



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Tesi di Dottorato in
Neuroscienze Sperimentali e Cliniche
XXV Ciclo

**Scariche elettrografiche critiche di
natura epilettica focale e percezione
delle crisi: studio con EEG dinamico**

Dottoranda:

Dott.ssa Sabrina Dispenza

Relatore:

Prof. Oriano Mecarelli

Anno Accademico 2011-2012

INDICE

1.INTRODUZIONE	3
2. A/EEG	14
2.1 Cenni storici	15
2.2 Aspetti tecnici	18
2.3 A/EEG Review	28
2.4 Utilità dell'A/EEG	31
3.STUDIO SPERIMENTALE	46
3.1 SCOPO DELLO STUDIO	46
3.2 METODI	47
3.2a Metodica di registrazione	47
3.2b Criteri di inclusione	50
3.2c Analisi statistica	51
3.3 RISULTATI	52
3.3a Rilievo globale di scariche EEG	52
3.3b Percezione della crisi in relazione a lateralizzazione della scarica	54
3.3c Percezione delle crisi in relazione alla condizione di vigilanza	55
3.3d Percezione delle crisi in relazione a sede della zona epilettogena	55
3.3e Coesistenza di scariche segnalate/ non segnalate	57
3.3f Risultati dell'analisi statistica	61
3.4 DISCUSSIONE	62
3.5 CONCLUSIONI	65
4.BIBLIOGRAFIA	66



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

PARTE PRIMA

1.INTRODUZIONE

L'elettroencefalografia (EEG) è la registrazione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale tramite elettrodi applicati allo scalpo.

La tecnica, applicata all'uomo per la prima volta nel 1929 da Hans Berger, studia la differenza di potenziale elettrico tra elettrodi posti a contatto sulla cute del cuoio capelluto.

A tutt'oggi è una tecnica diagnostica fondamentale e diffusamente applicata nei pazienti con il sospetto clinico di crisi epilettiche.

Secondo la commissione ILAE per l'Epidemiologia, l'epilessia è definita come una sindrome caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti (2 o più), non provocate da una causa immediatamente identificabile.

L'incidenza di epilessia nei paesi industrializzati è compresa tra 24 e 53 per 100.000, con valori d'incidenza cumulativa compresi tra 1,7% e 3,1% all'età di 80 anni.

L'incidenza dell'epilessia è più alta nel primo anno di vita, poi decresce e si riduce durante l'adolescenza, rimanendo relativamente stabile durante l'età adulta, per poi crescere di nuovo nell'età avanzata.

Questo tipo di distribuzione è anche tipico delle crisi acute sintomatiche, il cui rischio durante la vita è del 3,6%.

Una crisi epilettica è un evento presumibilmente conseguente a un'attività abnorme ed eccessiva di un gruppo di neuroni cerebrali.

La manifestazione clinica consiste in un fenomeno improvviso e transitorio, che è in relazione alle aree cerebrali coinvolte dalla scarica epilettica.

Ne derivano sintomi motori, sensoriali, autonomici o mentali, rilevati dal paziente o da un osservatore, durante i quali il paziente può o meno avere una turba di coscienza.(1-2)

L'esame EEG standard (S/EEG) consiste in una registrazione della durata di circa 30 minuti in stato di veglia quieta.

Le Anomalie epilettiformi intercritiche (AEI) sono rappresentate da tre tipi di elementi grafici prominenti sul ritmo di fondo (punta, polipunta, *sharp wave*; con o senza accompagnamento di onda lenta), qualificati sulla base di morfologia e durata.

Studi in età adulta e pediatrica hanno mostrato che un S/EEG ha una sensibilità tra il 26% e il 59% nel rilevare la comparsa di attività parossistica nei pazienti con sospetto di epilessia ,anche se l'EEG può essere alterato in una popolazione di soggetti senza manifestazioni cliniche di epilessia.

Infatti sono possibili anche falsi positivi, in quanto lo 0,5%-4% della popolazione, che non ha mai avuto crisi epilettiche, può avere un'attività EEG di tipo epilettiforme, soprattutto se sono presenti

disturbi dello sviluppo, malattie psichiatriche e altre patologie neurologiche.

E' opportuno ricordare che un S/EEG normale non esclude la diagnosi di epilessia.

Dopo la registrazione basale si impiegano due procedure di attivazione denominate iperventilazione (HP) e stimolazione luminosa intermittente (SLI).

Durante l'HP, il paziente è invitato a respirare con una frequenza maggiore del normale per 3 minuti: il tecnico deve richiedere all'individuo di effettuare circa 18-20 atti respiratori/minuto, rispetto ai fisiologici 10-12, inspirando profondamente ed espirando in modo prolungato e intenso, a bocca semi aperta.

Le crisi di assenza sono indotte da questa procedura.

La SLI è effettuata ponendo davanti agli occhi del paziente (a distanza di 30 cm circa) una lampada che genera sequenze di flash, con ciascuna sequenza di durata pari a 5 sec a occhi aperti, seguiti da 5 sec con occhi chiusi.

Tra un treno di stimolazione e l'altro deve intercorrere un intervallo di almeno 7 sec.

La 1a sequenza di stimolazione deve comprendere le seguenti frequenze (in ordine crescente): 1-2-3-4-6-8-10-12-14-16-18-20; la

2a sequenza di stimolazione deve comprendere le seguenti frequenze (in ordine decrescente): 60-50-40-30-25.

La SLI serve per valutare la presenza di una risposta fotoparossistica (epilessie fotosensibili).

Nel caso in cui un S/EEG non sia d'ausilio per porre una diagnosi probabile o certa di epilessia, si rendono necessarie altre metodiche di registrazione per aumentare il contenuto informativo dell'indagine.

Queste comprendono la registrazione di EEG multipli, durante sonno o dopo deprivazione di sonno.

Nei bambini, l'EEG mostra anomalie con maggior frequenza rispetto agli adulti.

La presenza di anomalie generalizzate si associa a un maggior rischio di ricaduta, rispetto alla presenza di anomalie focali.

Una volta diagnosticata l'epilessia, un S/EEG andrebbe ripetuto solo se vi è un'indicazione clinica precisa, suggerita, per esempio, dalla variazione della frequenza o del tipo di crisi o dalla comparsa di altri sintomi soprattutto di tipo cognitivo o psichico.

Un S/EEG risulta scarsamente utile nel valutare l'efficacia dei farmaci antiepilettici sull'attività parossistica intercritica; fanno eccezione l'epilessia con assenze e alcune encefalopatie epilettiche dell'infanzia.

Il valore prognostico di un S/EEG in caso di sospensione della terapia è controverso e considerato di secondaria importanza rispetto ad altri fattori clinici.

Nei pazienti affetti da epilessie generalizzate potrebbero essere utili alcuni controlli dell'EEG durante la progressiva sospensione, in quanto la ricomparsa di anomalie parossistiche specifiche indicherebbe una maggiore probabilità di ricaduta.

Nei pazienti affetti da epilessie con crisi parziali, i controlli dell'EEG non forniscono, in genere, informazioni utili.

L'EEG di routine documenta scariche critiche, globalmente, solo nel 2-7% delle registrazioni in pazienti con epilessia registrate all'EEG di routine.

L'osservazione di manifestazioni cliniche caratteristiche per crisi epilettiche in coincidenza con le scariche critiche epilettiche all'EEG fornisce una certezza diagnostica: questo rilievo può verificarsi tramite l'osservazione di testimoni all'episodio nel corso della registrazione (impersonati frequentemente dai tecnici di NFP), o in modo più strutturato in registrazioni di laboratorio *ad hoc* come la video-EEG, nella quale l'episodio elettroclinico e l'eventuale interazione tra gli osservatori e il paziente vengono filmati.

Le scariche critiche associate alle crisi epilettiche generalizzate hanno aspetto tendenzialmente stereotipato:

- Crisi generalizzate tonico-cloniche, o di “Grande Male”: sono crisi con esordio improvviso caratterizzato da una contrazione tonica della muscolatura, che può produrre ad un grido quando vengono coinvolti i muscoli respiratori (lo spasmo tonico a questo livello è responsabile anche della cianosi), accompagnato in molti casi da morsicatura della lingua a causa di trisma, e da enuresi; la perdita di coscienza è immediata e non preavvertita. A questa fase tonica, usualmente della durata di 15- 20secondi, fa seguito la fase “tonico-clonica”, caratterizzata da alternanza di contrazioni e rilasciamenti, questi ultimi di solito con durata crescente nel decorso della crisi. Nella fase post-critica, il paziente rimane in una condizione di coma, inerte dal quale emerge attraverso una fase di sonno (“stupor”), dalla quale emerge gradualmente e risvegliabile, spesso lamentando cefalea e artromialgie diffuse. Durante la crisi, sono spesso presenti un coinvolgimento vegetativo, riguardante, oltre alla respirazione, il sistema cardiocircolatorio, la motilità pupillare, le secrezioni salivare e bronchiale.

Il *pattern* EEG mostra un’attività di punte rapide e diffuse attorno ai 10Hz nella fase tonica, successivamente intervallate da onde lente di crescente durata nel corso della fase tonico-clonica; nel periodo post-critico è osservabile usualmente una “depressione” dell’attività elettrocorticale.

- Crisi di Assenza: le assenze “tipiche” sono crisi ad esordio improvviso, con interruzione del discorso o dell’attività in corso, talora associata a minime componenti cloniche oculo- palpebrali. Il paziente non è responsivo durante l’episodio, la cui durata oscilla da pochi secondi a mezzo minuto e che si conclude in modo brusco e improvviso. Oltre al disturbo della coscienza, è ammessa la presenza in queste crisi di movimenti clonici delle palpebre o della muscolatura periorale (“Ass. con lieve componente clonica”); di diminuzione del tono posturale, con caduta del capo o delle braccia (“Ass. con componenti atoniche”); di contrazione tonica a carico dei muscoli flessori o estensori, talora con retropulsione se il paziente si trova in piedi (“Ass. con componenti toniche”); di automatismi motori elementari (come leccarsi le labbra, deglutire) o elaborati (manipolarsi gli abiti, camminare) con la possibilità, anche, che il paziente mostri qualche reazione ai richiami e agli stimoli ambientali (“Ass. con automatismi”); di modificazioni della frequenza cardiaca o del respiro, pallore, enuresi o altri segni vegetativi (“Ass. con componenti vegetative”). Nelle assenze “atipiche” che si presentano in quadri di epilessia generalizzata sintomatica o criptogenetica, quali la sindrome di Lennox-Gastaut, le componenti accessorie sopra descritte sono più marcate, e l’esordio e la conclusione della crisi possono essere meno improvvisi.

Il *pattern* EEG dell'assenza tipica mostra una scarica di caratteristiche punte- onda a frequenza di 3,5-3 Hz diffuse, sincrone e simmetriche, con possibili componenti di polipunta, ad inizio e fine bruschi, di durata uguale a quella della sintomatologia clinica, più rappresentate sulle regioni anteriori.

- Mioclonie epilettiche generalizzate: sono crisi caratterizzate da contrazioni involontarie muscolari brevi e improvvise (“scosse”) generalizzate o circoscritte a volto, tronco, arti. Agli arti superiori la scossa si manifesta in flessione o estensione: se intense a carico degli arti inferiori, le mioclonie possono comportare la caduta a terra del paziente. Possono mostrare ricorrenza in orari particolari, ad esempio subito dopo il risveglio, in alcuni quadri di epilessia. Non si associano a perdita di coscienza.

Il corrispettivo EEG è costituito da punte-polipunte-onda bilaterali diffuse, sincrone con la scossa muscolare.

Le scariche critiche associate alle crisi epilettiche focali sono invece eterogenee, così come eterogenee sono le manifestazioni cliniche delle crisi.

