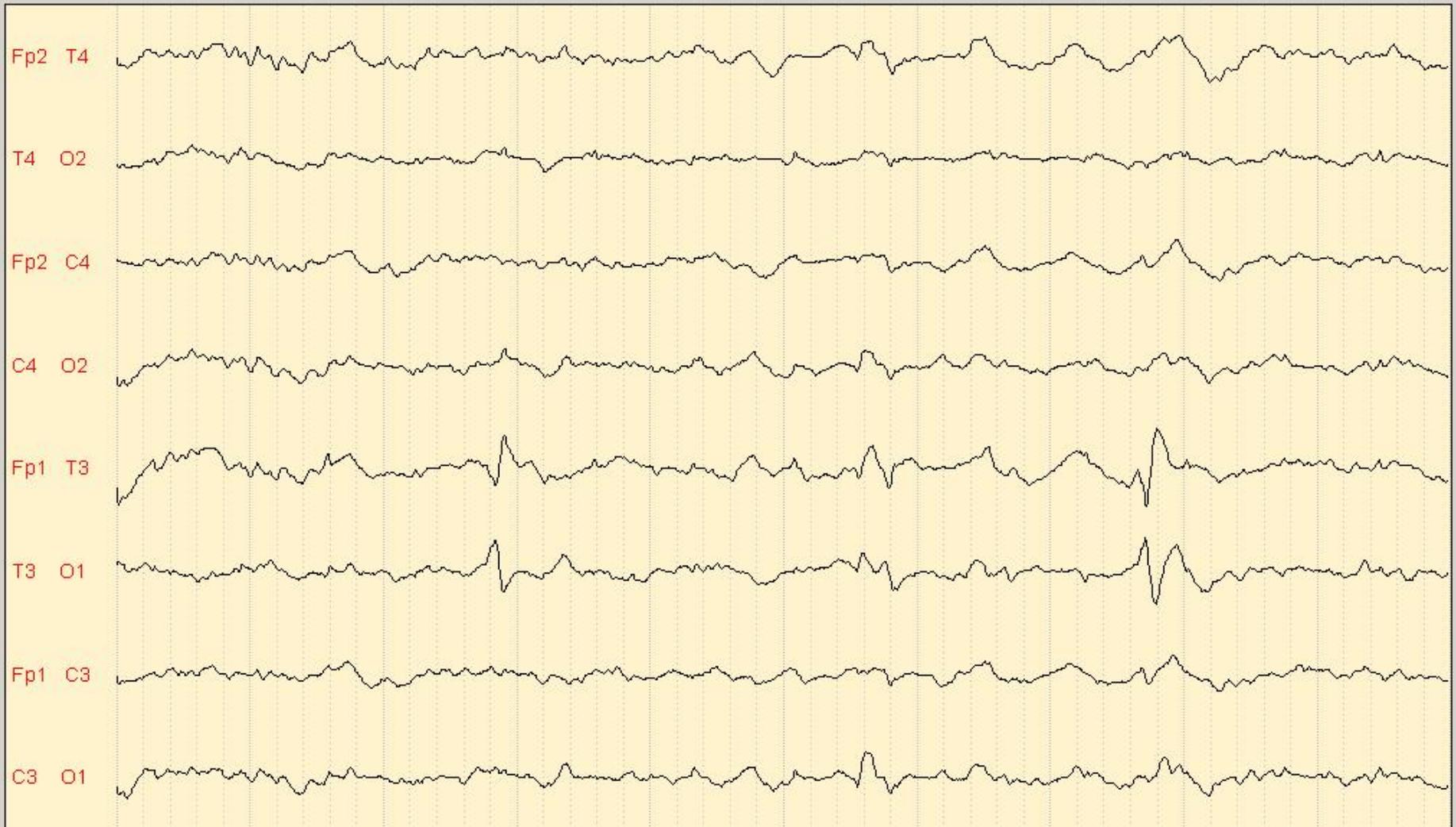
Crisi febbrili a 11 m

**Dall'età di 14 anni crisi (in sonno e veglia) caratterizzate da :
sensazione epigastrica ascendente, pallore, difficoltà respiratoria,
clonie AS destro, disfasia.**

Attualmente a volte anche allucinazioni visive

**Segue uno stato confusionale post-critico, deambula per casa ed
esce in strada. Dopo la crisi scrive frasi in latino a sfondo religioso.**

