



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Tesi di Dottorato in “Neuroscienze Clinico/Sperimentali e Psichiatria”

**Outcome a lungo termine e comportamento adattativo nei pazienti adulti
con sindrome di Lennox-Gastaut: uno studio multicentrico**

Relatore:

Prof.ssa Antonella Conte

Dottoranda:

Dott.ssa Mariarita Albini

Matricola: 1149024

Correlatore:

Dr. Carlo Di Bonaventura

Anno accademico 2022/2023

INDICE

1. ABSTRACT.....	pag 5
1.1 Oggetto ed obiettivi.....	pag 5
1.2 Metodi.....	pag 5
1.3 Risultati.....	pag 6
1.4 Conclusioni.....	pag 6
2. INTRODUZIONE.....	pag 7
3. METODI.....	pag 12
3.1 Partecipanti.....	pag 12
3.2 Raccolta dati.....	pag 12
3.3 Misura del comportamento adattativo e dell'esito funzionale.....	pag 13
3.4 Analisi statistica.....	pag 15
4. RISULTATI.....	pag 16
4.1 Caratteristiche cliniche della popolazione di studio all'esordio.....	pag 16
4.2 Caratteristiche elettro-cliniche a lungo termine, outcome delle crisi e comportamento adattativo.....	pag 17
4.3 Predittori all'esordio dell'outcome funzionale nella vita adulta.....	pag 21
4.4 Correlazione tra le caratteristiche elettro-cliniche alla visita di studio e punteggi VABS-II.....	pag 21
4.5 Analisi esplorativa per correlazioni tra regime di farmaci antiepilettici e punteggi VABS-II.....	pag 22
5. DISCUSSIONE.....	pag 24
6. CONCLUSIONI.....	pag 27
6.1 Limitazioni e future direzioni di ricerca.....	pag 27
7. APPENDICE.....	pag 29
8. Bibliografia.....	pag 33

1. ABSTRACT

1.1 Oggetto ed obiettivi

La Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una rara e grave forma di encefalopatia epilettica e dello sviluppo caratterizzata da crisi epilettiche frequenti e tipicamente farmacoresistenti, disabilità cognitive e disturbi del comportamento. Questo determina un grave impatto sulla qualità della vita non solo dei pazienti ma anche dei caregivers incidendo negativamente sugli aspetti comunicativi e di socializzazione, e limitando l'autonomia nelle comuni attività quotidiane. Numerosi studi hanno descritto le caratteristiche elettro-cliniche e psico-cognitive della LGS nelle popolazioni pediatriche, tuttavia ancora poco si sa sull'outcome cognitivo a lungo termine nei pazienti adulti con LGS.

L'obiettivo di questo studio è quello di investigare il comportamento funzionale e adattativo a lungo termine nei pazienti adulti con LGS.

1.2 Metodi

Questo studio trasversale multicentrico ha arruolato pazienti adulti con diagnosi di LGS secondo gli ultimi criteri diagnostici, recentemente pubblicati dalla International League Against Epilepsy (ILAE). Sono stati arruolati consecutivamente i pazienti con diagnosi di LGS seguiti presso il Centro Epilessia del Policlinico Umberto I di Roma e dell'IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS) da marzo 2023 a settembre 2023. Il comportamento adattativo dei partecipanti è stato valutato utilizzando la Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II). Sono stati raccolti dati demografici, clinici, elettroencefalografici e sui farmaci antiepilettici (ASM) utilizzati alla presentazione delle crisi, alla manifestazione del quadro di LGS, e al momento della nostra valutazione, per indagare la loro associazione con i punteggi VABS-II. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'analisi di regressione lineare, l'analisi di associazione univariata e

multivariata, mediante i coefficienti di Pearson, di Spearman, il test T di Student, e l'ANOVA. Inoltre, è stata eseguita un'analisi esplorativa mediante lo studio di regressione multipla. Le analisi statistiche sono state effettuate con SPSS ver. 27.

1.3 Risultati

Sono stati arruolati 38 pazienti adulti con LGS. Un punteggio basso nella Adaptive Behavior Composite Scale è stato riscontrato in tutti i pazienti. Tuttavia considerando i singoli domini della VABS-II, punteggi particolarmente bassi si sono evidenziati nelle abilità di vita quotidiana e di socializzazione mentre è emerso un relativo risparmio delle capacità di comunicazione. L'età precoce alla diagnosi della LGS è stata identificata come il predittore più significativo di peggiori outcome adattativi nella vita adulta. Al momento della nostra valutazione dello studio, l'alta frequenza delle crisi epilettiche, il maggiore rallentamento dell'attività di fondo elettroencefalografica e le anomalie epilettiformi multifocali all'EEG erano significativamente associate ai punteggi della VABS-II. Inoltre, in un'analisi esplorativa di correlazione tra i farmaci antiepilettici assunti durante l'ultima visita ambulatoriale, il trattamento con cannabidiolo è risultato essere associato a punteggi più alti alla VABS-II, indicativi di miglior comportamento adattativo, mentre l'assunzione di benzodiazepine era correlata a punteggi più bassi.

1.4 Conclusioni

Questo studio fornisce informazioni rilevanti riguardo le sfide a lungo termine affrontate dagli adulti con LGS e dai relativi caregivers, evidenziando significative compromissioni nel comportamento adattativo che influenzano negativamente la loro qualità della vita. Inoltre i risultati ottenuti forniscono un profilo neuropsicologico più specifico negli adulti con LGS e sottolineano l'importanza di approcci di cura completi che vadano oltre il solo controllo delle crisi epilettiche in questa popolazione.

2. INTRODUZIONE

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una rara e grave forma di encefalopatia epilettica e dello sviluppo descritta per la prima volta nel 1966 da Gastaut e colleghi, della scuola di Marsiglia in Francia¹. La LGS esordisce nella prima infanzia, solitamente tra i 18 mesi e gli 8 anni di età con un picco di incidenza tra i 3 ed i 5 anni¹. Rappresenta all'incirca l'1-2 % di tutte le forme di epilessia, con una prevalenza che raggiunge il 10% se si considerano solo le forme di epilessia dell'infanzia². Raramente viene diagnosticata all'esordio delle crisi epilettiche poiché la maggior parte delle volte rappresenta una evoluzione a partire da altre forme di epilessia infantili (in circa il 20% dei casi da una sindrome con spasmi epilettici²).

Le crisi epilettiche nella LGS sono notoriamente difficili da controllare e possono variare ampiamente in tipologia. Le più frequenti sono le crisi toniche (la cui presenza è necessaria per poter porre diagnosi di LGS³), caratterizzate da contrazioni sostenute della muscolatura assiale e degli arti della durata compresa tra 3 secondi e 2 minuti, facilitate dal sonno. Talora il riconoscimento di queste crisi può essere difficoltoso quando si presentano sotto forma di minime manifestazioni cliniche (“subtle” degli autori anglosassoni), come ad esempio una rotazione/deviazione degli occhi, minime flessioni del capo o del tronco etc. Le crisi toniche nella LGS sono associate ad almeno una tra altre tipologie di crisi tra cui le crisi atoniche, le assenze atipiche, le crisi miocloniche, le crisi focali con compromissione della consapevolezza, le crisi generalizzate tonico-cloniche, gli stati epilettici non convulsivi (che coinvolgono dal 50 al 75% dei pazienti con LGS nel corso della vita³) e gli spasmi epilettici^{3,4}.