Vengono descritti molteplici *pattern*:

- comparsa di un ritmo costituito da onde rapide ($\geq 10-12$ Hz) di bassa ampiezza, che aumenta in voltaggio fino ad evolversi in punte ritmiche, con possibile diffusione e accompagnate da onde lente;
- sequenze accessuali di onde ritmiche delta- alfa, su una o più aree, con progressivo aumento di ampiezza e riduzione della frequenza (“reclutamento”);
- onde monomorfe cuspidate, a frequenza 4-6 Hz, unilaterali o bilaterali;
- ritmi rapidi ($\geq 14-20$ Hz) in sequenze accessuali bilaterali;
- brusca e improvvisa diminuzione del voltaggio, diffuso e localizzato.

La possibile presenza di manifestazioni elettrografiche critiche talora modeste, e potenzialmente inquinate dalla presenza di artefatti legati all’attività motoria di un paziente nel corso della crisi, rende più insidiosa la corretta interpretazione.

È inoltre ammessa in letteratura l’esistenza di crisi epilettiche focali che non determinano modificazioni dell’attività elettrica allo scalpo (questo può avvenire ad esempio per manifestazioni sensitive e/o motorie molto focalizzate).

Può accadere che in pazienti con abbondanti AEI sul tracciato intercritico, l’esordio delle crisi clinica coincide con una attenuazione delle stesse.

Se le crisi non sono frequenti ed è difficile registrarle in modo spontaneo, possono essere effettuate manovre di induzione fisiologiche o psicogene (riduzione dei farmaci, deprivazione del sonno, suggestione).

Nei casi in cui la clinica e l'EEG standard non siano sufficienti per definire una diagnosi differenziale tra crisi epilettiche e non epilettiche, è necessario documentare l'evento critico mediante tecniche di monitoraggio elettroencefalografico come *Long Term Video-EEG Monitoring* (LTVEM) o mediante EEG dinamico (A/EEG). (3-4)

I monitoraggi di laboratorio sono rappresentati da:

- video-eeg-poligrafia: si tratta di un esame che consiste nella registrazione contemporanea di un elettroencefalogramma e di un video e consente di ottenere una documentazione completa delle manifestazioni cliniche di un paziente nello stesso momento in cui esse si presentano. Questa registrazione di laboratorio consente di utilizzare un numero elevato di canali di poligrafia che vengono scelti di volta in volta per documentare al meglio i fenomeni clinici (motori, vegetativi,...) delle crisi come riferiti in anamnesi. Questo tipo di registrazione rende possibile interagire con il paziente stesso nel corso delle crisi, l'episodio clinico può esser rivisto e riesaminato per la diagnosi.
- video-eeg-polisonnografia: studia l'attività elettrica cerebrale durante il sonno (è noto che le diverse fasi del sonno possono incrementare

diversamente la comparsa di AEI ed eventuali manifestazioni cliniche critiche). Associati ai canali EEG vengono inseriti canali di poligrafia quali: l'elettroculogramma (EOG), registrato per individuare i movimenti oculari utili nella stadiazione del sonno; l'elettromiografia del muscolo miloioideo (muscolo antigravitario) per valutare il tono muscolare, che mostra notoriamente modificazioni associate alle diverse fasi del sonno. Nella polisonnografia possono essere inoltre documentati parametri respiratori: il flusso oro- nasale tramite termocoppia, i movimenti toraco-addominali tramite pletismografo/trasduttori pneumatici, la saturazione di ossigeno con pulsossimetro.

La derivazione ECG della polisonnografia ci fornisce informazioni di massima sull'attività cardiaca.

Un monitoraggio EEG di lungo periodo può essere richiesto per documentare, caratterizzare e quantificare delle anomalie critiche o intercritiche, che nel momento dell'esecuzione di un S/EEG non si sono evidenziate, oppure per confermare la diagnosi di epilessia, classificarne il tipo e obiettivare il risultato di un trattamento

Tradizionalmente un LVTM è effettuato solo in centri specialistici dove il paziente è ricoverato per giorni o settimane.

Questo può risultare scomodo per il soggetto, perché prevede l'ospedalizzazione e il confinamento in una stanza di monitoraggio, nonché di elevato costo per la struttura ospedaliera; inoltre può risultare sfavorevole nel registrare degli eventi critici a causa dello stress e della perdita della quotidianità che subisce il paziente.

L'avvento di un sistema di registrazione portatile come l'A/EEG ha permesso un monitoraggio prolungato dell'EEG in condizioni dinamiche a costi ridotti e in condizioni più favorevoli per il paziente.

(5-6).

2. A/EEG

Da quando Hans Berger iniziò le prime registrazioni delle anomalie epilettiformi negli esseri umani con l'EEG nel 1930, esso è stato considerato come un'estensione dell'esame neurologico, in pazienti che manifestavano sintomi parossistici e modificazioni del comportamento.

Numerosi studi hanno confermato il suo valore nel registrare le anomalie epilettiformi, come conferma della diagnosi e della classificazione dell'epilessia. (7)

Come suddetto un EEG standard della durata di 30 minuti senza deprivazione di sonno può identificare le anomalie epilettiche in più della metà dei pazienti con epilessia; un EEG dopo deprivazione di

sonno o dopo induzione farmacologica del sonno oppure EEG seriatati possono incrementare la sensibilità del 70%-85%. (8)

Quindi ci sono molti pazienti con sintomatologia clinica epilettica, che non hanno anomalie all'EEG standard che aiutino nella diagnosi.

Il bisogno di uno strumento diagnostico neurofisiologico per supportare la classificazione di sintomi clinici parossistici e modificazioni comportamentali hanno incoraggiato lo sviluppo di una registrazione EEG in pazienti non ospedalizzati, ma effettuata in ambiente domestico o lavorativo.

2.1 Cenni storici

L'ideazione di un'apparecchiatura portatile per la registrazione prolungata di un segnale bioelettrico extracerebrale si deve a NJ Holter che la progettò nei primi anni '60 per lo studio delle aritmie cardiache (da qui il termine *improprio* di Holter-EEG, con cui spesso si indica l'EEG dinamico).

Questo aveva un solo canale di registrazione e poteva amplificare solo ampi segnali bioelettrici.(9)

L'applicazione della stessa procedura per la registrazione in continuo dell'attività bioelettrica cerebrale è stata più complessa,

soprattutto per la necessità di un sistema di amplificazione e di registrazione multicanale. (10-14)

La possibilità di registrazione dinamica dell'EEG è stata descritta per la prima volta nel 1975 da Ives and Woods e dal 1979 si sono resi disponibili in commercio apparecchi portatili di peso limitato e discreta maneggevolezza, che permettevano la registrazione di 4 canali EEG su nastro magnetico per 24 ore.

Questo però presentava il problema della preamplificazione: era necessario che il segnale EEG fosse amplificato il più possibile vicino al capo, per minimizzare gli artefatti, che erano più evidenti nelle registrazioni del sonno .

Infatti fu progettato da Quy un chip solido, che serviva da preamplificatore e riceveva due input producendo un segnale da singolo canale amplificato; le sue piccole dimensioni permettevano che fosse attaccato direttamente allo scalpo e nascosto tra i capelli.

Inizialmente l'intera registrazione era stampata a getto d'inchiostro e anche rivedendolo ad una velocità 20 volte quella reale ad un velocità di stampa di 600mm/sec, erano necessari almeno 72 minuti per stampare l'intera registrazione.

Quando nel 1979 il segnale analogico registrato poté poi essere agevolmente rivisto su video (con aggiunta dell'audio) a una velocità

fino a 60 volte quella reale, 24 ore di registrazione potevano essere controllate così in un minimo di 24 minuti. (15)

Nel 1982 Ives progettò un registratore a 16 canali che non monitorizzava il segnale EEG in continuo, ma solo durante un periodo deciso precedentemente o quando un dispositivo “marcaevento” era premuto. (16)

Nel 1983 da Ebersole e collaboratori venne poi messo a punto un sistema di registrazione a 8 canali, dotato di un display digitale per la visualizzazione dell’orario e di un dispositivo “marcaevento”, grazie al quale il paziente poteva introdurre una segnalazione durante l’acquisizione dell’EEG, permettendo quindi una migliore correlazione elettroclinica.

L’unità di riletture era in grado a questo punto, utilizzando il marker, di ricercare velocemente gli eventi segnalati.

Con l’avvento del sistema a 8 canali l’applicazione degli elettrodi , connettori e preamplificatori divenne più difficoltosa per i tecnici di neurofisiopatologia.

Si evidenziò che la maggior parte degli artefatti erano di origine fisiologica (EOG-EMG) che anche i preamplificatori montati sullo scalpo (on-head) non riuscivano a ridurre.

Così si utilizzarono dei preamplificatori montati fuori dallo scalpo (off-head). (17-19)

Dalla fine degli anni '80 sono stati commercializzati apparecchi a 16 e più canali, anche poligrafici (ECG, EOG, EMG ecc.), con capacità di immagazzinare fino a 24-48 h di registrazione.

Infine, dal 1996 sono entrati in commercio i primi registratori portatili digitali.

Il problema della preamplificazione sullo scalpo è venuto meno in quanto l'amplificazione è fatta direttamente nel registratore. (20)

2.2 Aspetti tecnici

Attualmente le apparecchiature per A-EEG sono esclusivamente di tipo digitale, permettono di visualizzare fino a 32 canali e oltre (sia EEG sia poligrafici) e consistono di un sistema di acquisizione e di un sistema di archiviazione/rilettura. (Fig.1)

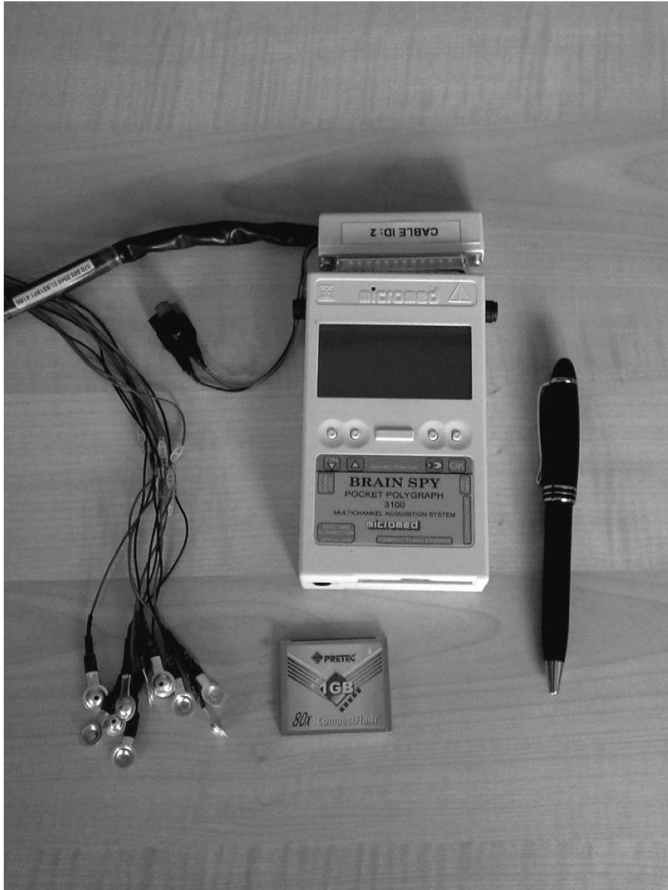


Figura 1. Esempio di una moderna apparecchiatura digitale per A-EEG.

L'unità di acquisizione è autonoma, di dimensioni molto ridotte e ha la funzione di amplificare e registrare il segnale proveniente dagli elettrodi applicati sullo scalpo del paziente, immagazzinandolo su memorie solide (*flash memory cards*) di varia capacità.

La frequenza di campionamento (64, 128, 256 o 512 Hz), il numero di *bit* utilizzati per la digitalizzazione del segnale (8, 12 o 16 bit) e il numero di canali di registrazione sono i fattori che condizionano la durata della registrazione stessa e l'ammontare della memoria necessaria.