RM: sclerosi temporale mesiale sinistra

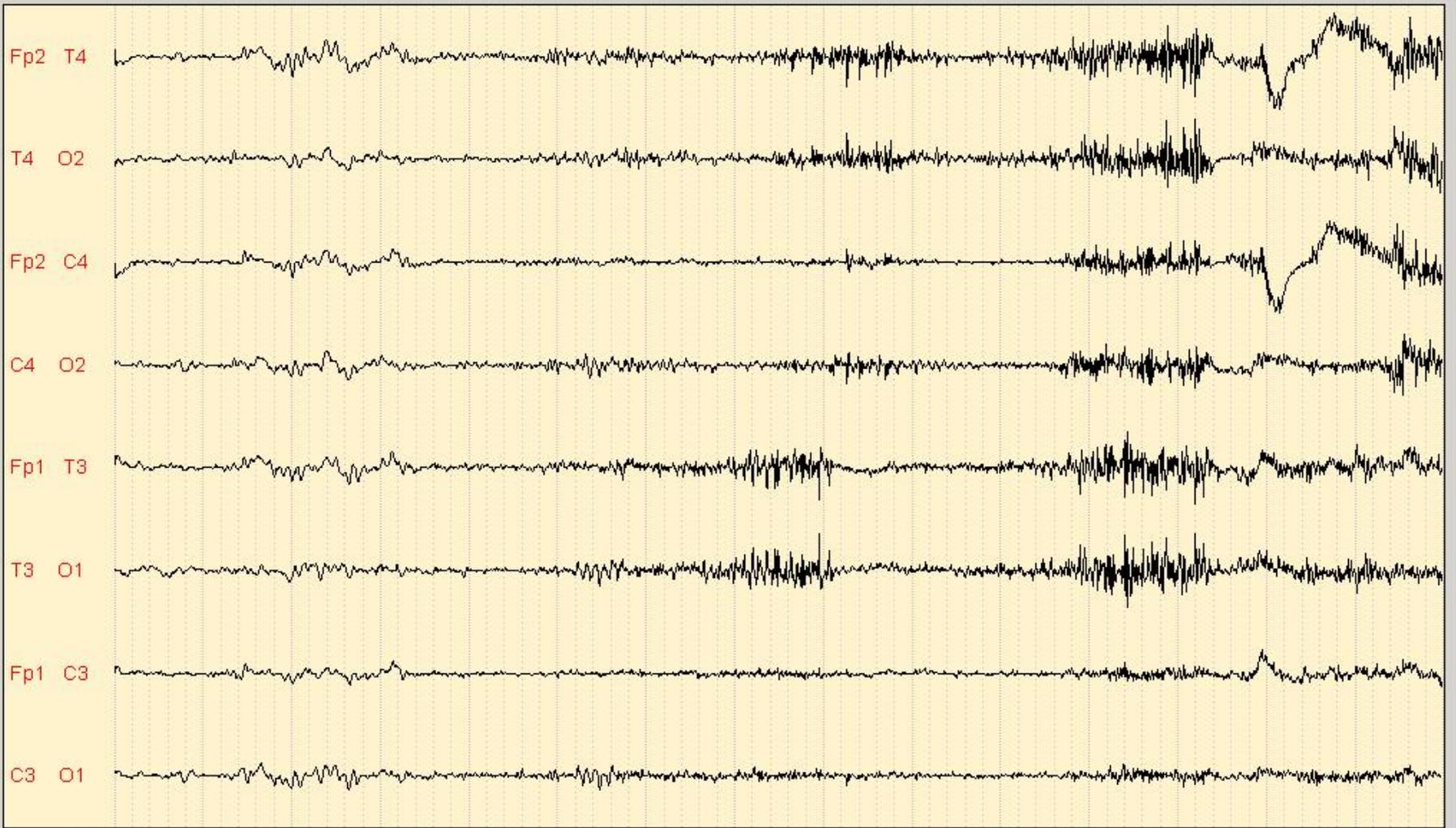


Timer: 10.13.43
Hour : 23.54.43
Date : 20/01/2005

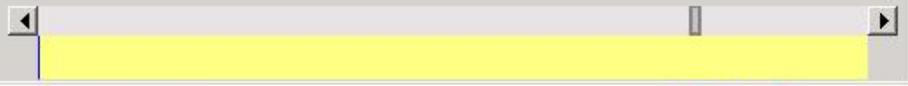


A/EEG Sonno

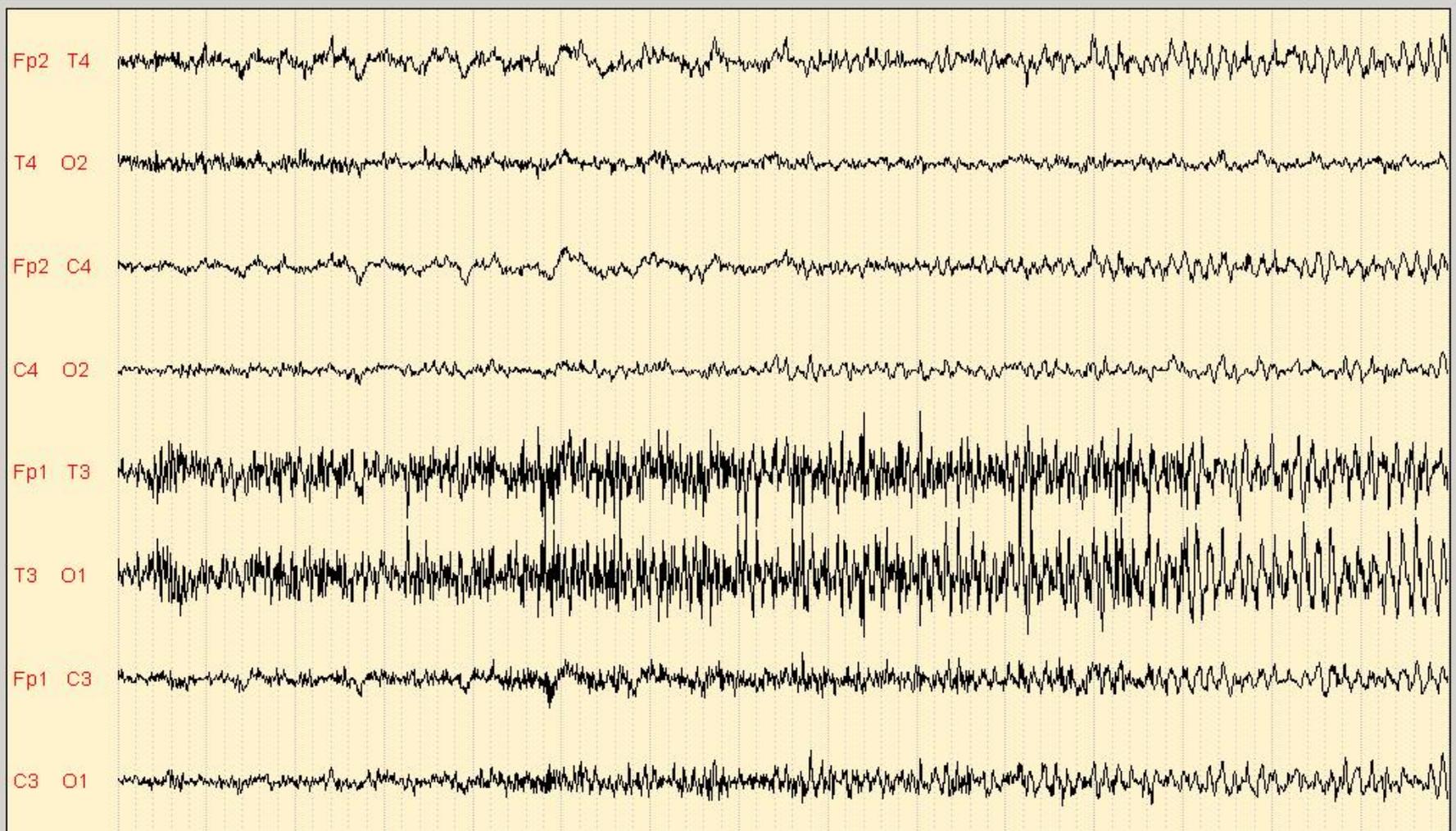




Timer: 15.56.57
Hour : 05.37.57
Date : 21/01/2005



1,600 Hz 30 Hz 15 sec 100 μ V/cm 1-Long.8 elettrodi