La disabilità intellettiva ed i disturbi del comportamento rappresentano un altro fattore determinante della sintomatologia clinica dei pazienti con LGS. Si stima infatti che >90% dei pazienti con LGS

sia affetto da disabilità intellettiva e/o disturbi comportamentali tra cui iperattività, disturbi dello spettro autistico, aggressività e disturbi del sonno^{5,6}. Nella maggior parte dei casi questi sintomi precedono la comparsa delle crisi epilettiche, tuttavia un rallentamento dello sviluppo cognitivo, una sua stabilizzazione o una vera e propria regressione si possono instaurare in seguito allo svilupparsi di crisi epilettiche frequenti e farmaco-resistenti^{5,6}.

Oltre che sulle manifestazioni sintomatologiche, la diagnosi di LGS si basa principalmente sui reperti elettroencefalografici³. L'EEG intercritico infatti mostra tipicamente scariche di complessi punta-onda lenti (<2.5 Hz), bilaterali e sincroni, associate ad attività rapide parossistiche generalizzate in sonno (**Fig.1A e 1B**). Recentemente l'International League Against Epilepsy (ILAE) ha fornito un insieme di criteri diagnostici per la LGS, facilitandone notevolmente l'identificazione³. Prima di questa proposta di classificazione molti clinici usavano il termine "LGS" per descrivere qualsiasi forma di epilessia grave ad esordio precoce con crisi farmaco-resistenti che portavano a cadute ("drop attacks"), causando incertezze riguardo le caratteristiche specifiche e la prognosi della LGS rispetto alle altre encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE)^{3,7}.



Fig.1A: Esempio di EEG tipico nella Sindrome di Lennox-Gastaut¹: scariche irregolari di complessi punta-onda lenti (<2.5 Hz) generalizzati.

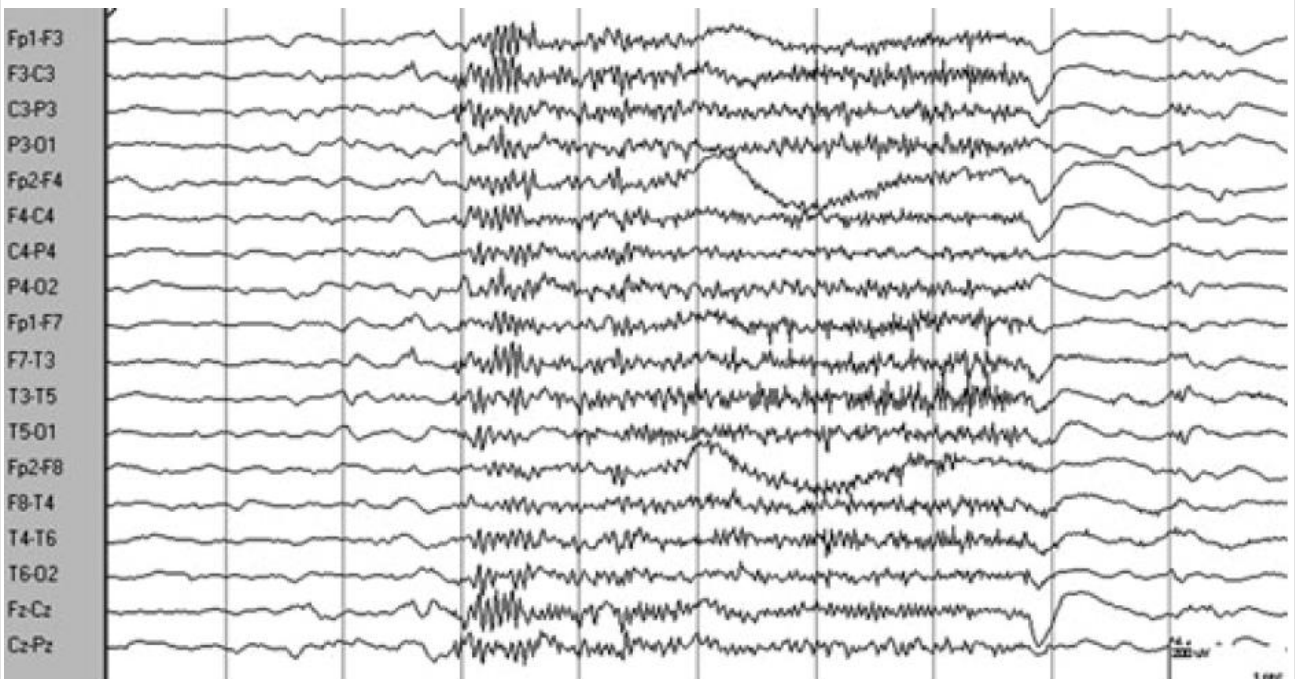


Fig.1B: Crisi epilettica tonica durante il sonno in un paziente affetto da Sindrome di Lennox-Gastaut¹.

L'eziologia della LGS è molto eterogenea, con alcuni casi collegati a malformazioni cerebrali, condizioni genetiche, infezioni, lesioni ischemiche o emorragiche, o altri insulti neurologici^{2,8}. Tuttavia, in molti casi, la causa rimane sconosciuta rendendo la LGS una sindrome di origini diverse con una presentazione clinica comune. Questa somiglianza nelle caratteristiche elettro-cliniche, nonostante una significativa diversità eziologica, è ritenuta derivare dal coinvolgimento di reti cerebrali corticali e sottocorticali distribuite bilateralmente, e questo ha portato alla classificazione della LGS come esempio di epilessia generalizzata secondaria^{9,10}.

La prognosi per gli individui con LGS è generalmente scarsa riguardo al controllo delle crisi e allo sviluppo cognitivo⁵: la LGS persiste infatti nella quasi totalità dei pazienti e le crisi epilettiche risultano tipicamente farmacoresistenti¹¹⁻¹⁴. Tra tutte le tipologie di crisi, le assenze atipiche e le crisi toniche appaiono quelle più persistenti mentre le crisi atoniche possono andare incontro a regressione¹¹⁻¹⁴.

Diversi studi hanno descritto le caratteristiche elettro-cliniche e gli outcome psico-cognitivi in coorti pediatriche con LGS^{5,11,12}, mentre molto meno definite sono le conoscenze riguardo al follow-up a lungo termine di questi pazienti. Alcuni autori hanno precedentemente descritto le caratteristiche elettro-cliniche e gli outcome delle crisi nei pazienti adulti con LGS¹¹⁻¹⁶, ma nessuno studio a nostra conoscenza si è concentrato sugli outcome funzionali e sul comportamento adattativo durante la vita adulta dei pazienti con LGS, per delinearne un profilo neuropsicologico a lungo termine più preciso. Questi dati sarebbero ancora più interessanti anche considerando che negli ultimi anni diversi ricercatori hanno enfatizzato l'importanza, oltre che del controllo delle crisi, proprio degli outcome funzionali nelle DEE, che sono sempre più riconosciuti come cruciali sia per i pazienti che per i caregivers¹⁷.