Le più moderne apparecchiature portatili per A-EEG hanno anche la possibilità di essere integrate con un sistema digitale di audio-videoregistrazione.

Esse inoltre possiedono un display grafico che permette la loro programmazione, il controllo delle impedenze e la visualizzazione on-line del tracciato.

Il sistema di riletture è costituito da un PC dedicato sul quale il segnale memorizzato può essere trasferito per poi poterlo valutare e archiviare.

L'EEG registrato (in genere della durata di 24 ore) può essere letto a velocità di scorrimento compresa tra 10 e 60 volte quella reale (per un tempo di "lettura" che varia da 144 a 24 minuti per un A-EEG di 24 ore).

Usualmente il tracciato EEG viene visualizzato su monitor, ma esso può essere riprodotto anche su carta, in continuo o per selezione.

Il materiale registrato può essere inoltre archiviato e utilizzato per elaborazioni successive (quantificazione dell'attività epilettica, analisi quantitativa di epoche selezionate ecc.).

La qualità del segnale registrato e la sua possibilità di *reformatting* sono analoghe a quelle ottenibili con un elettroencefalografo digitale standard.

Gli elettrodi utilizzati per la registrazione dell'A-EEG debbono garantire un contatto con la cute (opportunamente sgrassata) affidabile e stabile per molte ore; essi inoltre debbono arrecare il minimo discomfort al paziente.

Vengono comunemente applicati sullo scalpo elettrodi di Ag a coppetta, mantenuti adesi mediante dischetti di garza imbevuti di collodio (asciugati rapidamente mediante getto di aria fredda) o mediante paste adesive (tipo EC2).(Fig.2)



Figura 2. Esempio di posizionamento degli elettrodi mediante pasta adesiva EC2.

Lo svantaggio principale è che questo tipo di montaggio è fisso e non può essere, né riverificato, né modificato durante l'intero arco della registrazione.

Gli elettrodi applicabili sono in numero limitato e ciò è in funzione del numero di canali che l'apparecchio ci permette di registrare (di routine si applicano Fp1, Fp2, C3,C4, T3, T4, O1, O2, G1 e G2).

Per la poligrafia si utilizzano elettrodi a coppetta per l'EOG, l'ECG e l'EMG e trasduttori e sensori specifici per lo PNG nasale e toracico, la misurazione della saturazione di O₂ ecc.

Oltre a "incollare" bene l'elettrodo alla cute è necessario che i cavetti stessi siano bloccati nel tratto di giunzione con la coppetta e può essere anche utile raggruppare i cavi tra loro, almeno fino al punto in cui si diramano per raggiungere regioni diverse dello scalpo; queste attenzioni sono fondamentali per ridurre al minimo il rischio di trazione e di rottura del cavetto stesso, minimizzando la comparsa di artefatti e di inattendibilità del tracciato registrato.

Completato il posizionamento degli elettrodi tutto l'apparato dovrebbe essere trattenuto da una retina morbida aderente ai capelli e, per ragioni soprattutto estetiche, il paziente può indossare un copricapo morbido, di giuste dimensioni.

Durante il montaggio degli elettrodi vanno verificate le impedenze cute-elettrodi e prima che il paziente lasci il laboratorio è necessario valutare l'attendibilità della registrazione: un'impedenza iniziale <5000 ohm è auspicata.

All'inizio e alla fine di ogni registrazione è necessario effettuare anche una calibrazione di tutti i canali usando un impulso o un'onda quadra a 50-100 micronvolt.

Per far questo basta collegare via cavo il registratore portatile con l'unità centrale; su monitor sarà possibile quindi visualizzare il tracciato EEG on-line, verificando la corretta applicazione e affidabilità dei singoli elettrodi.

Generalmente, prima della dimissione il paziente viene registrato per un breve periodo a occhi chiusi e in molti laboratori viene anche sottoposto a prove di attivazione di routine, tipo iperpnea e fotostimolazione, come nella registrazione dell'EEG standard.

Controllata l'affidabilità della preparazione e della registrazione il paziente deve essere anche istruito sia sulla corretta custodia dell'apparecchiatura, che gli viene affidata, sia riguardo agli accorgimenti da prendere durante l'arco delle 24 ore.

La registrazione prolungata A-EEG non limita il paziente in modo rilevante; egli può espletare le normali attività quotidiane, anche se è preferibile evitare (per i troppi artefatti generati) attività motorie eccessive e ogni manovra che comporti trazioni dei cavetti e pressioni del capo verso oggetti e superfici varie.

È possibile ottenere una registrazione durante l'esecuzione di attività che producano artefatti fisiologici come blinking, movimenti orizzontali degli occhi, ridere, masticare e parlare così da poterlo poi distinguere da eventuali anomalie epilettiche.

Al paziente verrà richiesto di compilare in modo dettagliato un diario clinico sul quale annotare, in corrispondenza di un orario preciso: tipo di attività svolta, sintomi accusati, terapie assunte, addormentamento, risveglio , attività che comunemente producono artefatti.

Sul registratore è presente inoltre un apposito tasto “marca-evento” che il paziente o i suoi osservatori dovranno premere per qualche secondo in occasione di un sintomo clinicamente rilevante. (Fig.3-4)

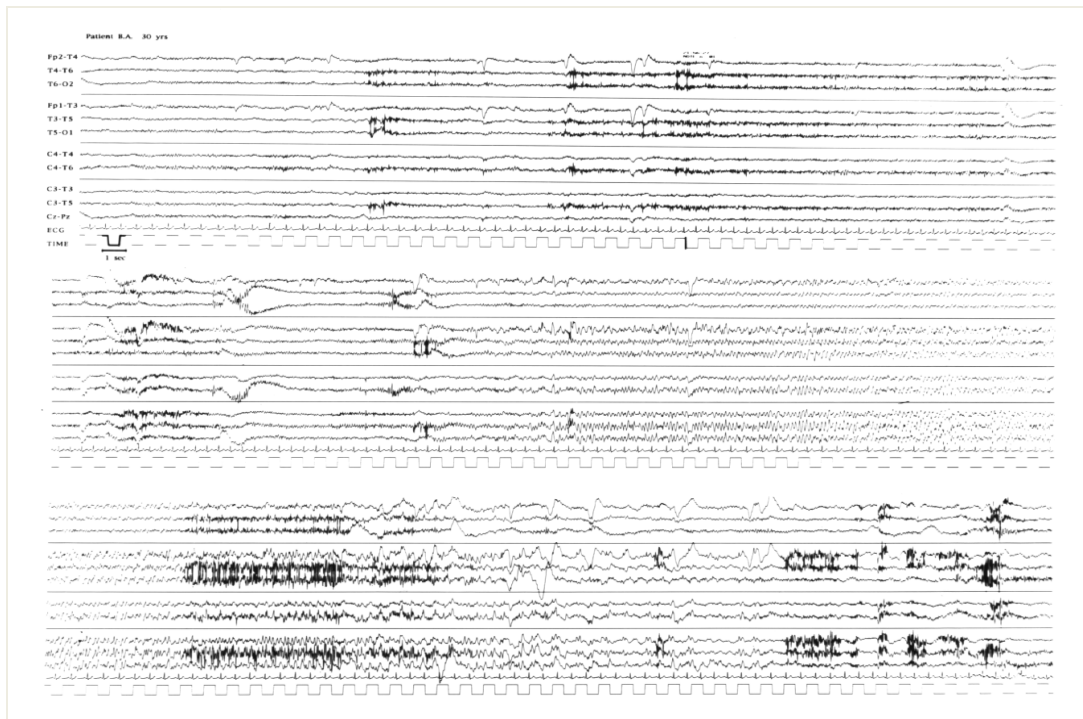


Figura 3 : Registrazione AEEG con 12 derivazioni. Scarica critica epilettica focale ad esordio e sviluppo prevalente sulle derivazioni dell'emisfero sinistro. Appare cerchiato il segnale marca- eventi (il paziente ha premuto il pulsante all'inizio della sintomatologia, prima di perdere il contatto).

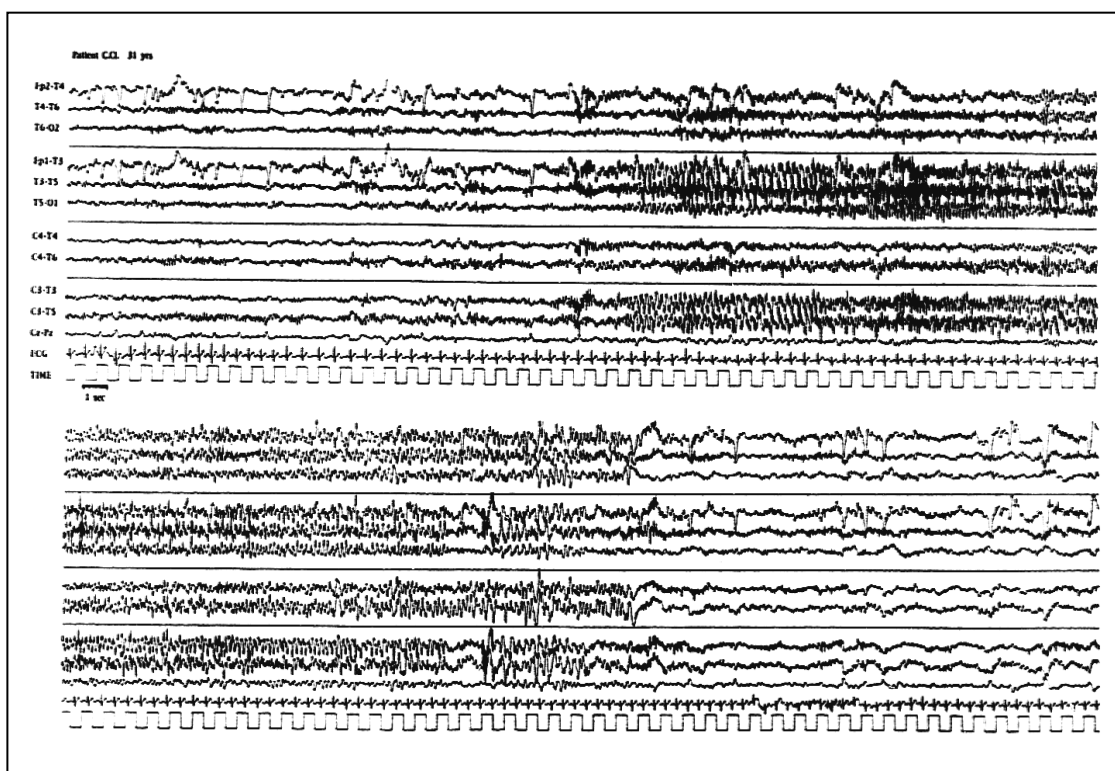


Figura 4: Registrazione AEEG con 12 derivazioni. Scarica critica epilettica senza nessuna segnalazione da parte del paziente. La presenza nel caso della scarica di artefatti EMG come da masticazione suggerisce l'occorrenza di automatismi oro-alimentari. Marcato rallentamento del tracciato sulle derivazioni dell'emisfero sinistro dopo la fine della scarica.

La registrazione viene effettuata di solito per 24 ore, nel caso in cui dovesse essere prolungata in alcuni laboratori il paziente torna dopo 24 ore per il controllo degli elettrodi, in altri si fornisce il paziente di batterie e di una siringa contenente della pasta conduttrice supplementare.

Numerosi studi hanno dimostrato che la maggior parte delle anomalie epilettiche intercritiche si evidenzia nelle prime 24 ore in particolare durante il sonno notturno.

Prolungare il monitoraggio oltre questo tempo ha un senso se le condizioni del paziente si modificano come nel caso si modifichino la terapia.

Tuttavia aumentare il tempo di osservazione incrementa le possibilità di registrare un episodio critico: in un paziente con una frequenza di crisi di 1 a settimana prolungare il monitoraggio EEGrafico per 3 giorni incrementa del 50% la possibilità di registrare una crisi.