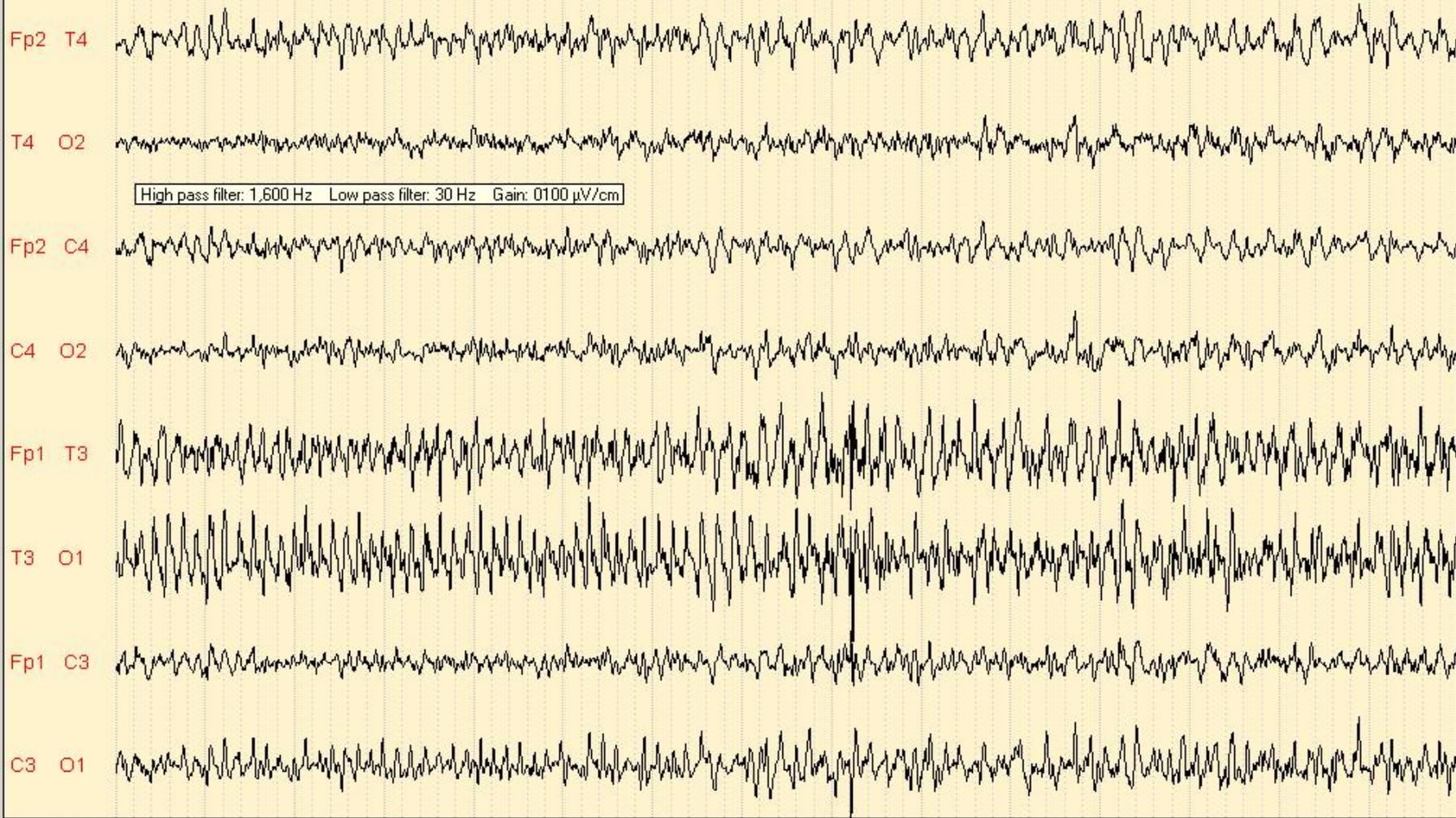


Timer: 15.57.21
Hour : 05.38.21
Date : 21/01/2005

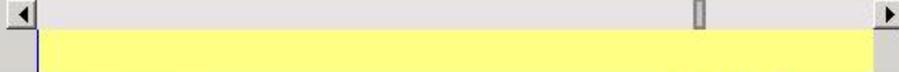
A set of control icons including a red flag, a blue flag, a green flag, a waveform icon, and a zoom icon.

A horizontal scroll bar with a yellow track and a black slider, used for navigating through the EEG recording.