Con tali premesse, questo studio trasversale mira a investigare il comportamento funzionale e adattativo a lungo termine nei pazienti con LGS, definiti secondo i criteri recentemente pubblicati

dalla ILAE. Abbiamo anche investigato i predittori clinici all'esordio della LGS del comportamento funzionale e adattativo a lungo termine. Inoltre, tramite una analisi esplorativa, abbiamo esaminato se alcuni farmaci antiepilettici (ASM) siano associati a diversi livelli di comportamenti adattativi ed abilità personali.

3. METODI

3.1 Partecipanti

Questo studio osservazionale trasversale è stato condotto in conformità con le linee guida STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), ed è stato approvato dal comitato etico locale. Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti o dall'amministratore di sostegno.

Sono stati arruolati consecutivamente i pazienti con diagnosi di LGS seguiti presso il Centro Epilessia del Policlinico Umberto I di Roma e dell'IRCCS Neuromed di Pozzilli (IS) da marzo 2023 a settembre 2023.

I criteri di inclusione sono stati così definiti: 1) diagnosi di LGS, secondo la più recente proposta di classificazione della ILAE³; 2) età ≥ 18 anni al momento dell'arruolamento nello studio; 3) disponibilità di informazioni cliniche dettagliate dalle cartelle cliniche.

La diagnosi di LGS è stata confermata indipendentemente da due epilettologi esperti (ECI, ATG) e, in caso di controversie, è stato consultato un terzo epilettologo (CDB).

3.2 Raccolta dati clinici

Sono state esaminate le cartelle cliniche per ottenere informazioni sui dati demografici e le caratteristiche elettro-cliniche all'esordio delle crisi epilettiche, al momento dell'evoluzione del quadro clinico in quello tipico della LGS, e infine al momento della valutazione. In particolare, sono state ottenute informazioni sull'età all'esordio, sulla anamnesi familiare, la presenza o meno di convulsioni febbrili durante l'infanzia, sulla eziologia dell'epilessia, sui dati di neuroimaging, sul tipo e sulla frequenza delle crisi epilettiche, sui reperti EEG e sui farmaci antiepilettici utilizzati con

i relativi dosaggi. Inoltre, sono stati acquisiti anche dati sul ritardo dello sviluppo e sulla disabilità intellettiva, o da precedenti valutazioni standardizzate - Wechsler Intelligence Scale -, o attraverso l'esame delle cartelle cliniche quando non erano disponibili valutazioni dirette. Sono stati anche esaminati i dati genetici disponibili, e le varianti ottenute sono state classificate secondo le linee guida dell'American College of Medical Genetics¹⁸.

La farmacoresistenza è stata definita come la persistenza delle crisi epilettiche all'ultima osservazione ambulatoriale nonostante l'uso di almeno due ASM appropriati a dosaggi adeguati, seguendo la definizione della ILAE¹⁹. Inoltre, è stata annotata la durata massima della remissione delle crisi durante l'intero follow-up, espressa in mesi.

3.3 Misura del comportamento adattativo e dell'esito funzionale

La Vineland Adaptive Behavior Scales, Survey Interview, Second Edition (VABS-II), è un questionario per la valutazione del comportamento adattativo, come riportato dai genitori, ed è applicabile a individui dalla nascita fino ai 99 anni di età²⁰. I genitori/caregiver possono rispondere alle domande dell'intervista secondo una scala Likert con punteggi che vanno da 0 a 2 (0=mai, 1=qualche volta, 2=di solito). In base alle risposte dei genitori è possibile ottenere i punteggi grezzi (V-scores) per i vari subdomini (linguaggio espressivo, linguaggio ricettivo, linguaggio scritto, autonomie personali, domestiche, di comunità, relazioni interpersonali, hobby e tempo libero, capacità adattive, capacità motorie fini e grossolane). I V-scores hanno un punteggio medio di 15 ed una deviazione standard di 3 e sono classificati come di seguito: 1-9 basso, 10-12 moderatamente basso, 13-17 adeguato, 18-20 moderatamente alto, 21-24 alto. Sommando i V-scores di subdomini specifici è possibile ottenere i punteggi dei 4 domini: comunicazione (ricettiva, espressiva, scritta), abilità di vita quotidiana (personali, domestiche, di comunità), socializzazione (relazioni interpersonali, hobby e tempo libero, capacità adattative), e motricità (fine e grossolana). I punteggi per i domini di comunicazione, abilità di vita quotidiana e socializzazione vengono poi trasformati

in punteggi standardizzati con un valore medio di 100 e una deviazione standard di 15, che si combinano per creare il Composite Adaptive Behavior Score. Punteggi superiori a 86 sono considerati all'interno della gamma normale, punteggi compresi tra 70 e 85 indicano un comportamento adattativo subottimale, mentre punteggi inferiori a 70 indicano uno scarso comportamento adattativo. La valutazione delle competenze motorie è limitata ai bambini di età inferiore ai 7 anni, per cui è stata esclusa da questo studio (vedi **Fig.2**).

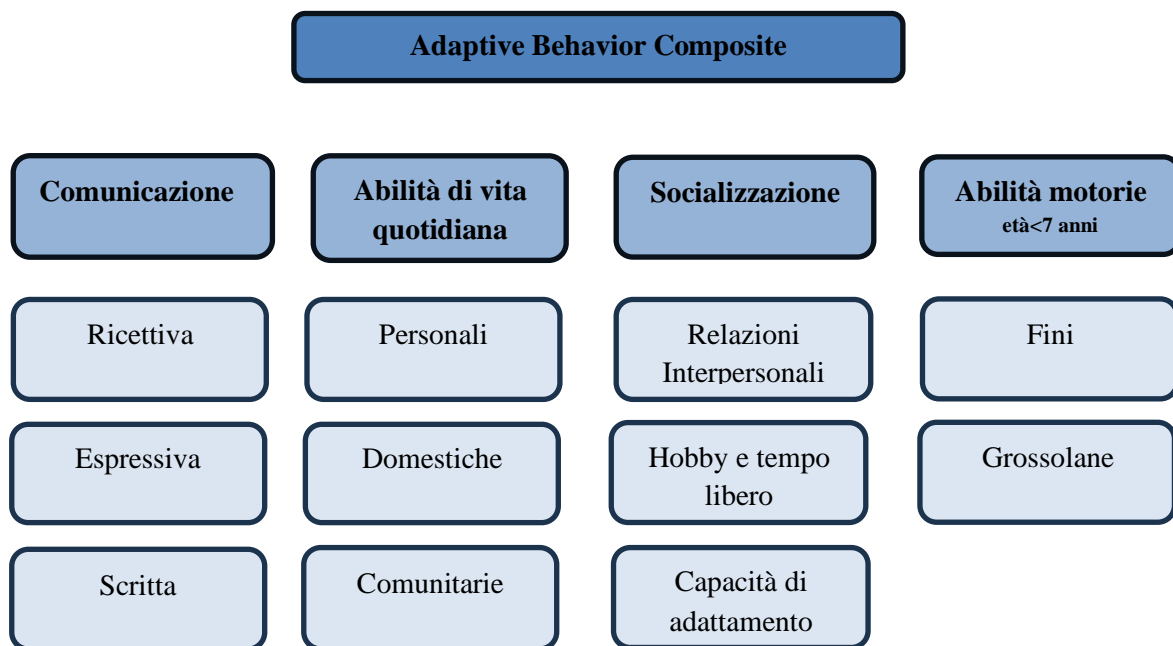


Fig.2: Struttura della Vineland Adaptive Behavior Scales, Survey Interview, Second Edition (VABS-II): in celeste chiaro gli 11 subdomini del comportamento adattativo, raggruppati nei 4 domini (in celeste scuro). La somma dei punteggi dei subdomini determina il punteggio dei 4 domini di Comunicazione, Abilità di vita quotidiana, Socializzazione e Motricità. La somma dei punteggi dei 4 domini viene poi standardizzata per creare il Composite Adaptive Behavior Score (in blu).