La scelta del montaggio è tesa a massimizzare la possibilità di registrare delle anomalie dell'attività elettrica corticale, ma deve considerare anche la necessità che tali alterazioni siano facilmente percepite dal medico refertatore.

Nel passato quando si utilizzavano 3-4 canali gli elettrodi erano concentrati nelle aree frontali e temporali, dove è più frequente registrarle, quindi si usava una combinazione di montaggio longitudinale temporale e frontale trasversale.

Con l'avvento di più canali di registrazione è aumentato il potere di risoluzione e si sono coperte altre aree come la medio temporale, medio frontale e centrale .

Le regioni posteriori risultano meno importanti, perché meno frequente è la presenza di eventuali anomalie epilettiformi in tali sedi, ad eccezione che nei bambini.

Inoltre per facilitare una migliore visualizzazione della traccia si tende a concentrare i canali fronto-temporali, al centro del video.(20-23).

2.3 A/EEG Review

Nella rilettura di un A/EEG è importante seguire un protocollo in cui si differenzino gli artefatti, la normale attività di fondo, le anomalie epilettiche e i grafoelementi caratteristici delle varie fasi del sonno.

L'attività artefattuale durante la veglia è molto abbondante e può essere difficile da differenziare da eventuali anomalie epilettiche, quindi in veglia è importante cogliere soprattutto eventuali pattern critici.

Questi ultimi oltre che dal carattere ritmico e dalla lunga durata possono essere riconosciuti anche attraverso l'audio per il tono parossistico e la frequenza decrescente.

Alcuni artefatti possono essere ritmici ma vengono riconosciuti dalla loro distribuzione nello scalpo, si interrompono e occorrono più volte durante la registrazione.(Fig.5)

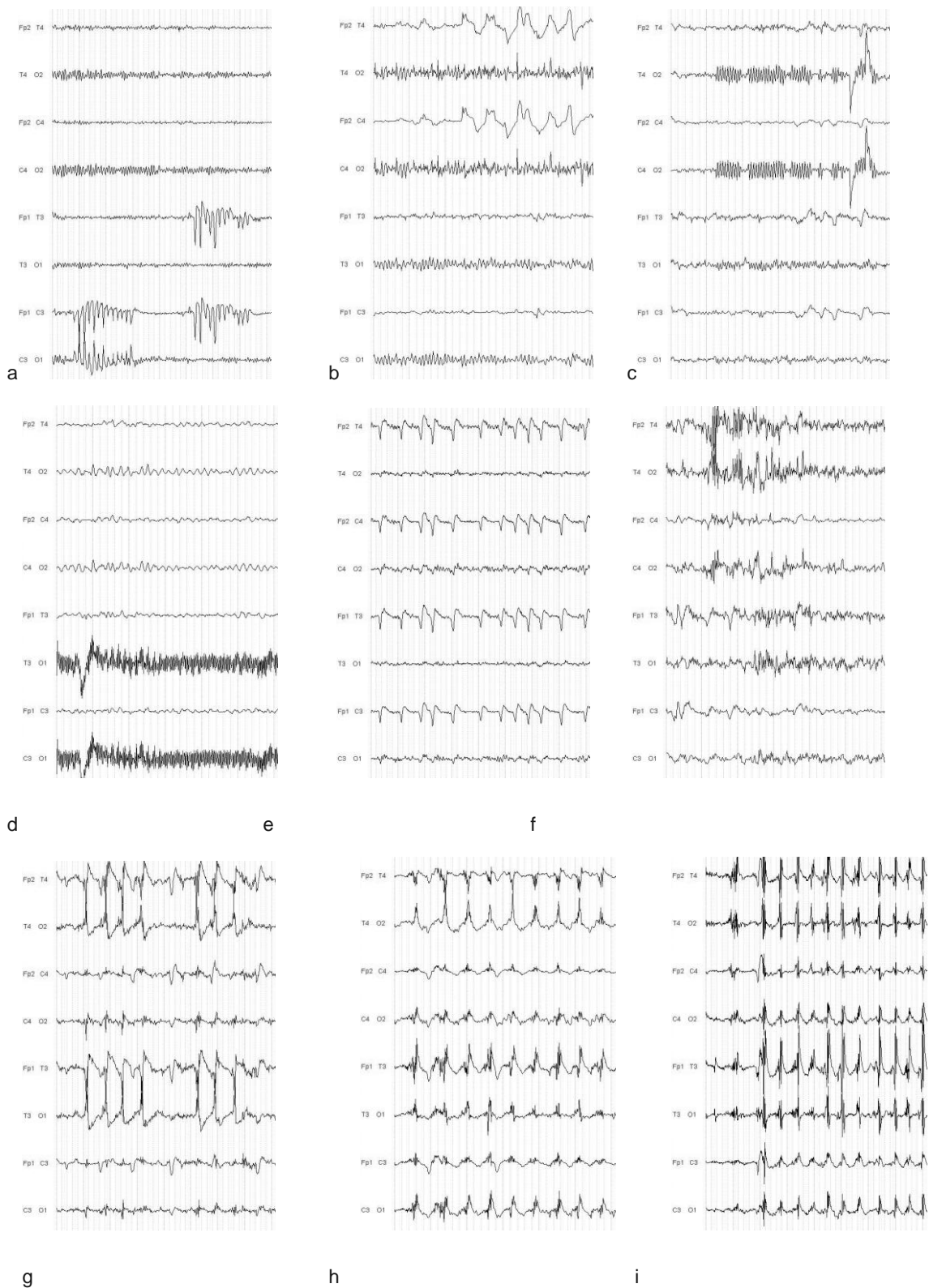


Figura 5: Vari esempi di artefatti tipici durante A-EEG. **A.** Artefatto da percussione sull'elettrodo C3 e Fp1. **B.** Artefatto da cattivo contatto dell'elettrodo Fp2. **C** e **D.** Artefatti da distacco parziale e totale degli elettrodi O2 e O1. **E.** Artefatti da *blinking* ripetuti. **F.** Artefatti muscolari bitemporali. **G, H** e **I.** Artefatti masticatori.

Il rallentamento dell'attività di fondo, la presenza di punte associate ad onde lente, la presenza di anomalie simili quando il paziente riferisce nel diario di non svolgere attività compatibile con eventuale segnale artefattuale, sono elementi che indirizzano verso il carattere critico o intercritico di un pattern EEG.

L'attività artefattuale si riduce con il sonno infatti in particolare nelle fasi I-II del sonno NREM è possibile evidenziare eventuali anomalie epilettiformi (ad una velocità di review 20 volte quella reale): se in queste fasi non sono evidenziate anomalie è possibile passare ad una velocità di review maggiore.

Al fine di differenziare alcuni elementi fisiologici del sonno come le onde aguzze al vertice, rispetto ad eventuali anomalie epilettiformi, è importante considerare che, le prime sono associate di solito ai fusi, hanno una distribuzione bilaterale e anche quando sono asimmetriche, non sono mai lateralizzate.

È importante comunque avere un atteggiamento conservativo: la normalità dell'A/EEG non esclude la diagnosi di epilessia.

Di solito nella stampa delle pagine di tracciato si utilizza per il fondo una velocità di scorrimento di 30mm/sec., mentre per gli eventi critici è migliore una velocità di 15mm/sec.

È importante che la stampa contenga più di un esempio dell'eventuale anomalia, nonché tratti dell'attività EEG che precede e segue il pattern critico. (23)

In alcuni laboratori si utilizza l'analisi automatica, ma c'è da sottolineare, che la macchina ignora con grande difficoltà l'attività artefattuale di veglia attiva e complessi del sonno.

L'analisi automatica è meglio addestrata nel riconoscere le anomalie epilettiche generalizzate, rispetto a quelle focali. (24-28)

2.4 Utilità dell'A/EEG

La principale utilizzazione clinica dell'EEG dinamico è nell'ambito del management dell'epilessia, dall'inquadramento diagnostico alla valutazione dell'efficacia della terapia.

Nelle forme di epilessia generalizzate la capacità di un A/EEG a 3 o 4 canali si è rivelata efficace quanto quelli a 3 canali, sia nell'evidenziare le crisi spesso misconosciute, attraverso la semplice osservazione clinica, sia per le anomalie intercritiche.

I pattern regolari e ritmici delle forme generalizzate sono facilmente colte dagli analizzatori automatici.(29-31)

Nelle forme di epilessia parziale l'A/EEG ad 8 canali si è rivelato migliore nel permettere di evidenziare le anomalie intercritiche e di caratterizzare meglio eventuali pattern critici.

Nei neonati e nei bambini si è rivelato utile per la possibilità di mobilità che da al paziente.

In particolare nei neonati dove la diagnosi di crisi è di solito clinica, risulta sufficiente un A/EEG a 3 canali, soprattutto per correlare specifici comportamenti con l'attività elettrica corticale, utilizzando una contemporanea audio-videoregistrazione effettuata o in maniera sincrona con l'EEG o disgiunta, ma sempre in contemporanea. (32-34)

Nella patologia epilettica l'A/EEG viene di solito richiesto ai fini di:

a. confermare il sospetto clinico di epilessia: questo è possibile quando si riesce a registrare un episodio critico, ma la frequenza delle crisi del paziente dovrebbe essere almeno giornaliera.

Vari studi hanno indicato che dal 6% al 15% degli A/EEG registrano crisi.

In pazienti con epilessia farmaco resistente l'A/EEG può essere utile per localizzare il focus epilettogeno, anche se la video/EEG in regime di ricovero rimane lo standard di valutazione. (35-39).

b. Quantificare l'attività epilettica intercritica: Alcuni studi hanno dimostrato che circa il 34,9% con crisi conosciute hanno un A/EEG positivo, mentre il 15,3% di 216 pazienti con crisi probabili mostrano anomalie epilettiformi con A/EEG a 4 canali, percentuale che sale al 38% utilizzando un A/EEG a 16 canali.

L'A/EEG è altamente specifico: punte sono trovate in una registrazione del sonno nello 0,7% di adulti asintomatici senza storia di cefalea o familiarità per epilessia.

In pazienti con storia di cefalea o familiarità di epilessia l'incidenza di punte all'A/EEG è del 12.5% e 13.3% rispettivamente.

In pazienti con epilessia sospetta che hanno uno S/ EEG normale o non diagnostico il 12-25% ha un'attività epilettiforme.

Uno studio di comparazione tra EEG in deprivazione di sonno e A/EEG a 16 canali mostra come in pazienti con sospetta epilessia, il primo migliorava la possibilità di evidenziare anomalie epilettiche nel 24 %, mentre con l'A/EEG aumentava del 33%.

Dei 46 pazienti studiati nel 15% si registravano episodi critici non rivelati durante un EEG in deprivazione di sonno.

C'è da aggiungere che in meno del 20% dei pazienti con epilessia possono manifestarsi crisi senza mai essere evidenti delle anomalie epilettiche intercritiche: un A/EEG a 16 canali aumenta le possibilità di cogliere queste anomalie intercritiche.(40-41-42)

Nel caso delle scariche epilettiche generalizzate in particolare, è possibile su 24 ore di registrazione in continuo definire parametri obiettivi, tipo numero totale di scariche/h, tempo totale di scarica/ h, durata media, minima e massima delle scariche ecc.

Tali dati potranno poi essere graficati per una facile visualizzazione e analisi della distribuzione circadiana delle anomalie epilettiche.