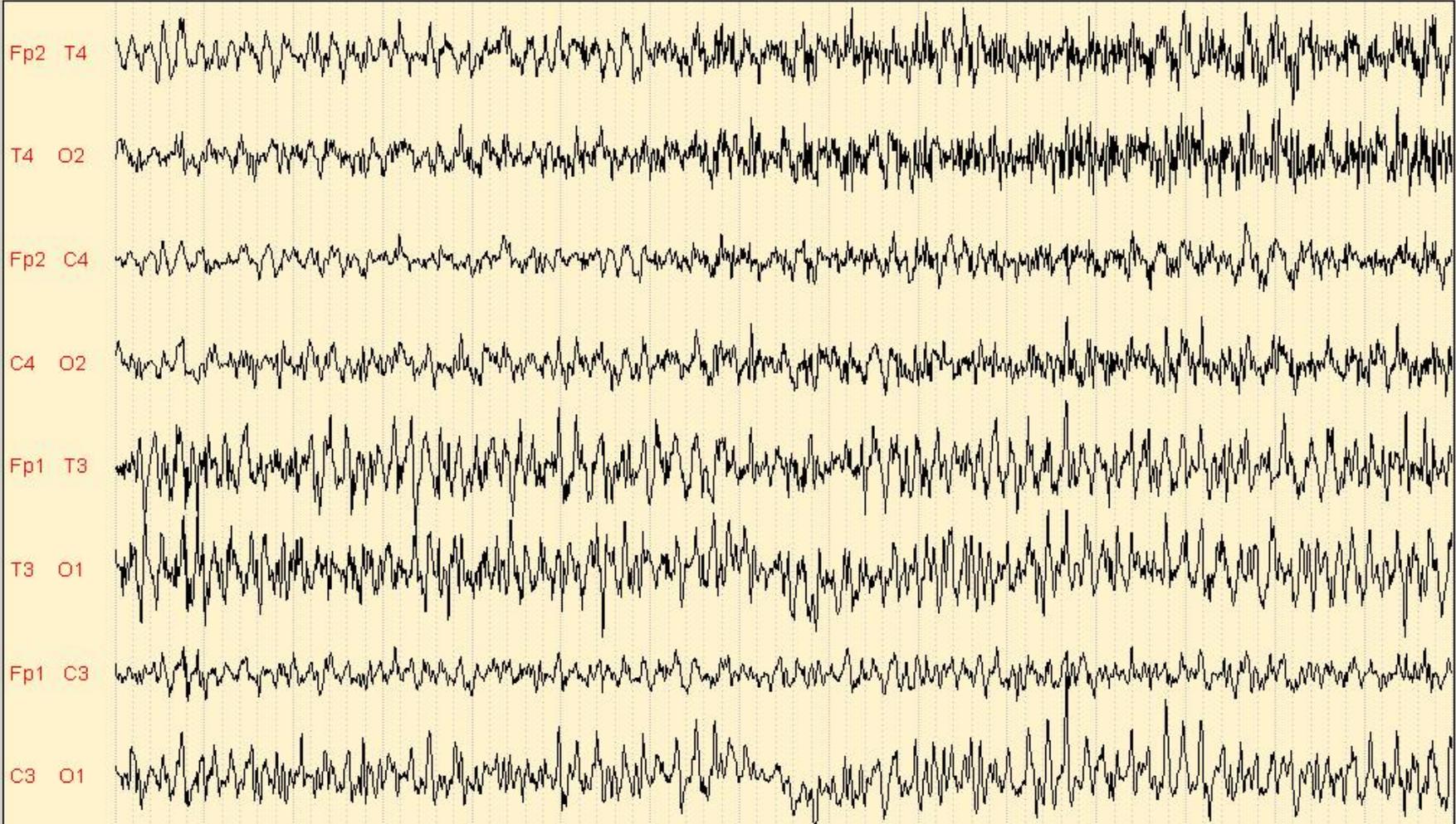
1,600 Hz 30 Hz 15 sec 100 µV/cm 1-Long.8 elettrodi