3.4 Analisi statistica

Tutte le misure della VABS-II sono state espresse come media e deviazione standard (SD). L'analisi di regressione lineare è stata utilizzata per investigare i predittori di base dei punteggi VABS-II, utilizzando come variabili dipendenti i punteggi dei domini di comunicazione, socializzazione e delle abilità di vita quotidiana (V-scores), così come il punteggio composito ottenuto dalla somma di questi tre domini (Composite Adaptive Behavior Score). E' stata valutata l'associazione univariata tra i predittori di base e le variabili dipendenti, e le variabili significativamente associate all'esito sono state incluse nei modelli multivariati.

Per valutare l'associazione tra le caratteristiche elettro-cliniche al momento della valutazione ed i punteggi ottenuti alla VABS-II, sono state utilizzate l'analisi di correlazione di Pearson o di Spearman nel caso delle variabili continue, mentre il test T di Student o l'ANOVA a una via sono stati utilizzati nel caso di variabili categoriali.

Infine, è stata eseguita un'analisi esplorativa per valutare l'associazione tra il regime ASM all'ultima visita ed i punteggi VABS-II, utilizzando l'analisi di regressione lineare multipla. Il modello multivariato è stato sviluppato includendo come covariate tutti gli ASM utilizzati nel nostro gruppo di studio al momento della valutazione adattati per la disabilità intellettiva e utilizzando come variabile dipendente il punteggio composito VABS-II (Composite Adaptive Behavior Score).

Il valore di p era a due code e il livello di significatività è stato fissato a $p < 0.05$. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS versione 27.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche cliniche della popolazione di studio all'esordio

Lo studio ha incluso 38 partecipanti con diagnosi di LGS effettuata secondo i criteri ILAE, di cui 24 (63,2%) erano femmine. Otto partecipanti (21,1%) avevano una storia familiare di epilessia tra i parenti di primo o di secondo grado, e due (5,3%) avevano avuto convulsioni febbrili durante l'infanzia. Prima dell'insorgenza dell'epilessia, in 28 su 38 pazienti (75,7%) era già stato obiettivato un ritardo dello sviluppo.

Per quanto riguarda la disabilità intellettiva, questa è stata classificata come lieve in 9 pazienti (23,7%), moderata in 9 (23,7%) e grave in 20 (52,6%). Altre caratteristiche cliniche sono dettagliate nella **Tabella 1** di seguito.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche all'esordio

Età all'esordio delle crisi, mesi, mediana (IQR)	6.5 (IQR 3-17)
Tipo di crisi all'esordio	
Spasmi Epilettici, n (%)	23 (60.5)
Crisi Focali, n (%)	16 (42.1)
Crisi Generalizzate Tónico-Cloniche, n (%)	7 (18.4)
Assenze Atipiche, n (%)	5 (13.1)
Crisi Toniche, n (%)	2 (5.2)
Crisi Atoniche, n (%)	1 (2.6)
Frequenza delle crisi all'esordio	
Quotidiane, n (%)	19 (50)
Settimanali/Mensili, n (%)	12 (31.6)
Meno che mensili, n (%)	7 (18.4)
Eziologia dell'Epilessia	
Combinata strutturale e genetica, n (%)	9 (23.7)
Genetica, n (%)	4 (10.5)
Strutturale, n (%)	8 (21.1)
Ipossico-ischemica , n (%)	4 (10.5)
Sconosciuta, n (%)	11 (28.9)
Infettiva, n (%)	1 (2.6)
Metabolica, n (%)	1 (2.6)
Età all'evoluzione di LGS, anni, mediana (IQR)	6 (IQR 3.75-9)

Abbreviazioni: IQR = range interquartile; LGS =Sindrome di Lennox-Gastaut

Un pannello di next generation sequencing completo per l'epilessia è stato eseguito in 25/38 (65,8%) pazienti e varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche sono state identificate in 12 pazienti: sei avevano una variante TSC2, tre una variante TSC1, uno una variante CDKL5, uno una variante MECP2 e uno una variante DCX. Altri pazienti presentavano delle varianti di significato incerto: un paziente maschio con una variante MID2 emizigote, una paziente femmina con una variante NEDD4L in eterozigosi ed una paziente femmina con una variante SMARCA4 in eterozigosi.

4.2 Caratteristiche elettro-cliniche a lungo termine, outcome delle crisi e comportamento adattativo

Al momento della valutazione dello studio, l'età media dei pazienti arruolati era di 35 anni (IQR 25-41). Tutti i pazienti tranne due erano considerati farmacoresistenti, con una durata media di remissione delle crisi durante il corso della malattia di 0,33 mesi (IQR 0-2). Una storia di stato epilettico è stata riscontrata in 25/38 (65,8%) partecipanti. Durante il follow-up, 2/38 pazienti (5,3%) hanno subito una callosotomia e in 8 (21,1%) è stato impiantato uno stimolatore del nervo vago.

Il numero medio di ASM utilizzati al momento della valutazione era di 4 (IQR 3-4), e l'ASM più frequentemente utilizzato era il valproato in 21 (55,3%) pazienti, seguito da clobazam in 17 (44,7%), phenobarbital in 16 (42,1%), carbamazepina in 15 (39,5%), cannabidiolo in 14 (36,8%), lamotrigina in 10 (26,3%), rufinamide in 9 (23,7%), perampanel in 6 (15,8%), topiramato e brivaracetam in 5 pazienti rispettivamente (13,2%).

La frequenza delle crisi epilettiche all'ultima osservazione era quotidiana/pluriquotidiana in 21 (55,3%) pazienti, settimanale in 7 (18,4%), mensile in 2 (10,5%) e sporadica in 5 (13,5%).

Una comorbidità psico-comportamentale è stata osservata in 24/38 pazienti, e per tale motivo sono stati necessari farmaci per gestire i sintomi psichiatrici in 8/38 (21,1%). In particolare, 7 pazienti utilizzavano antipsicotici tipici o atipici, e un paziente un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina.

Le caratteristiche cliniche della popolazione al momento della valutazione sono dettagliate nella **Tabella 2** di seguito.