(Fig.6)

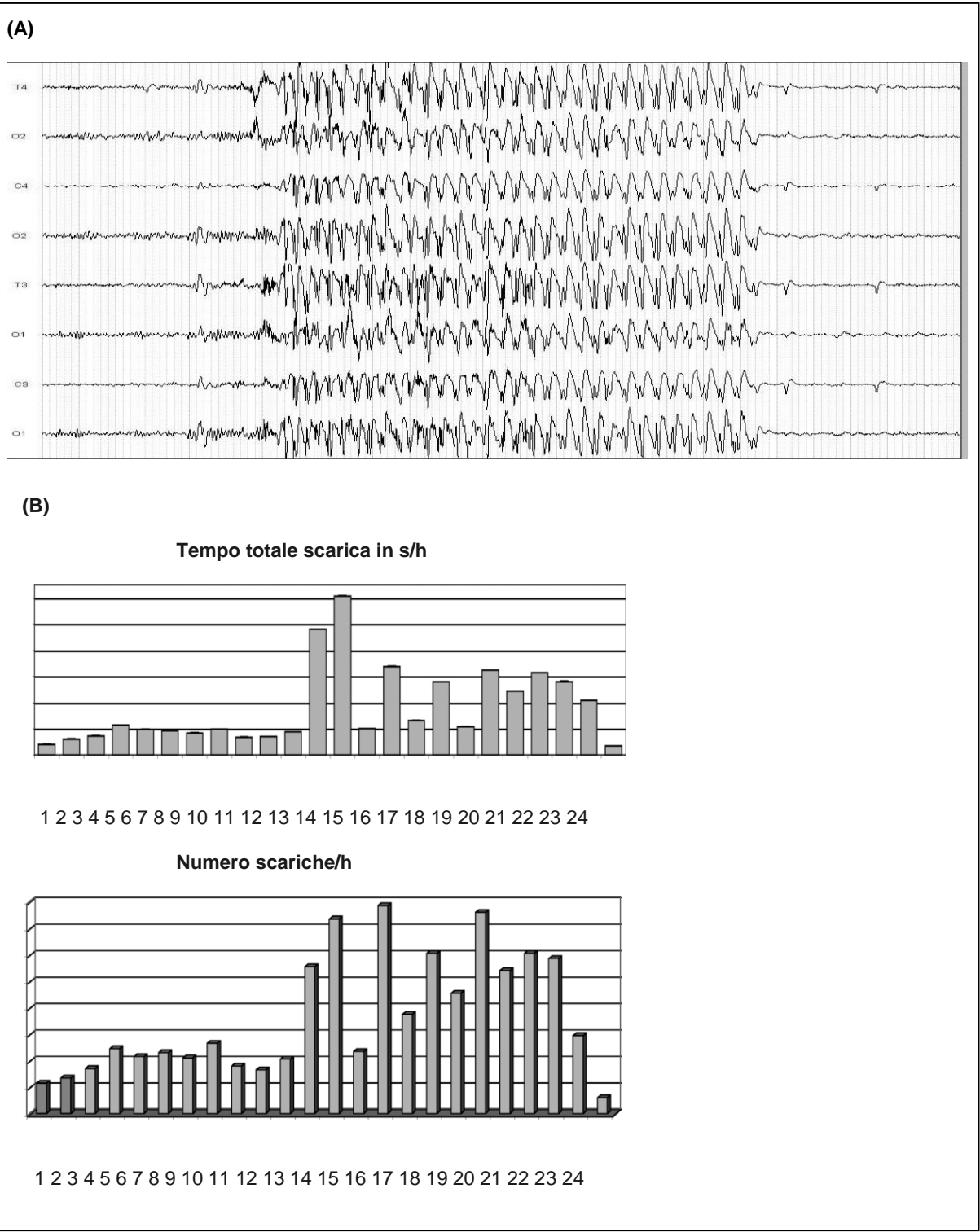


Figura 6: (A) Esempio di scarica generalizzata di complessi punta-onda registrate con A-EEG e (B) relativa quantificazione (tempo totale di scarica/h e numero di scariche/h).

c. *Documentare crisi infracliniche*: i pazienti con crisi generalizzate a tipo assenza, crisi parziali complesse o crisi generalizzate ad esordio notturno possono non accorgersi degli episodi critici.

Alcuni studi su pazienti monitorizzati in centri di epilessia hanno dimostrato come circa il 63% di tutti gli episodi critici non sono avvertiti dal paziente.

In un articolo del 2001 Tatum et al. hanno esaminato l'eventualità di occorrenza di scariche critiche epilettiche focali con o senza segnalazione clinica, in una serie di registrazione AEEG.

Su un totale di 552 registrazioni condotte in 502 pazienti, sono state rilevate scariche critiche focali in 47 (8.5%).

Il loro rapporto con la segnalazione clinica risultava come segue:

- in 29 (61.7%) registrazioni si rilevano scariche critiche sempre combinate con segnalazione clinica;
- in 18 (38.3%) registrazioni alle scariche critiche poteva o meno corrispondere la segnalazione clinica;
- in 11 di queste ultime registrazioni si rilevavano esclusivamente scariche non associate a segnalazione clinica. (25).

d. *Valutare la risposta alla terapia*: Effettuare monitoraggi EEG seriati nelle varie tappe di una terapia antiepilettica (titration,

mantenimento, aggiustamento, sospensione) è utile per verificare l'efficacia dei farmaci somministrati. (41) (Fig.7)

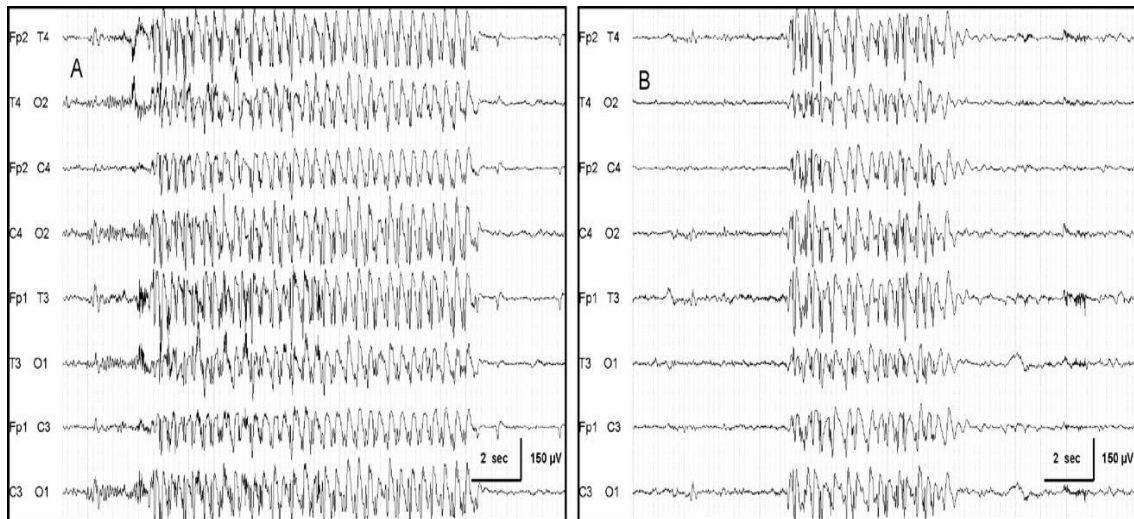


Figura 7: Scariche epilettiformi all'A/EEG basale (A) e al follow- up (B) dopo modificazione th.

Può accadere infatti che un farmaco controlli la sintomatologia clinica senza determinare la scomparsa o la netta riduzione delle anomalie EEG; i farmaci possono inoltre provocare effetti neurofisiologici indicativi di neurotossicità (rallentamento attività di fondo in veglia, eccessiva tendenza all'addormentamento, disorganizzazione della macrostruttura del sonno).

L'A/EEG è utile inoltre in pazienti affetti da ritardo mentale ed encefalopatia epilettogena per valutare in maniera più oggettiva la risposta alla terapia.(41)

e. *Valutare il sonno ed eventuali episodi ad esso correlati:* è noto che il sonno e le fasi di passaggio con la veglia costituiscono uno dei più

efficaci periodi di attivazione delle anomalie EEG in pazienti epilettici o presunti tali.(Fig.8)

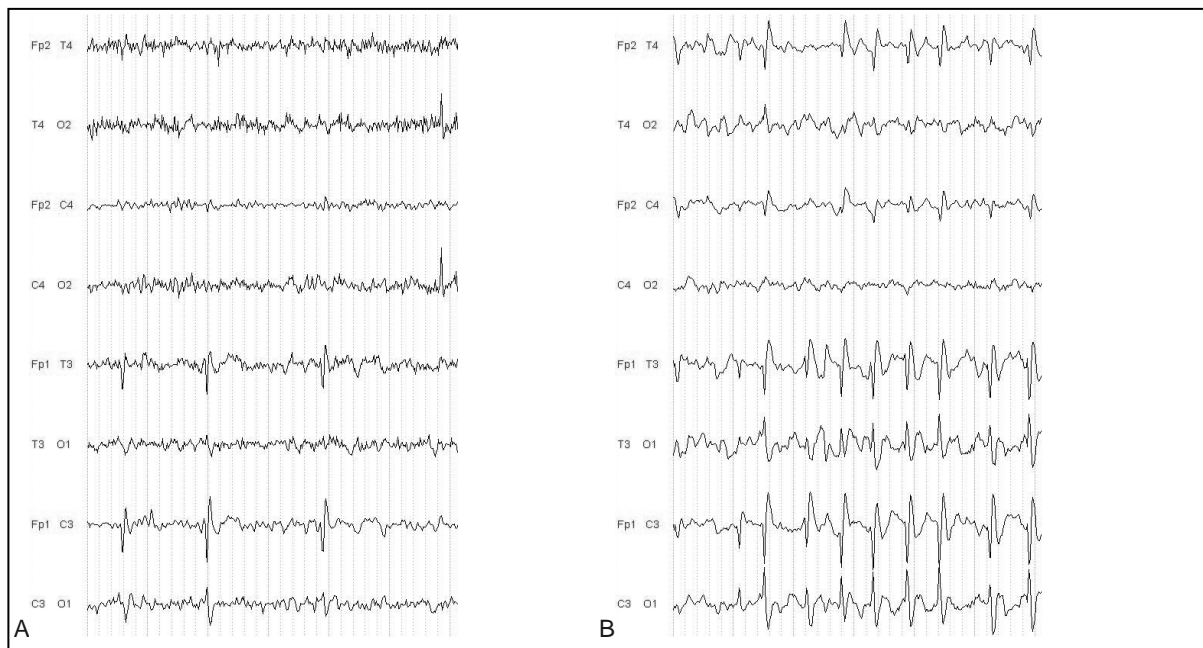


Figura 8: La registrazione in veglia (A) mostra anomalie epilettiche focali in sede temporale di sinistra. Durante il sonno (B) si osserva una netta accentuazione e trasmissione controlaterale dell'attività epilettica.

Alcune forme di epilessia sono difficili da studiare con lo S/EEG: le anomalie epilettiche dell'epilessia rolandica sono attivate dal sonno e lo stesso accade per le forme di epilessia a punte-onde continue durante il sonno.

Se è sospettato un disturbo del sonno non di natura epilettica, è necessario monitorizzare anche il segnale EMG-EOG-ECG-PNG.

È possibile così identificare anomalie dell'architettura del sonno, come nell'ipersonnia.

L'EMG permette di monitorizzare i movimenti anomali degli arti, come nel mioclono e nella sindrome delle gambe senza riposo.

Il PNG permette di evidenziare eventuali anomalie nella respirazione, come accade nelle apnee notturne, nella morte improvvisa neonatale e nelle apnee del neonato.