Timer: 15.57.36
Hour : 05.38.36
Date : 21/01/2005



1,600 Hz 30 Hz 15 sec 100 μ V/cm 1-Long, 8 elettrodi

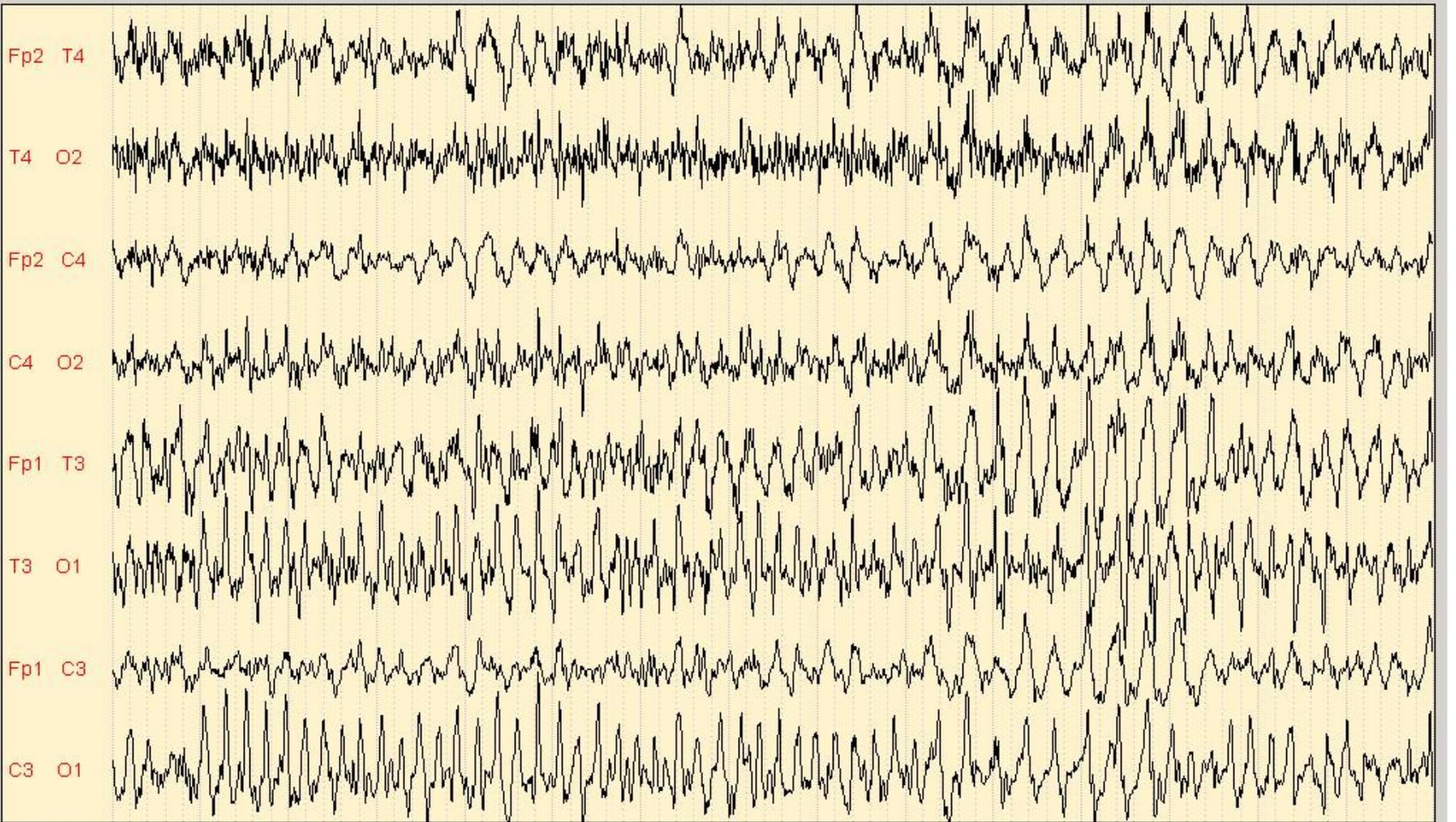


Timer: 15.57.51
Hour : 05.38.51
Date : 21/01/2005

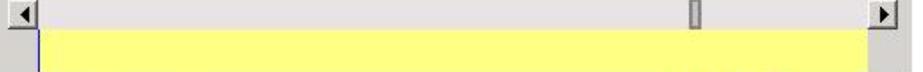


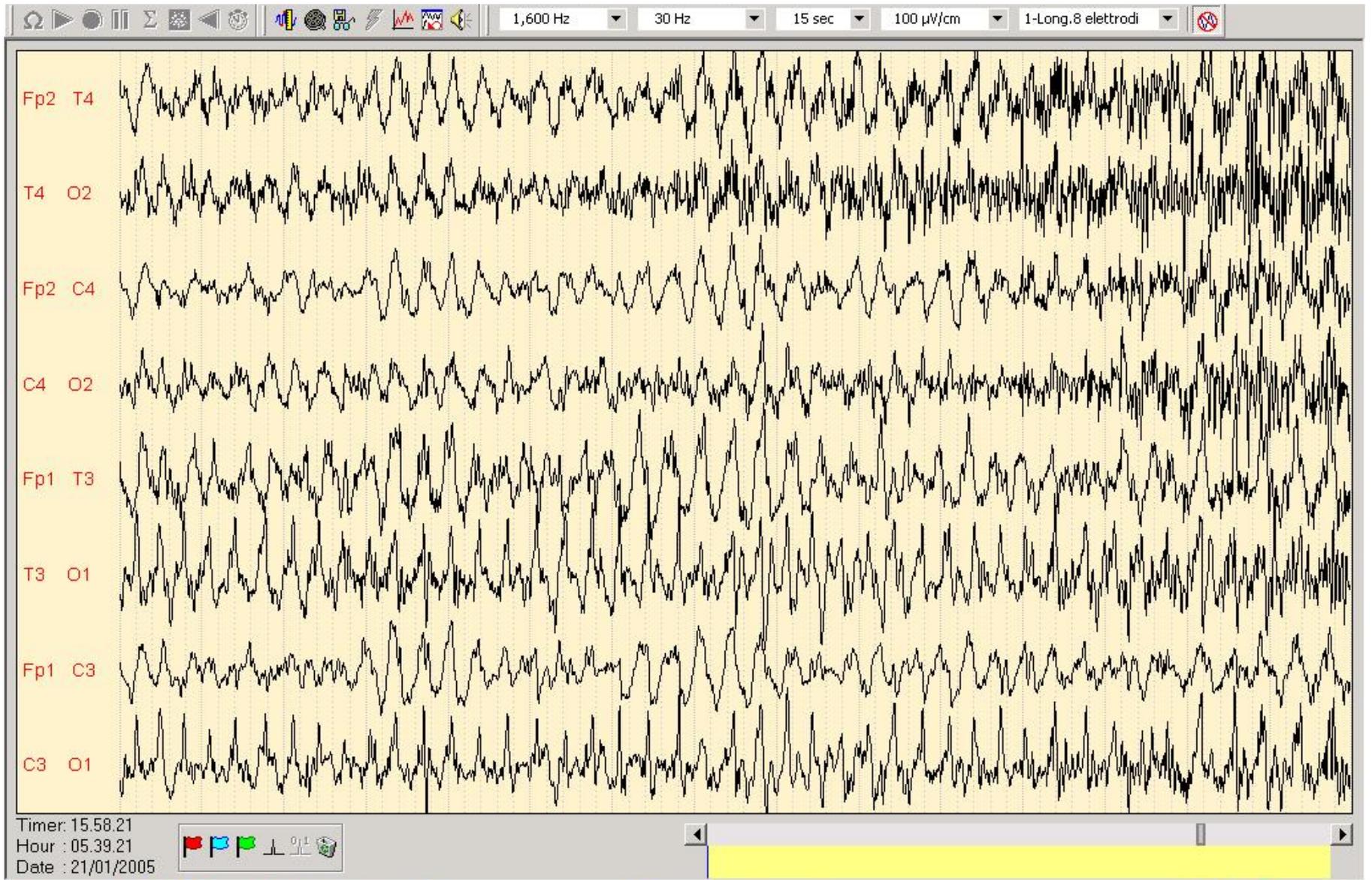
Navigation controls including a left-pointing arrow, a vertical scrollbar, and a right-pointing arrow, all set against a yellow background.