Tabella2. Caratteristiche cliniche alla valutazione

Farmacoresistenza, n (%)	33 (86.8)
Storia di stato di male (sdm), n (%)	25 (65.8)
Trattamento non farmacologico, n (%)	10 (26.3)
Callosotomia, n (%)	2 (5.3)
Stimolatore del nervo vago, n (%)	8 (21.1)
Frequenza delle crisi	
Quotidiane/pluriquotidiane, n (%)	21 (55.3)
Settimanali, n (%)	7 (18.4)
Mensili, n (%)	2 (10.5)
Sporadiche, n (%)	5 (13.5)
Farmaci antiepilettici assunti	
Valproato, n (%)	21 (55.3)
Clobazam, n (%)	17 (44.7)
Phenobarbital, n (%)	16 (42.1)
Carbamazepina , n (%)	15 (39.5)
Cannabidiolo, n (%)	14 (36.8)
Lamotrigina, n (%)	10 (26.3)
Rufinamide, n (%)	9 (23.7)
Perampanel, n (%)	6 (15.8)
Topiramato, n (%)	5 (13.2)
Brivaracetam, n (%)	5 (13.2)
Comorbidità psico-comportamentali, n (%)	24 (63.2)

I punteggi Vineland II di tutti gli undici sottodomini (V-Scores) sono espressi nella **Figura 3**, Pannello A. Considerando i V-Scores per i 3 domini esaminati (comunicazione, socializzazione e abilità di vita quotidiana), i punteggi medi più alti sono stati osservati nelle abilità di comunicazione, rispetto alla socializzazione e alle abilità di vita quotidiana, con quest'ultima che mostra i punteggi medi più bassi (**Figura 3**, Pannello B). Considerando i livelli adattativi, la maggior parte dei pazienti - più del 75% della popolazione dello studio - ha mostrato bassi livelli adattativi in tutti i sottodomini analizzati, con prestazioni leggermente migliori osservate nella comunicazione ricettiva, in cui quasi un quarto dei pazienti è stato classificato come adeguato o moderatamente basso (**Figura 4**). Infine, il punteggio composito VABS-II del comportamento adattativo è risultato basso in tutti i partecipanti inclusi.

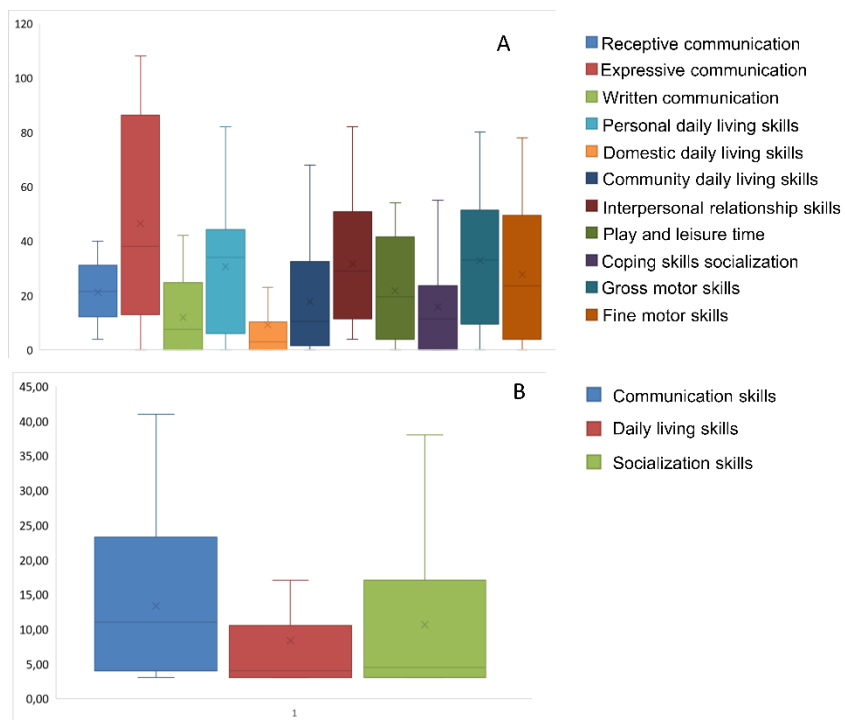


Fig.3: Vineland adaptive behavior scores per i subdomini (Pannello A) e V-scale scores per i domini (Pannello B).

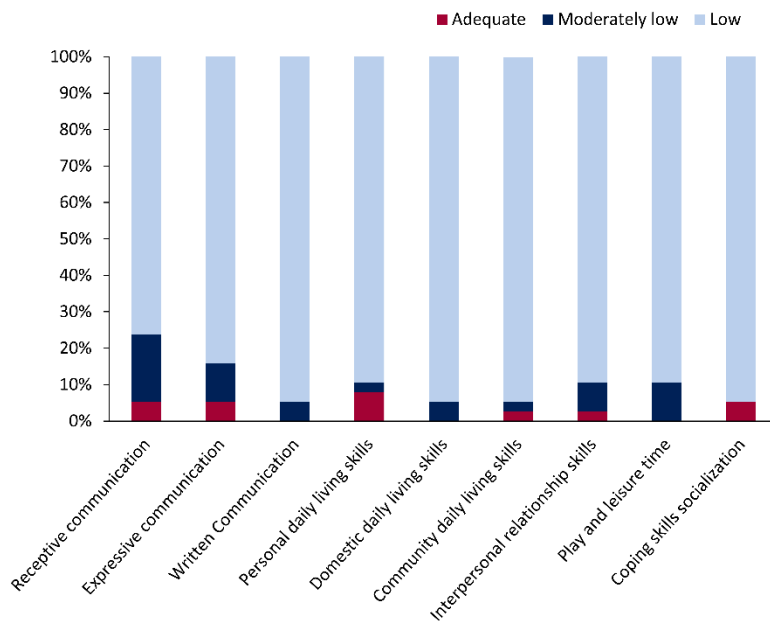


Fig.4: Livelli adattativi per ogni singolo subdominio.

4.3 Predittori all'esordio dell'outcome funzionale nella vita adulta

Nell'analisi di regressione lineare semplice, la mancanza di una storia familiare di epilessia ($p=0,024$) e una minore età alla diagnosi di LGS ($p=0,026$) sono risultate essere significativamente associate a punteggi VABS-II peggiori nel dominio della comunicazione. Una minore età alla diagnosi di LGS è stata anche individuata come l'unico predittore significativo di peggiori punteggi nei domini di socializzazione ($p=0,017$) e delle abilità di vita quotidiana ($p=0,025$). La regressione lineare multipla ha confermato sia la mancanza di una storia familiare di epilessia ($p=0,024$) che una minore età alla diagnosi di LGS ($p=0,021$) come fattori indipendentemente associati a punteggi del dominio di comunicazione peggiori.

Se si considera il punteggio composito (Composite Adaptive Behavior Score) che include socializzazione, comunicazione e abilità di vita quotidiana, una minore età alla diagnosi di LGS ($p=0,017$) è risultato essere l'unico fattore significativamente associato a punteggi più bassi nell'analisi univariata.

Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra i punteggi VABS-II e variabili quali il sesso, la storia di convulsioni febbrili, i reperti della risonanza magnetica, l'eziologia dell'epilessia, l'età all'insorgenza delle crisi epilettiche, la frequenza ed il tipo di crisi all'esordio (vedere le **Tabelle Supplementari** nell'Appendice per i modelli completi).

4.4 Correlazione tra le caratteristiche elettro-cliniche alla visita di studio e punteggi VABS-II

I punteggi compositi medi VABS-II sono risultati significativamente più bassi tra i pazienti con frequenza delle crisi giornaliera/settimanale (175,51, SD \pm 158,31) rispetto a quelli con frequenza mensile/sporadica (304,66, SD \pm 144,33) ($p=0,036$). Né il numero di ASM assunti al momento dell'ultima visita (r di Pearson = -0,25, $p=0,16$) né la durata massima di remissione delle crisi

durante il follow-up (ρ di Spearman = 0,09, $p=0,6$) sono risultati essere correlati con i punteggi compositi VABS-II.