Alcune caratteristiche dell'A/EEG possono essere indicativi di disturbi del sonno: i frequenti risvegli suggeriscono le apnee notturne , una riduzione dei rapidi movimenti oculari nel sonno REM, indirizza verso la narcolessia. (42-43) (Fig.9)

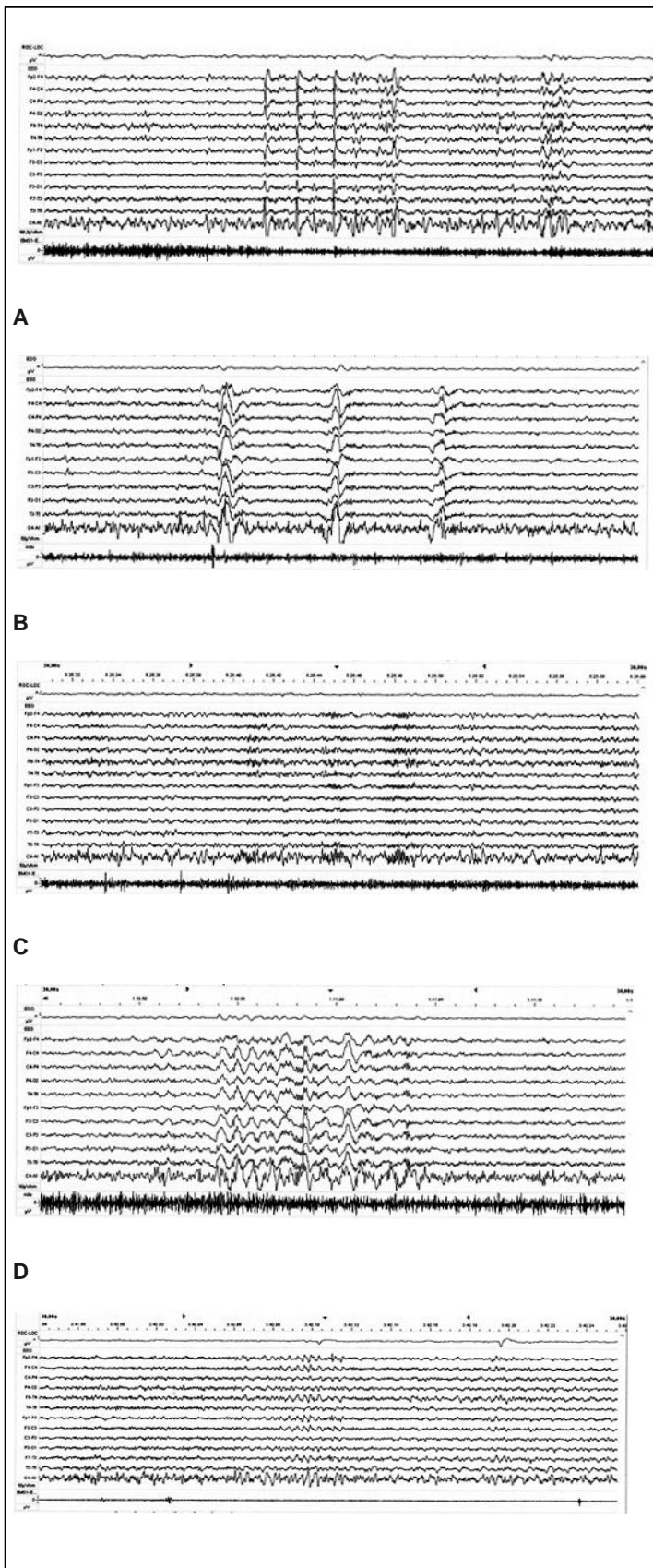


Figura 9. A. Punta al vertice B. Complesso K. C. Fusi. D. Delta *burst*. E. Onde a dente di sega.

f. *Valutare sospette pseudocrisi:* le pseudocrisi sono definite come crisi psicogene o eventi non epilettici percepiti dal paziente come momenti di alterata percezione sensazione o emozione, senza un correlato elettrografico di tipo critico.

Essi si manifestano sia in pazienti che afferiscono a centri di riferimento per l'epilessia (20%) sia nella popolazione generale (5-20%).

Possono presentarsi anche in paziente dove coesiste la patologia epilettica: in circa il 10-60% dei pazienti epilettici coesistono crisi e pseudo crisi.

Studi con l'A/EEG su pazienti con eventi parossistici non epilettici hanno dimostrato che nel 36% dei casi questi attivano il marca evento in assenza di correlato elettrografico.

Una diagnosi definitiva di episodi non epilettici a volte può essere difficile in assenza del correlato video: alcune crisi di origine frontale possono avere un minimo correlato EEG associato a movimenti stereotipati che solo con il video è possibile evidenziare.

Crisi e pseudocrisi sono inoltre spesso associate a movimenti e artefatti di origine muscolare, che possono oscurare le modificazioni EEG.

Nelle pseudo crisi di origine psichiatrica, la sola valutazione del sonno, in particolare l'aumento di latenza di inizio della fase REM, fatta con l'A/EEG, si può osservare in pazienti affetti da depressione e migliora con la terapia.

Mentre l'A/EEG è utile come screening iniziale nelle pseudocrisi, un monitoraggio video/EEG rimane il criterio standard nella valutazione.(44-50).(Fig.10)

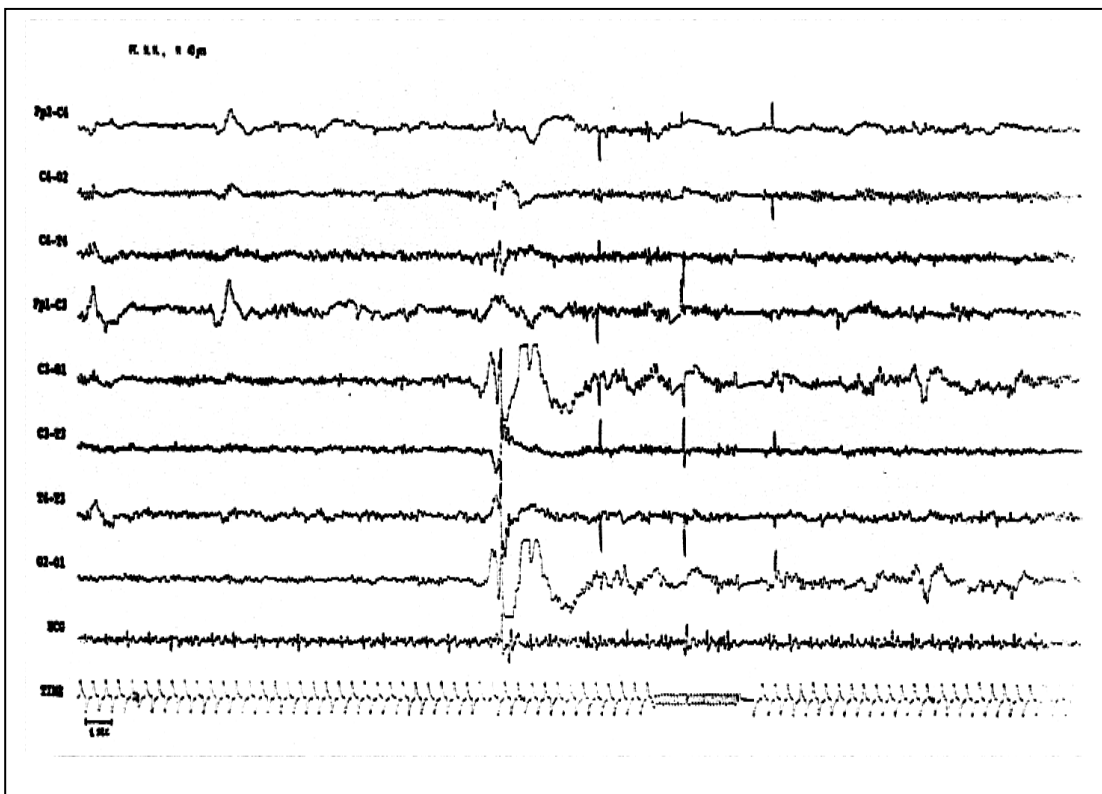


Figura. 10: crisi non epilettica psicogena.

g. Valutare episodi sincopali: Il contemporaneo monitoraggio ECG, anche ad un solo canale, permette di valutare eventuali episodi sincopale o lipotimici, dovuti ad una aritmia cardiaca.(Fig.11a-11b)

In una review di Bridgers e Ebersole del 1986, solo l'1,5% dei pazienti con sincope, presentano nelle registrazioni EEG anomalie epilettiche.

Sebbene siano state fatte delle ipotesi, per cui l'aumento di incidenza di morti improvvise nei pazienti epilettici possa essere dovuta ad aritmie cardiache, studi fatti con contemporaneo monitoraggio EEG-ECG in pazienti epilettici e non, hanno mostrato differenza non significativa.

Anomalie ECG possono accompagnare le crisi: queste consistono però in episodi parossistici di tachicardia, senza disturbi del ritmo rilevanti.(51-52)

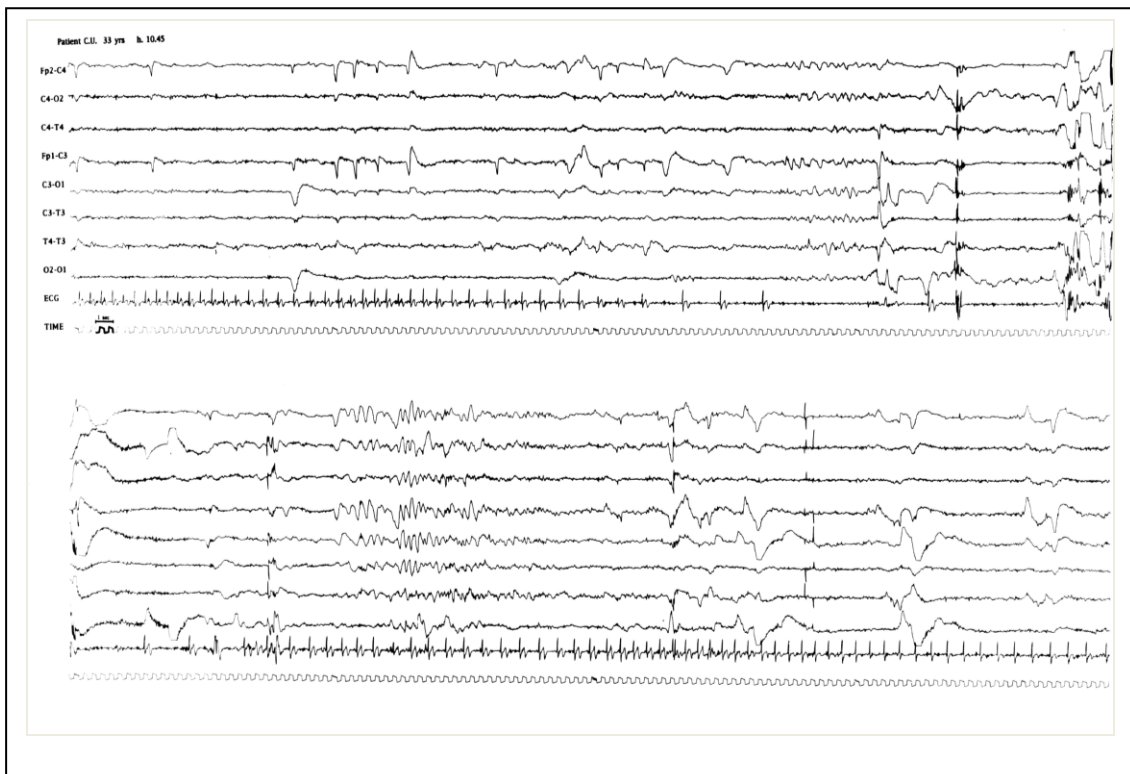


Figura 11a: sincope neurocardiogenica.