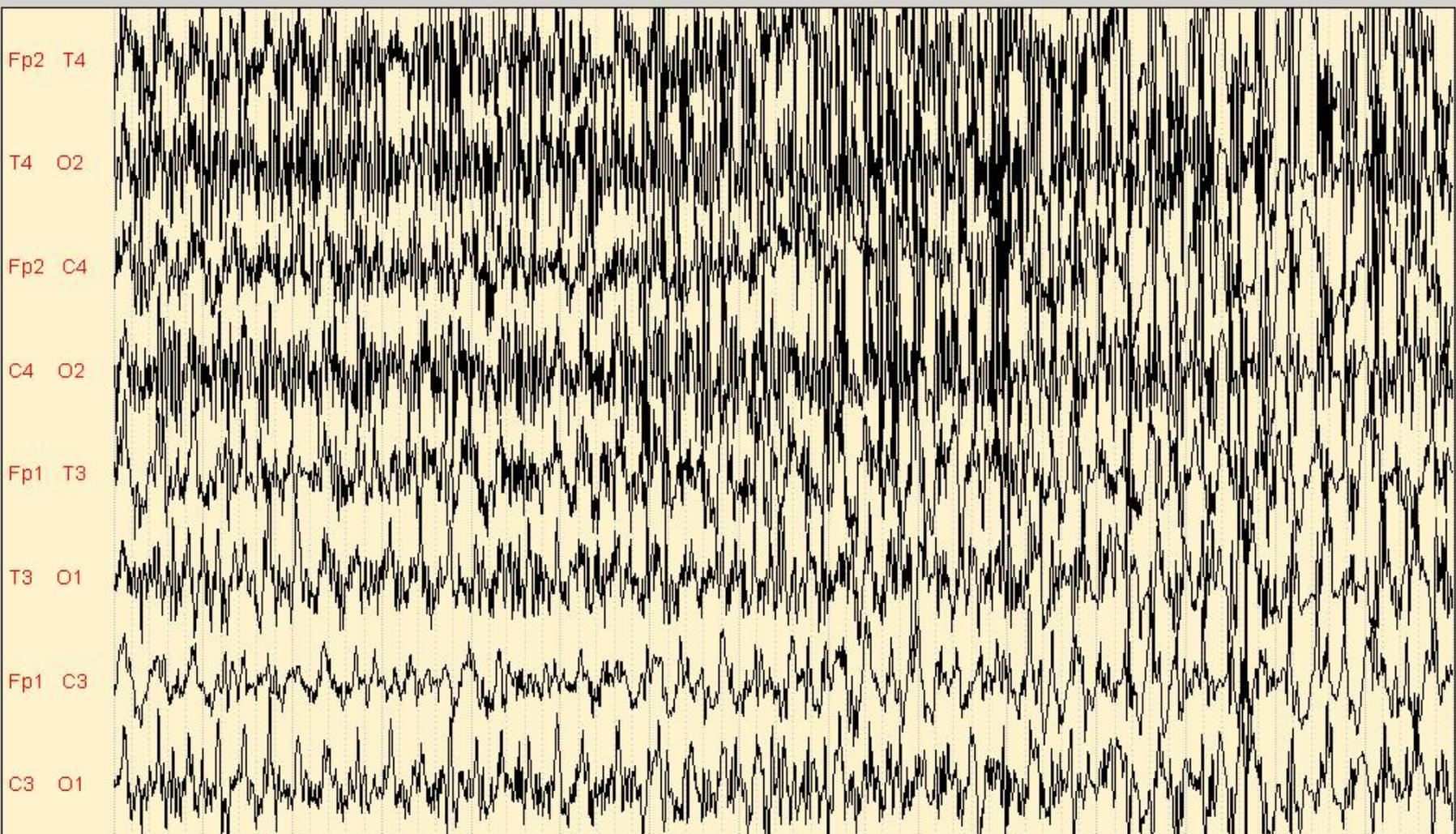
1,600 Hz 30 Hz 15 sec 100 μ V/cm 1-Long.8 elettrodi