Per quanto riguarda le caratteristiche EEG, la gravità del rallentamento dell'attività di fondo è risultata significativamente associata al punteggio composito VABS-II ($F(2) = 6,59$, $p=0,004$), così come la presenza di anomalie epilettiformi EEG multifocali ($p=0,03$) (**Figura 5**).

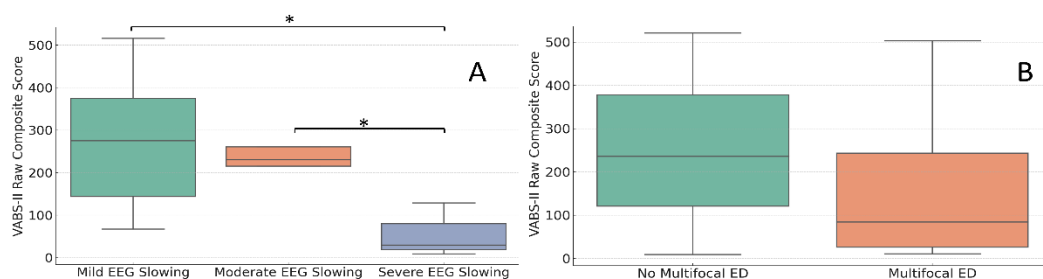


Fig.5: Il Pannello A mostra i punteggi compositi VABS-II correlati al rallentamento elettroencefalografico (EEG) lieve, moderato o grave. Il confronto post-hoc evidenzia punteggi significativamente più bassi nei pazienti con un rallentamento grave rispetto a quelli con rallentamento lieve (Bonferroni-adjusted $p=0.006$), così come nei pazienti con rallentamento grave rispetto a quelli con rallentamento moderato (Bonferroni-adjusted $p=0.024$). Il Pannello B mostra i punteggi compositi VABS-II in base alla presenza o meno di anomalie epilettiformi (ED) multifocali.

4.5 Analisi esplorativa per correlazioni tra regime di farmaci antiepilettici e punteggi VABS-II

Nel modello esplorativo di regressione lineare multipla che analizza la relazione tra gli ASM assunti al momento dell'ultima visita ed il punteggio composito VABS-II, le uniche associazioni

significative sono state trovate tra il trattamento con cannabidiolo e punteggi VABS-II più alti (beta = 0,28, p=0,02), e tra il trattamento con benzodiazepine e punteggi VABS-II più bassi (beta = -0,27, p=0,02) (**Tabella 3**).

Tabella3. Analisi di regressione lineare multipla che esplora l'associazione tra ASM assunti alla visita di studio e punteggio composto VABS-II

Variabili	Beta coefficient	p value
Valproato (si/no)	-0.01	0.93
Rufinamide (si/no)	0.07	0.51
Lamotrigina (si/no)	0.08	0.71
Cannabidiolo (si/no)	0.29	0.02*
Perampanel (si/no)	0.16	0.12
Benzodiazepine (si/no)	-0.28	0.02*
Brivaracetam/levetiracetam (si/no)	-0.09	0.41
Phenobarbital (si/no)	0.05	0.7
Carbamazepina (si/no)	0.17	0.22
Topiramato (si/no)	-0.03	0.81
Disabilità intellettiva		
Moderate	-0.37	0.02*
Severe	-0.93	<0.001*

Abbreviazioni: ASM = antiseizure medications. VABS = Vineland Adaptive Behavior Scale. Gli asterischi indicano le variabili statisticamente significative (p<0.05)

5. DISCUSSIONE

Il nostro studio, incentrato sull'outcome a lungo termine ed il comportamento adattativo nei pazienti adulti con LGS, ha permesso di mettere in evidenza molti aspetti critici che riguardano la gestione nel lungo periodo di questa complessa sindrome epilettica. Concentrandosi su una popolazione adulta, viene a colmare una significativa lacuna nella letteratura scientifica, in cui non si trova un approfondimento sull'aspetto della prognosi a lungo termine della LGS, in particolare per quanto riguarda i risultati funzionali ed i comportamenti adattativi, così cruciali per la qualità della vita non solo dei pazienti ma anche dei loro caregivers.

In linea con i dati di due studi osservazionali precedentemente condotti su pazienti adulti, anche i nostri risultati evidenziano lo scarso controllo delle crisi epilettiche e la presenza di disabilità intellettive nella pressoché totalità dei pazienti adulti con LGS, con la maggior parte dei partecipanti allo studio che presenta farmacoresistenza e crisi plurisettimanali, confermando la natura grave e refrattaria della LGS anche nell'età adulta¹¹⁻¹⁶.

Inoltre, a nostra conoscenza, questo studio ha utilizzato per la prima volta la Vineland Adaptive Behavior Scales, Survey Interview, Second Edition per valutare il comportamento adattativo nei domini della comunicazione, delle abilità di vita quotidiana e della socializzazione, negli adulti con LGS. Abbiamo riscontrato punteggi compositi di comportamento adattativo globalmente bassi in tutti i pazienti partecipanti allo studio, e ciò indica grandi difficoltà nel funzionamento adattativo tra gli adulti con LGS, che caratterizzano il profondo impatto che la sindrome di Lennox-Gastaut ha sulla vita quotidiana e sull'indipendenza dei singoli pazienti^{11,12}.

Se si analizzano le performance nei domini specifici, le abilità comunicative hanno raggiunto punteggi medi relativamente più alti, suggerendo un certo grado di preservazione di questa

funzione, ed in particolare della comunicazione ricettiva. Tuttavia, le abilità di vita quotidiana e di socializzazione, che riflettono la cura personale di base, la capacità di svolgere compiti domestici, la gestione delle relazioni interpersonali e l'impegno sociale, hanno registrato i punteggi medi più bassi, individuando precise aree di difficoltà. Questi risultati delineano un profilo neuropsicologico più accurato nei pazienti adulti con LGS, e suggeriscono aree specifiche di intervento per migliorarne l'indipendenza, l'integrazione sociale e la qualità della vita.

Altro dato significativo che emerge da questo studio è che un'età più precoce di insorgenza della LGS è il principale predittore di un peggior outcome funzionale, come indicato da tutte le misure di comportamento adattativo esaminate. Questo risultato è coerente con studi precedenti che suggeriscono che i pazienti con insorgenza tardiva della LGS tendono ad avere migliori funzioni cognitive e miglior controllo delle crisi^{21,22}.

I precedenti tentativi di evidenziare predittori affidabili per gli outcome cognitivi nei pazienti con LGS non hanno avuto successo²³, probabilmente a causa del significativo impatto che l'attività epilettiforme sostenuta può avere sulla disgregazione delle reti neurali in questi individui, indipendentemente dalla frequenza o dal tipo di crisi, o dall'eziologia stessa della encefalopatia. Da questo punto di vista, il ruolo prognostico dell'età alla diagnosi della LGS suggerisce che l'attività epilettica precoce che si verifica durante periodi critici dello sviluppo cerebrale può influenzare più gravemente la maturazione delle reti neurali^{23,24}.