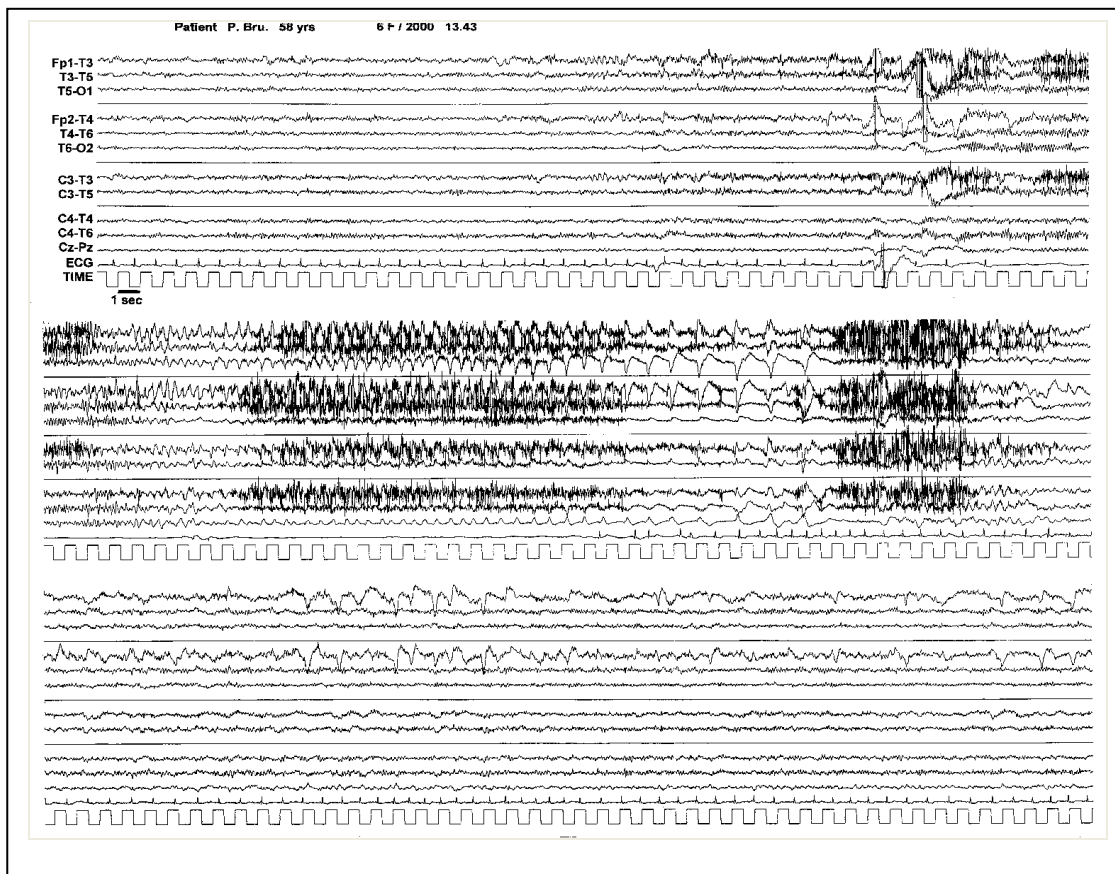


Figura 11b: Documentazione AEEG di asistolia cardiaca occorrente nel corso di crisi epilettiche focali ad apparente esordio fronto- temporale sinistro.



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

PARTE SECONDA

3.STUDIO SPERIMENTALE

3.1SCOPO DELLO STUDIO

La gestione clinica di un paziente con epilessia è usualmente basata sul rilievo delle crisi da parte del paziente e su quanto questi riferisce in proposito al medico di riferimento.

È tuttavia noto che percentuali di pazienti che raggiungono il 30% dei casi (46) risultano inconsapevoli dell'occorrenza delle proprie crisi epilettiche focali, pur documentata dalla valutazione video- EEG condotta in laboratorio.

Anche nella pratica clinica non è raro incontrare pazienti con epilessia focale inconsapevoli dell'occorrenza delle crisi.

Un unico studio è stato in passato mirato a valutare la consapevolezza delle crisi durante monitoraggi AEEG (25).

Allo scopo di valutare la prevalenza dell'occorrenza di scariche critiche focali e la sua relazione con la segnalazione clinica da parte del paziente, abbiamo analizzato ispettivamente una serie di registrazioni AEEG condotte su pazienti con diagnosi di Epilessia, seguiti da un singolo specialista in un centro Epilessia di III livello.

La possibile consapevolezza da parte del paziente di episodi critici epilettici focali, così determinata, è stata analizzata in relazione ad una serie di variabili cliniche ed EEG.

3.2 METODI

Il presente studio è stato condotto analizzando retrospettivamente una serie di registrazioni AEEG eseguite consecutivamente in pazienti con epilessia nota o sospette crisi epilettiche, afferenti all'attività ambulatoriale di un singolo specialista presso un Centro Epilessia di III livello, in un periodo intercorrente tra il 1° gennaio 2004 e il 31 marzo 2011.

Al momento dell'analisi, tutti i pazienti avevano una diagnosi confermata di epilessia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad AEEG eseguiti nell'ambito del routinario inquadramento diagnostico terapeutico, utilizzando apparecchiature a 16 canali.

3.2a Metodica di registrazione

Il montaggio degli elettrodi è stato effettuato utilizzando elettrodi d'argento a coppetta, fissati sullo scalpo mediante collodio o pasta conduttrice EC2.

Gli elettrodi erano posti, secondo il Sistema Internazionale 10-20, nelle posizioni Fp1-Fp2-C3-C4-T3-T4-T5-T6-O1-O2-Cz-Pz (+ G1 e

G2) e, usualmente, un canale poligrafico dedicato all'ECG (in montaggio V2 modificato con elettrodi posti sul torace); in alcuni pazienti sono stati invece effettuati montaggi personalizzati, che consentissero di esplorare più dettagliatamente le regioni temporali (applicazione di elettrodi anche in F8-F7, T6, T5); o sono stati applicati elettrodi extracerebrali per registrazioni di parametri poligrafici (EOG-EMG del muscolo miloioideo) in relazione all'opportunità di stadiazione con sicurezza, tramite la documentazione dei parametri minimi previsti, l'architettura del sonno.

Tutti i canali sono stati acquisiti con una frequenza di campionamento di 256/s.

Tutte le registrazioni sono state condotte con apparecchiatura AEEG Micromed Brain Spy immagazzinando il segnale su flash-card memory a 40/80 MB.

Le registrazioni hanno tutte avuto una durata di 24 ore, con documentazione di un intero ciclo nictemerale (comprensivo di circa 14-17 ore di veglia e 5-10 ore di sonno, prevalentemente notturno).

Prima di inviare il paziente al proprio domicilio, il personale tecnico (dopo l'applicazione degli elettrodi) verificava sul sistema di display

del laboratorio la stabilità del montaggio e l'adeguata acquisizione delle varie derivazioni EEGrafici, verificando le impedenze relative.

Veniva consegnato ad ogni paziente un foglio-diario, su cui annotare in modo dettagliato le attività svolte durante il periodo di registrazione, l'eventuale occorrenza di episodi critici o qualsiasi disturbo degno di nota, l'orario di addormentamento e di risveglio.

Ai pazienti veniva raccomandato di svolgere le consuete e regolari attività quotidiane, evitando l'esercizio fisico di rilevante entità o particolari attività come il masticamento continuo di chewing-gum.

I pazienti venivano inoltre istruiti a premere l'apposito pulsante marca-eventi sul registratore, in occasione di ogni evento clinico di rilievo, in modo da imprimere sulla registrazione EEG una nota di segnalazione e permettere in corso di refertazione un'adeguata correlazione, tra quanto segnalato clinicamente dal paziente e il corrispettivo elettrocorticale.

Al termine delle 24 ore di registrazione il tracciato così acquisito veniva depositato sul PC di lettura e analizzato ispettivamente, mediante l'unità centrale di decodificazione, ad una velocità di scorrimento compresa tra 10 e 60 volte quella reale.

La valutazione degli AEEG veniva effettuata ispettivamente da un medico neurologo esperto in EEG.

In ogni AEEG venivano identificati i periodi di veglia attiva e tranquilla, e quelli di sonno diurno e notturno.

Nell'analisi dei tracciati così raccolti è stata utilizzata la terminologia consigliata in letteratura per l'identificazione delle anomalie epilettiformi intercritiche e delle scariche epilettiche a carattere critico.

3.2b Criteri di inclusione

Sono stati inclusi nello studio i tracciati AEEG contenenti epilettiche critiche focali, con caratteristiche adeguatamente discriminabili e di durata di almeno 10 secondi.

In caso di più di un AEEG con scariche critiche focali acquisito nello stesso paziente, solo la prima registrazione in ordine temporale è stata considerata per l'analisi.

I tracciati AEEG così selezionati sono stati riesaminati da un altro specialista neurologo esperto di EEG, in condizioni di cecità riguardo alle caratteristiche cliniche del paziente, allo scopo di rivalutare:

- sede d'origine EEG e/o lateralizzazione delle scariche eventualmente rilevabili (emisfero destro, emisfero sinistro, assenza di lateralizzazione all'EEG);
- durata delle scariche;

- condizione di vigilanza del paziente al momento dell'occorrenza della scarica sulla base dell'attività EEG (veglia, sonno NREM, sonno REM).

L'eventuale consapevolezza di fenomeni critici eventualmente associati alle scariche identificate, è stata valutata sulla base della presenza, in coincidenza temporale con l'occorrenza della scarica critica, di almeno uno dei seguenti indici:

- attivazione del dispositivo marca- eventi del registratore AEEG, e/o
- segnalazione di manifestazioni cliniche accessuali sul diario clinico compilato dal paziente.

Per ogni paziente con presenza di scariche critiche focali ad AEEG, sulla base della documentazione clinica disponibile, sono state riesaminate:

- la classificazione delle crisi epilettiche abituali (54);
- la classificazione del quadro sindromico di epilessia (55);
- la valutazione della presumibile sede di origine della zona epilettogena sulla base della documentazione clinica, EEG e di neuro immagini, disponibile per il singolo paziente (56).

3.2c Analisi statistica

Per definire le variabili categoriche sono stati utilizzati i valori assoluti in percentuale, mentre le variabili continue sono state espresse come media \pm la deviazione standard; la significatività è stata valutata utilizzando il test Chi quadro, con intervallo al 95% di confidenza; sono stati considerati significativi valori di $p < 0.05\%$.

3.3 RISULTATI

Sono state analizzate 1001 registrazioni AEEG effettuate su 889 pazienti seguiti presso questo Centro per epilessia, di cui 405 maschi e 484 femmine (età media \pm SD: 40.8 ± 18.7 anni).

3.3a Rilievo globale di scariche EEG

Pattern EEG critici focali sono stati evidenziati in un totale di 66 registrazioni (6.5%) effettuate in 59 pazienti (5.8%).

Tra le registrazioni AEEG contenenti scariche critiche, in 35 occorreva una sola scarica, mentre nei rimanenti 24 AEEG occorrevano da 2 a 7 scariche.

Tra i 59 pazienti inclusi nello studio, il 62.7% aveva diagnosi di epilessia focale sintomatica remota, mentre al restante 37.2% era stata diagnosticata un'epilessia focale criptogenetica.

Le crisi che venivano riferite come abituali, erano nel 62% dei pazienti crisi parziali elementari con evoluzione in crisi parziali

complesse, mentre nel restante 38% dei pazienti venivano riferite crisi a sintomatologia complessa dall'esordio.

La presumibile zona epilettogena era localizzata nel 23.7% dei pazienti a livello frontale, nel 64.4 % temporale, nel 6.8% parietale e nel 5.1% occipitale.

La tabella I riporta le caratteristiche cliniche e demografiche dei 59 soggetti esaminati.

Tab I: CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI PAZIENTI (N=59)		
Età al momento della registrazione AEEG: m=39.6±16.8, range 8-89 anni		
Sesso: 37m / 22f		
Tipo sindromico di epilessia	E. SINT. REMOTA	62.7%
	E. CRIPTOGENICA	37.2%
Tipo di crisi abituale	PARZ. ELEM→COMPLESSA	62%
	PARZ. COMPLESSA	38%
Esordio presunto crisi	FRONTALE	23.7%
	TEMPORALE	64.4%
	PARIETALE	6.8%
	OCCIPITALE	5.1%

Come indicato nei metodi dello studio, sono state prese in considerazione 59 registrazioni AEEG (la prima o unica per ogni soggetto).