Timer: 15.58.06
Hour : 05.39.06
Date : 21/01/2005



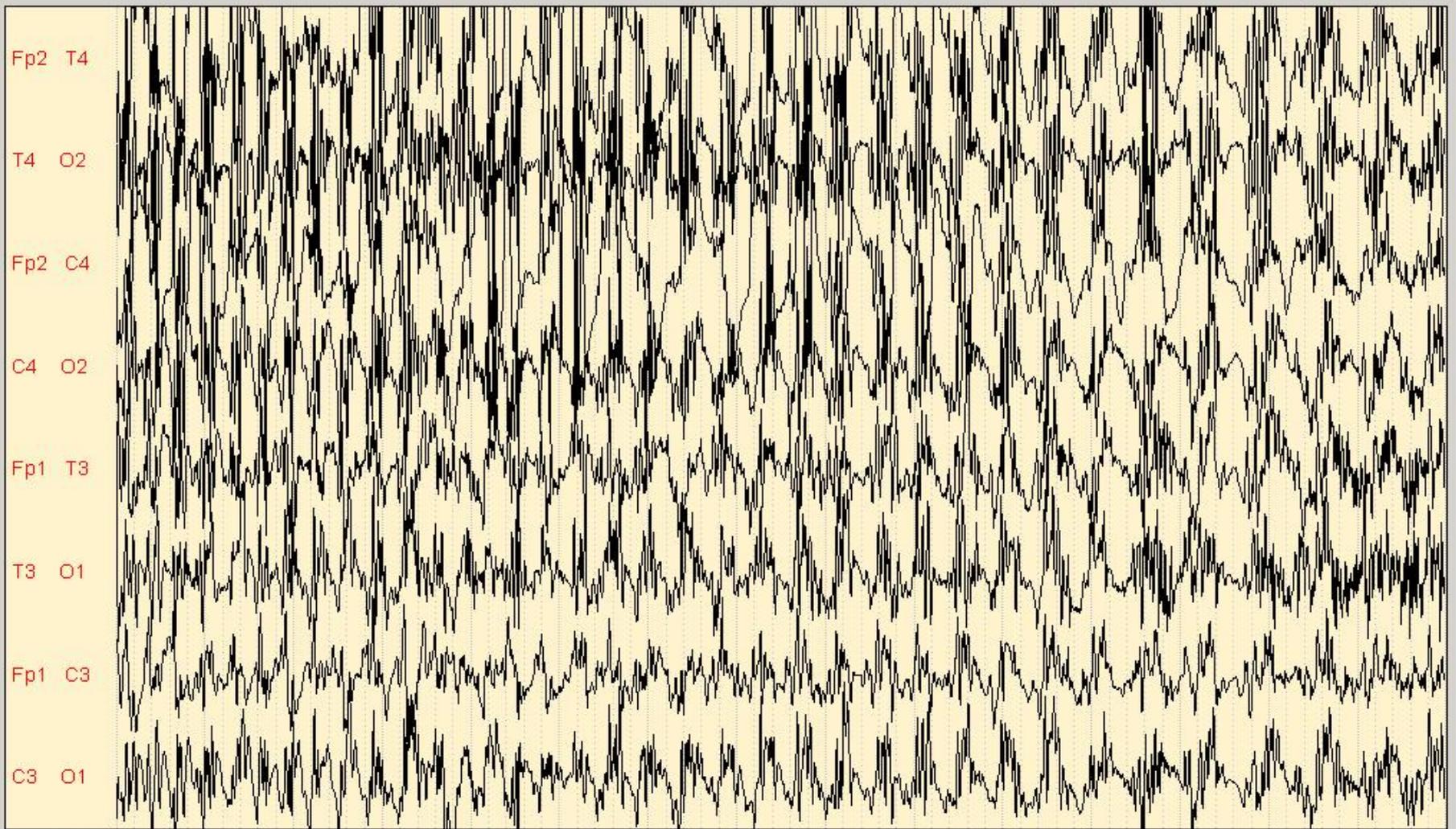




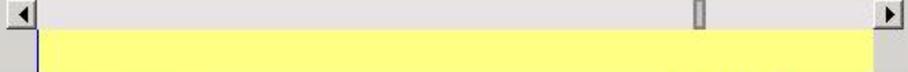
Timer: 15.58.36
Hour : 05.39.36
Date : 21/01/2005

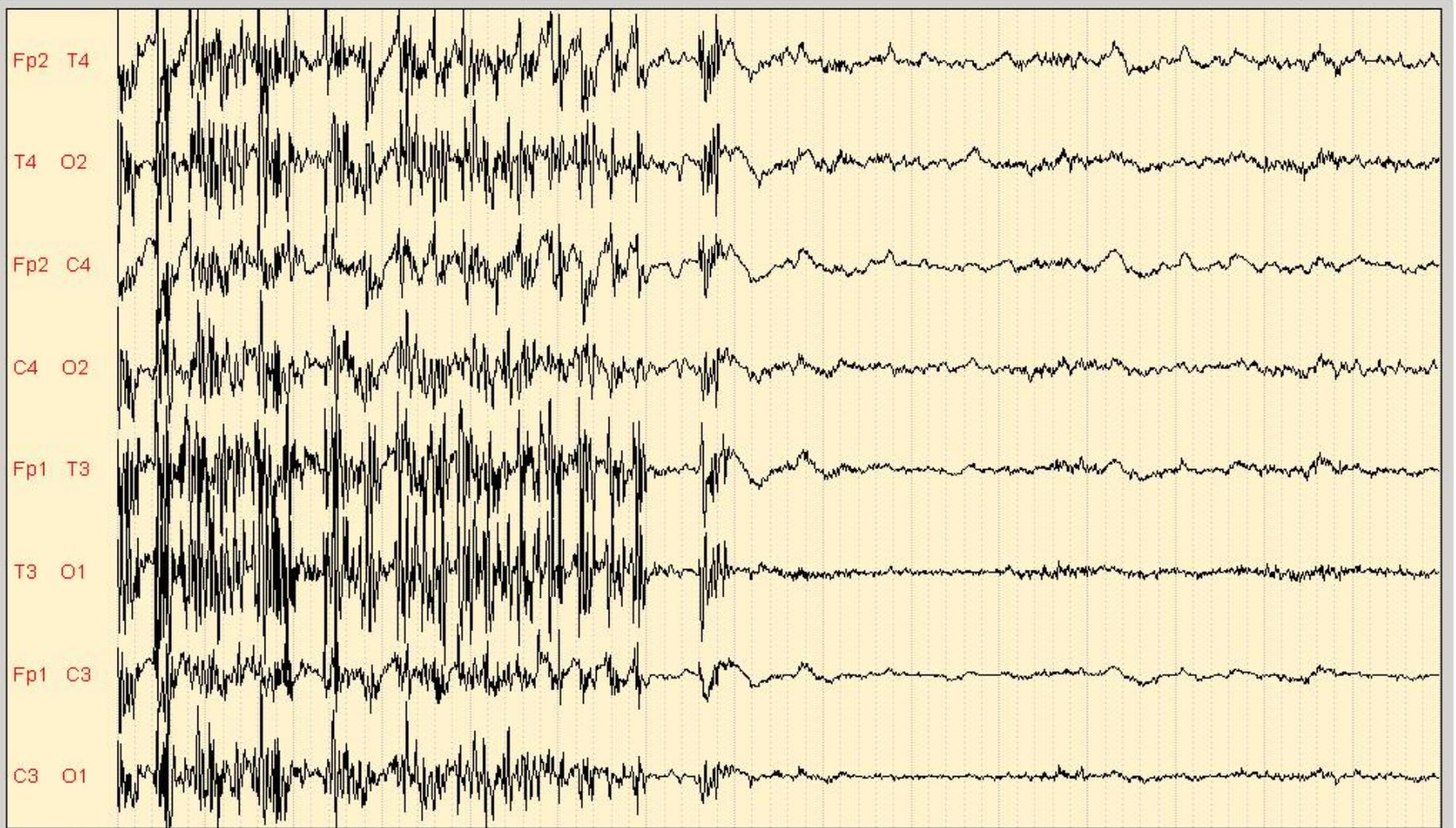


1,600 Hz 30 Hz 15 sec 100 µV/cm 1-Long.8 elettrodi



Timer: 15.58.51
Hour : 05.39.51
Date : 21/01/2005





Timer: 15.59.21
Hour : 05.40.21
Date : 21/01/2005



Encefalopatie Epilettiche:

Sindromi in cui l'attività epilettica di per se può contribuire a determinare importanti compromissioni della sfera cognitivo/comportamentale con tendenza al peggioramento nel tempo. Questi deficit possono essere globali o selettivi e di varia severità.

Sindrome di West (Spasmi Infantili) (1841)

Sindrome di Dravet (Epilessia Mioclonica Severa dell' Infanzia) (1978)

Sindrome di Lennox-Gastaut (1960-1966)

Sindrome di Landau-Kleffner (1957)

Encephalopathy with SE during Slow Sleep (ESES) (1971-1977)

Sindrome di West (Spasmi Infantili) (1841)

Sindrome di Dravet (Epilessia Mioclonica Severa dell' Infanzia) (1978)

Sindrome di Lennox-Gastaut (1960-1966)

Sindrome di Landau-Kleffner (1957)

Encephalopathy with SE during Slow Sleep (ESES) (1971-1977)

Spasmi Infantili - Sindrome di West (descritta nel 1841)

Encefalopatia epilettica che si manifesta nel primo anno di vita (> intorno ai 5 mesi) con CRISI epilettiche caratterizzate da SPASMI in flessione (ma anche in estensione o flesso-estensione), in genere in cluster, al risveglio.