Esaminando la relazione tra le caratteristiche elettro-cliniche al momento della visita di studio ed i punteggi compositi della VABS-II, questo studio ha trovato correlazioni significative sia tra alta frequenza delle crisi e livelli adattativi inferiori e sia tra questi ultimi e un grave rallentamento dell'attività di fondo dell'EEG.

Inoltre, dallo studio è emerso che la presenza di scariche epilettiformi multifocali sull'EEG era collegata a punteggi di comportamento adattativo inferiori, in linea con i precedenti risultati di

Ohtsukae colleghi che hanno notato una prognosi peggiore sia per le crisi sia per la disabilità cognitiva nei pazienti con LGS con tali caratteristiche elettrocliniche²⁵. Analogamente, in uno studio condotto su pazienti con sindrome di Rett da Vignoli e colleghi²⁶, è stata riportata un'associazione significativa tra rallentamento del ritmo di fondo all'EEG, scariche epilettiformi multifocali e ridotti punteggi compositi alla VABS-II, supportando la potenziale rilevanza di questi markers EEG nella valutazione dell'outcome funzionale non solo nella LGS, ma anche nelle altre forme di encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche.

In un'analisi esplorativa, questo studio fornisce anche evidenze sui potenziali benefici di alcuni regimi di ASM sui comportamenti adattativi e le abilità personali. In particolare, l'uso del cannabidiolo è stato associato a punteggi di comportamento adattativo più alti, mentre il trattamento con benzodiazepine è stato associato a punteggi più bassi. Sebbene queste osservazioni non possano portare a conclusioni definitive, anche a causa della natura trasversale dello studio, è riconosciuto che alcuni farmaci possono avere un impatto sulla qualità della vita dei pazienti, al di là dei loro effetti sul controllo delle crisi²⁷. Le benzodiazepine - sebbene il clobazam in misura minore - hanno dimostrato di avere un impatto negativo sull'attenzione e la vigilanza e quindi, di conseguenza, possono determinare livelli adattativi peggiori, soprattutto nel contesto di livelli di disabilità intellettiva da moderati a gravi^{28,29}. Al contrario, dati preliminari suggeriscono che il cannabidiolo potrebbe essere associato a un profilo cognitivo più favorevole rispetto ad altri ASM^{30,31}.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio offre preziose informazioni sui comportamenti adattativi e le capacità funzionali negli adulti con LGS, identificando l'età precoce all'insorgenza della LGS e la gravità delle caratteristiche elettro-cliniche come predittori chiave dell'outcome a lungo termine, e mettendo in luce le sfide che i neurologi devono affrontare nella gestione quotidiana di questa difficile condizione. Negli ultimi anni appare infatti sempre più importante non limitarsi esclusivamente al controllo delle crisi epilettiche, ma anche cercare di mettere in atto un approccio terapeutico olistico che miri ad aumentare l'indipendenza e la socialità dei pazienti. Per esempio, l'evidenza di una relativa preservazione della comunicazione rispetto alle abilità di vita quotidiana e alla socializzazione che è emersa in questo studio potrebbe suggerire un concreto beneficio di interventi focalizzati al miglioramento delle abilità pratiche e sociali. Da questo punto di vista molto utile è anche la conoscenza del potenziale impatto che alcuni ASM possono avere sul comportamento adattativo nella LGS, sebbene siano necessarie future ricerche sugli effetti dei diversi ASM così come sugli interventi di riabilitazione mirati che possano aiutare a migliorare la qualità della vita dei pazienti e dei loro caregiver.

6.1 Limitazioni e future direzioni di ricerca

I principali punti di forza di questo studio sono rappresentati dalla accurata selezione dei pazienti con LGS, diagnosticati secondo i criteri di classificazione recentemente pubblicati dall'ILAE, e dalla sua natura multicentrica. Tuttavia, lo studio presenta anche diverse limitazioni: in primo luogo la mancanza di una valutazione genetica sistematica, incluso il sequenziamento completo dell'esoma, che avrebbe potuto arricchire notevolmente i nostri risultati; in secondo luogo, il

disegno trasversale dello studio ne limita la capacità di trarre conclusioni definitive riguardo alle associazioni tra i livelli adattativi ed alcune caratteristiche elettro-cliniche o i regimi di ASM.

Per tali motivi, il nostro studio non si propone come un punto di arrivo, ma di partenza per l'ulteriore caratterizzazione dell'evoluzione da adulti di questi quadri epilettici complessi, con particolare attenzione all'outcome funzionale e al reinserimento nel tessuto sociale.

7. APPENDICE

Supplementary table 1. Linear regression analysis of variables associated with communication raw score.

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p-value	Beta coefficient	p value
Male sex	0.05	0.76		
Age at seizure onset (months)	0.004	0.98		
History of febrile seizures	0.30	0.07		
Family history of epilepsy	0.36	0.02*	0.35	0.02*
Etiology				
Genetic	-0.19	0.26		
Structural and genetic	0.21	0.21		
Structural	0.01	0.95		
Hypoxic-ischemic	-0.15	0.38		
Unknown	0.19	0.25		
Normal MRI	0.02	0.89		
Seizure type at onset				
Spasms	-0.02	0.9		
Focal	0.11	0.50		
Seizure frequency at onset				
Less than montly	-0.11	0.53		
Weekly/monthly	0.11	0.51		
Daily	-0.02	0.90		
Age at LGS evolution (years)	0.37	0.03*	0.36	0.02*

Abbreviations: LGS = Lennox-Gastaut syndrome. MRI = magnetic resonance imaging.
The asterisks indicate statistically significant variables ($p < 0.05$)

Supplementary table 2. Linear regression analysis of variables associated with socialization raw score.

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p-value	Beta coefficient	p value
Male sex	0.15	0.38		
Age at seizure onset (months)	0.11	0.52		
History of febrile seizures	0.25	0.13		
Family history of epilepsy	0.22	0.18		
Etiology				
Genetic	-0.19	0.25		
Structural and genetic	0.26	0.35		
Structural	0.01	0.94		
Hypoxic-ischemic	-0.14	0.40		
Unknown	0.27	0.1		
Normal MRI	0.04	0.81		
Seizure type at onset				
Spasms	-0.05	0.78		
Focal	0.16	0.33		
Seizure frequency at onset				
Less than montly	-0.16	0.33		
Weekly/monthly	0.19	0.25		
Daily	-0.05	0.76		
Age at LGS evolution (years)	0.39	0.017*		

Abbreviations: LGS = Lennox-Gastaut syndrome. MRI = magnetic resonance imaging.
The asterisks indicate statistically significant variables ($p < 0.05$)

Supplementary table 3. Linear regression analysis of variables associated with daily living skills raw score.

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p-value	Beta coefficient	p value
Male sex	0.15	0.37		
Age at seizure onset (months)	0.08	0.62		
History of febrile seizures	0.22	0.19		
Family history of epilepsy	0.14	0.40		
Etiology				
Genetic	-0.27	0.09		
Structural and genetic	0.27	0.1		
Structural	0.007	0.97		
Hypoxic-ischemic	-0.20	0.23		
Unknown	0.24	0.14		
Normal MRI	-0.04	0.82		
Seizure type at onset				
Spasms	0.005	0.98		
Focal	0.15	0.38		
Seizure frequency at onset				
Less than montly	-0.22	0.19		
Weekly/monthly	0.20	0.21		
Daily	-0.03	0.88		
Age at LGS evolution (years)	0.37	0.025*		

Abbreviations: LGS = Lennox-Gastaut syndrome. MRI = magnetic resonance imaging. The asterisks indicate statistically significant variables ($p < 0.05$)

Supplementary table 4. Linear regression analysis of variables associated with composite raw score.