Incidenza: 3-5/10.000 nati vivi

Etiologia:

- **Sintomatica**
(S. neurocutanee, Cromosomopatie, Malformazioni Cerebrali, Sofferenza iposso-ischemica, etc)
- **Criprogenica o Idiopatica**

Quadro EEG tipico

Terapia:

- **ACTH**
- **Vigabatrin**



Evoluzione Spasmi Infantili - Sindrome di West

Gli spasmi raramente persistono in età giovane-adulta e **fino al 50%** dei pz presentano nelle età successive crisi compatibili con la Sindrome di Lennox-Gastaut

Crisi più frequenti: toniche, GTC, focali

Studio Finlandese (Riikonen, 2001) : 214 bambini seguiti fino a 20-35 anni

Crisi in età adulta: 36% seizure-free 18% crisi giornaliere / farmacoresistenti

Deficit cognitivo nel 70-90% e Disturbi Psichiatrici (Autistic Spectrum Disorder) nel 20-40% di adulti con storia di SdW (Appleton 2001)

Il Deficit intellettivo correla con la persistenza di Anomalie Epil sull' EEG

Mortalità prematura riportata in Letteratura: **5-35%**

Trevathan et al, 1999: 15% entro 11 aa, 35% muore entro 25 aa

Riikonen (2001): 31% nel periodo di follow-up di 20-35 aa

Sindrome di Lennox- Gastaut

(Encefalopatia Epilettica dell' Infanzia)

Insorgenza 1° infanzia (> 3-5 aa)

Incidenza: 2-3/10000 nati vivi

Caratterizzata da:

- Crisi Epilettiche di vario tipo (Toniche, Atoniche, Assenze atipiche, Miocloniche, t-c, etc)
- Alterazioni Cognitivo/Comportamentali
- EEG caratteristico

Etiologia SINTOMATICA in circa il 70 % dei casi

Politerapia con farmaci AE

Notevole FARMACORESISTENZA

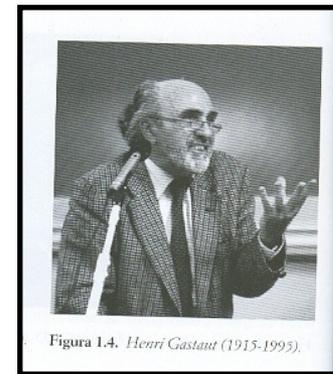
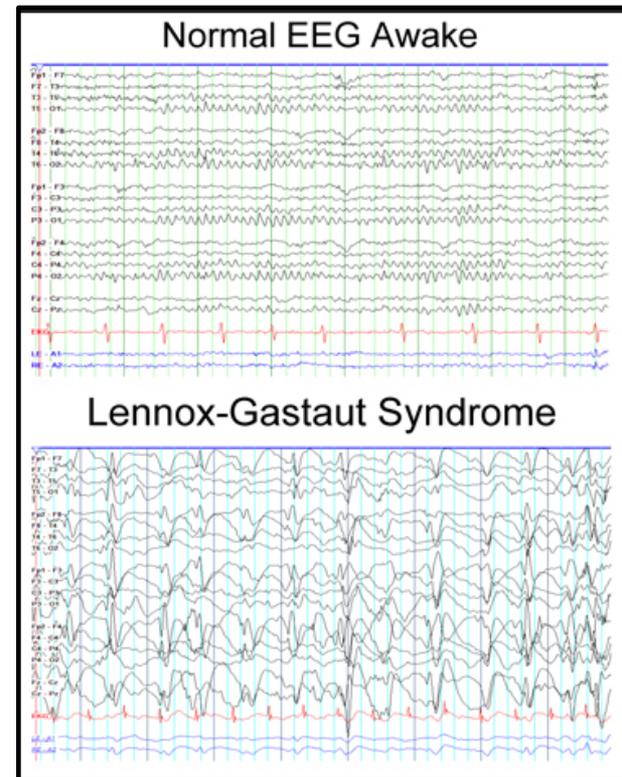


Figura 1.4. Henri Gastaut (1915-1995).



Prognosi Sindrome di Lennox- Gastaut

(Encefalopatia Epilettica dell' Infanzia)

Outcome: Indicatori di cattiva prognosi

1)Forme sintomatiche (pregressa SdW)

2)Inizio prima dei 3 anni (anche per le forme criptogeniche)

3)Crisi molto frequenti e ripetuti episodi di SE

4)Persistenza all' EEG di rallentamento attività di fondo e scariche gen di PO lente

Pattern EEG interictale nell' adulto:

-Persistenza di SSW pattern in circa 1/3

-Nella maggior parte dei casi an epil focali o multifocali, con o senza gen sec

-Rallentamento diffuso e disorganizzazione dell' attività di fondo

Circa il 10% (> criptogenici) in remissione crisi (con persistenza del ritardo mentale)

TABLE 1. Seizure persistence and mental retardation in patients with Lennox-Gastaut syndrome

Study	Kurokawa et al. (7)	Ohtsuka et al. (8)	Yagi et al. (9)	Oguni et al. (10)	Goldsmith et al. (11)
N	123	89	102	72	74
Duration of follow-up (year)	>5	>5	>10	>10	>3
Seizure persistence (% of patients)	66	76	92	92	95
Mental retardation (% of patients)	93	91	~75	99	92

Lo **Stato Epilettico (SE)** è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga **per più di 20 minuti** o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettica continua

Stato Epilettico Convulsivo (SEC)

- crisi toniche, cloniche, tonico-cloniche, miocloniche;
- crisi parziali motorie/sec. generalizzate

Stato Epilettico Non-Convulsivo (SENC)

- assenze tipiche/atipiche
- crisi parziali semplici e/o complesse