Variables	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Beta coefficient	p-value	Beta coefficient	p value
Male sex	0.12	0.48		
Age at seizure onset (months)	0.07	0.69		
History of febrile seizures	0.27	0.10		
Family history of epilepsy	0.25	0.12		
Etiology				
Genetic	-0.22	0.18		
Structural and genetic	0.21	0.19		
Structural	0.01	0.95		
Hypoxic-ischemic	-0.17	0.31		
Unknown	0.24	0.14		
Normal MRI	0.01	0.94		
Seizure type at onset				
Spasms	-0.02	0.9		
Focal	0.14	0.39		
Seizure frequency at onset				
Less than montly	-0.16	0.32		
Weekly/monthly	0.17	0.3		
Daily	-0.03	0.84		
Age at LGS evolution (years)	0.39	0.017*		

Abbreviations: LGS = Lennox-Gastaut syndrome. MRI = magnetic resonance imaging. The asterisks indicate statistically significant variables ($p < 0.05$)

8. Bibliografia

1. Camfield PR. *Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2011;52 Suppl 5:3-9. doi:10.1111/j.1528-167.2011.03177.x*
2. Asadi-Pooya AA. *Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. Neurol Sci. 2018;39(3):403-414. doi:10.1007/s10072-017-3188-y*
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. *International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63(6):1398-1442. doi:10.1111/epi.17241*
4. Montouris G, Aboumatar S, Burdette D, et al. *Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox-Gastaut syndrome in adult patients. Epilepsy Behav. 2020;110:107146. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107146*
5. Filippini M, Boni A, Dazzani G, Guerra A, Gobbi G. *Neuropsychological findings: myoclonic astatic epilepsy (MAE) and Lennox-Gastaut syndrome (LGS). Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:56-59. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00691.x*
6. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. *Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93. doi:10.1016/S1474-4422(08)70292-8*
7. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. *Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. Epilepsia. 2014;55 Suppl 4:4-9. doi:10.1111/epi.12567*

8. Markand ON. *Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy)*. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(6):426-441. doi:10.1097/00004691-200311000-00005
9. Archer JS, Warren AE, Jackson GD, Abbott DF. *Conceptualizing lennox-gastaut syndrome as a secondary network epilepsy*. *Front Neurol*. 2014;5:225. Published 2014 Oct 30. doi:10.3389/fneur.2014.00225
10. Warren AEL, Harvey AS, Vogrin SJ, et al. *The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome: Cortically driven and reproducible across age*. *Neurology*. 2019;93(3):e215-e226. doi:10.1212/WNL.00000000000007775
11. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. *Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome*. *Epilepsia*. 1996;37 Suppl 3:44-47. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb01820.x
12. Asadi-Pooya AA, Bazrafshan M, Farazdaghi M. *Long-term medical and social outcomes of patients with Lennox-Gastaut syndrome*. *Epilepsy Res*. 2021;178:106813. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106813
13. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, et al. *Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures*. *Epilepsy Behav*. 2017;77:73-78. doi:10.1016/j.yebeh.2017.09.006
14. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. *Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome*. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1990;44(2):257-264. doi:10.1111/j.1440-1819.1990.tb01404.x
15. Operto FF, Verrotti A, Marrelli A, et al. *Cognitive, adaptive, and behavioral effects of adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: A prospective observational clinical study*. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107445. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107445

16. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*. 2000;41(4):395-399. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00179.x
17. Schachter SC. Improving quality of life beyond seizure control [published correction appears in *Epileptic Disord*. 2008 Jun;10(2):191]. *Epileptic Disord*. 2005;7 Suppl1:S34-S38.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922]. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
20. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. *Vineland-II Adaptive Behavior Scales: Survey Forms Manual*. Circle Pines, MN: AGS Publishing; 2005.
21. Chourasia N, Maheshwari A, Kalamangalam G. Cognitive and functional status in late-onset Lennox-Gastaut syndrome: Variation on a classic phenotype. *Epilepsy Behav*. 2020;102:106660. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106660
22. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*. 2000;41(4):395-399. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00179.x

23. Marchese F, Cappelletti S, Filippini M, Guido CA, Passamonti C, Pucci B, et al. Comorbidities in Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2021;3(10):2167–79.
24. Warren AE, Abbott DF, Vaughan DN, Jackson GD, Archer JS. Abnormal cognitive network interactions in Lennox-Gastaut syndrome: A potential mechanism of epileptic encephalopathy. *Epilepsia*. 2016;57(5):812-822. doi:10.1111/epi.13342
25. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1990;44(2):257-264. doi:10.1111/j.1440-1819.1990.tb01404.x
26. Vignoli A, Fabio RA, La Briola F, et al. Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *EpilepsyBehav*. 2010;17(4):489-496. doi:10.1016/j.yebeh.2010.01.024
27. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*. 2022;36(10):1079-1111. doi:10.1007/s40263-022-00955-9
28. Munn R, Farrell K. Open study of clobazam in refractory epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1993;9(6):465-469. doi:10.1016/0887-8994(93)90026-9
29. Weinstock A, Agarwal N, Farooq O, et al. Evaluation of the effects of clobazam on seizure control and quality of life in children with Lennox-Gastaut syndrome: a pilot study. *J Child Neurol*. 2019;34(8):432–9
30. Metternich B, Wagner K, Geiger MJ, Hirsch M, Schulze-Bonhage A, Klotz KA. Cognitive and behavioral effects of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A):107558. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107558

31. Anderson CL, Evans V, Gorham L, Liu Z, Johnson CR, Carney PR. Seizure frequency, quality of life, behavior, cognition, and sleep in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsy Behav.* Published online September 21, 2021. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108325

9. Ringraziamenti

Molte sono le persone che ho il dovere di ringraziare per aver potuto portare a termine questo percorso:

Il Professor Berardelli ed il Professor Fabbrini, per aver creduto in me e per avermi dato la possibilità di continuare a lavorare in un ambiente universitario, sempre ricco di stimoli ed opportunità di crescita.

La Professoressa Antonella Conte, per avermi accolta nel suo gruppo ed accompagnata in questi anni sempre con gentilezza e disponibilità.

La Professoressa Anna Teresa Giallonardo, per avermi fatto capire sin dalle mie prime esperienze nei reparti e negli ambulatori che tipo di medico avrei voluto essere. La sua dedizione ai pazienti e la sua passione per la neurologia saranno per me sempre un esempio.

Il Dottor Carlo Di Bonaventura, perennemente presente ed accogliente, stimolo continuo a fare meglio e mio più grande riferimento. A lui va il mio ringraziamento più sentito, e soprattutto la mia stima, per la cura che sa prendersi non solo dei pazienti, ma anche delle persone che lo circondano.

Ed infine, ma non per ultime, le persone che hanno condiviso con me gli intensi ma indimenticabili anni di specializzazione, Alessandra, Martina, Federica, Luca, Biagio, Alessio e, soprattutto, Emanuele Cerulli Irelli: senza il suo prezioso lavoro non avrei potuto scrivere questa tesi.