In quest'ambito complessivamente sono state rilevate 100 scariche EEG critiche focali.

Tra queste 100 scariche elettrografiche, 43 sono state oggetto di segnalazione, mentre a 57 non corrispondeva nessuna segnalazione.

La tabella II riassume le caratteristiche delle scariche critiche analizzate, in relazione alle variabili prese in considerazione.

La tabella III illustra le caratteristiche delle scariche critiche, ripartite in base all'eventuale segnalazione/ percezione, in relazione alle caratteristiche dei pazienti.

La durata complessiva delle scariche era in media di 37.9 sec \pm 49.7 (mediana 20 sec).

La durata delle scariche segnalate era in media di 29.1 sec \pm 23.3 (mediana 20 sec), mentre delle scariche non segnalate era di 43.2 sec \pm 62.6 (mediana 25 sec).

3.3b Percezione della crisi in relazione a lateralizzazione della scarica

Le scariche presentavano nel 48% dei casi un esordio e/o una prevalente espressione dell'emisfero destro, nel 46% dell'emisfero sinistro, nel 6% non mostravano una precisa lateralizzazione.

Tra le scariche segnalate il 41.8% interessava l'emisfero destro, il 51.1% l'emisfero sinistro e per il 6.1% non mostravano sicura lateralizzazione.

Tra le scariche non segnalate il 52.6% insorgevano nell'emisfero destro, il 42.1% l'emisfero sinistro; il 5.2% delle scariche non mostrava sicura lateralizzazione.

3.3c Percezione delle crisi in relazione alla condizione di vigilanza

Le scariche critiche occorreano nel 70% in veglia, nel 26 % in sonno NREM e nel 4% in sonno REM. In tutti i casi le scariche occorrenti in sonno erano associate a risveglio del paziente come documentato dal tracciato AEEG.

Tra le scariche segnalate il 26% occorreava in veglia, l'11.6% in sonno NREM mentre il restante 2.4% in sonno REM.

Delle scariche non segnalate il 57.9% si presentavano in veglia, il 36.8% in sonno NREM e per il 5.3% in sonno REM.

3.3d Percezione delle crisi in relazione a sede della zona epilettogena

L'esordio presunto delle scariche era frontale per il 19%, temporale per il 65%, parietale per il 6% ed occipitale per il restante 10%.

Per le scariche segnalate dal paziente l'esordio era 21% frontale, 48.8% temporale, 7% parietale, e per il 23.2% occipitale.

Delle scariche non segnalate, l'esordio presunto era frontale per il 17.5%, temporale per il 77.1%, parietale per il 5.3% , mentre non si è riscontrata origine nel lobo occipitale in nessuna scarica non segnalata.

Tab II: CARATTERISTICHE DELLE SCARICHE FOCALI ESAMINATE(n=100)						
			Segnalazione + (n=43)	Segnalazione - (n=57)		
Durata	Media 37.9sec. \pm 49.7		Media 29.1sec. \pm 23.3		Media 43.2sec. \pm 62.6	
	Mediana 20sec.		Mediana 20sec.		Mediana 25sec.	
Lateralizzazione	DESTRA	48%	DESTRA	41.8%	DESTRA	52.6%
	SINISTRA	46%	SINISTRA	51.1%	SINISTRA	42.1%
	INCERTA	6%	INCERTA	6.1%	INCERTA	5.2%
Condizione vigilanza	VEGLIA	70%	VEGLIA	86%	VEGLIA	57.9%
	NREM	26%	NREM	11.6%	NREM	36.8%
	REM	4%	REM	2.4%	REM	5.3%
Esordio presunto	FRONTALE	19%	FRONTALE	21%	FRONTALE	17.5%
	TEMPORALE	65%	TEMPORALE	48.8%	TEMPORALE	77.1%
	PARIETALE	6%	PARIETALE	7%	PARIETALE	5.3%
	OCCIPITALE	10%	OCCIPITALE	23.2%	OCCIPITALE	0%

3.3e Coesistenza di scariche segnalate/ non segnalate

Tra le 59 registrazioni AEEG, corrispondenti a 59 diversi soggetti, in 22 (37,3%) tutte le scariche erano segnalate, in 35 (59,3%) nessuna scarica era segnalata dal paziente, mentre in 2 (3,4%) registrazioni alcune scariche erano segnalate dal paziente altre non lo erano.

Degli AEEG con un'unica scarica (n=35):

- in 15 la scarica corrispondeva alla segnalazione clinica. Tra i pazienti corrispondenti, 10 avevano epilessia sintomatica, mentre i restanti 5 diagnosi di epilessia criptogenetica. Delle scariche segnalate, 5 avevano un esordio a livello frontale e 10 un esordio temporale;
- 20 erano gli AEEG nei quali la singola scarica rilevabile non era stata segnalata dai pazienti. Di questi, 14 avevano una epilessia sintomatica mentre i rimanenti 6 una epilessia criptogenetica. In 4 soggetti le crisi avevano un esordio frontale, in 14 un esordio temporale e in 2 un esordio a livello parietale.

Degli AEEG contenenti più di una scarica critica (2-7 scariche; n=22):

- 7 erano gli AEEG con tutte le scariche segnalate. Dei relativi pazienti, 5 pazienti avevano un'epilessia sintomatica, mentre 2 un'epilessia criptogenetica. In 2 pazienti le crisi avevano un esordio frontale, in 1 l'esordio era temporale, in 1 origine parietale e nei rimanenti 3 occipitale;
- 15 erano gli AEEG con esclusivamente scariche non segnalate dai pazienti. Di questi, 7 avevano epilessia sintomatica e 8 criptogenetica. In 3 casi le crisi avevano un presunto esordio frontale; in 12 l'esordio era temporale.

Degli AEEG con scariche incostantemente segnalate (n=2):

- un paziente aveva un'epilessia sintomatica in un caso, criptogenetica nel secondo. L'esordio delle crisi era in un caso temporale e in uno parietale.

Tab III: CARATTERISTICHE DEGLI AEEG IN RELAZIONE ALL' EVENTUALE SEGNALAZIONE DELLE SCARICHE

Tab.III: AEEG (n=59)			
	Segnalazione + (n=22)	Segnalazione - (n=35)	Segnalazione +/- (n=2)
AEEG contenenti 1scarica (n=35)	n=15	n=20	
Tipo di sindrome epilettica	SINTOMATICA 10 CRIPTOGENETICA 5	SINTOMATICA 14 CRIPTOGENETICA 6	-
Esordio presunto crisi	FRONTALI 5 TEMPORALI 10 PARIETALI - OCCIPITALI -	FRONTALI 4 TEMPORALI 14 PARIETALI 2 OCCIPITALI -	-
AEEG contenenti 2-7 scariche (n=22)	n=7	n=15	
Tipo di sindrome epilettica	SINTOMATICA 5 CRIPTOGENETICA 2	SINTOMATICA 7 CRIPTOGENETICA 8	SINTOMATICA 1 CRIPTOGENETICA 1
Esordio presunto	FRONTALI 2 TEMPORALI 1 PARIETALI 1 OCCIPITALI 3	FRONTALI 3 TEMPORALI 12 PARIETALI - OCCIPITALI -	FRONTALI - TEMPORALI 1 PARIETALI 1 OCCIPITALI -

3.3f Risultati dell'analisi statistica

La possibile percezione soggettiva dell'occorrenza di crisi (sulla base della presenza di segnalazione clinica da parte del paziente) è stata esaminata in relazione ad alcune caratteristiche cliniche ed elettrografiche:

- presumibile localizzazione della zona epilettogena;
- stato di vigilanza al momento della scarica critica;
- lateralizzazione della scarica critica;
- durata della scarica critica.

La percentuale di scariche riconosciute dal paziente era più alta nelle crisi con esordio occipitale; le scariche con esordio temporale rappresentavano la percentuale più alta delle crisi non percepite ($p < 0.05$).

Le scariche segnalate erano occorse in condizioni di veglia nella maggioranza dei casi (70%) ($p < 0.05$).

Minore probabilità di segnalazione di crisi da parte del paziente si presentava tra i soggetti che presentavano esordio della scarica critica entro l'emisfero destro, sebbene la differenza non risultasse significativa ($p > 0.05$).

La percezione soggettiva della crisi non risultava significativamente correlata con la durata della scarica ($p>0.05$). (Fig.12)

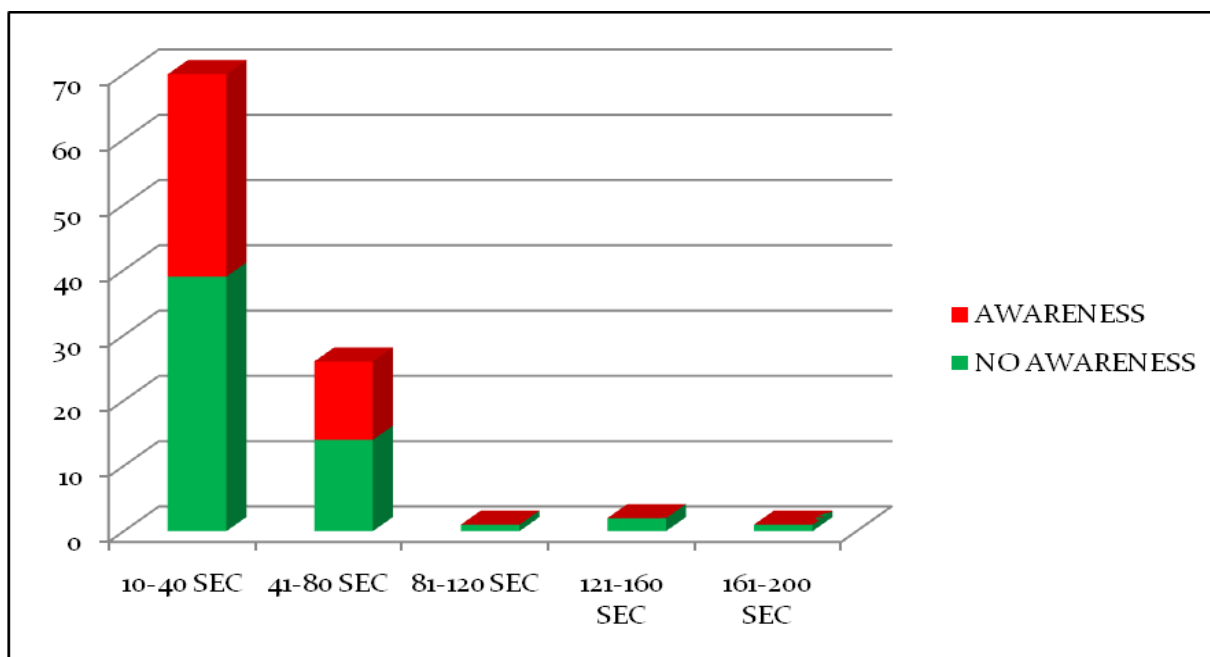


Fig.12: durata scarica e percezione soggettiva.

3.4 DISCUSSIONE

In questa casistica di AEEG acquisiti in pazienti con diagnosi di epilessia, alla presentazione o nel decorso della malattia, la percentuale di registrazioni con rilievo di scariche EEG critiche epilettiche focali risulta analoga a quella riportata da precedenti segnalazioni in letteratura (25).

Questo rilievo può suggerire che la tipologia di richiesta clinica di monitoraggio EEG dinamico della durata di 24 ore è uniforme entro i centri specializzati per l'epilessia.

Le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio rispecchiano sostanzialmente i dati epidemiologici disponibili relativi alla presunta sede della zona epilettogena (usualmente a livello temporale nelle percentuali più elevate, nelle casistiche di soggetti con epilessia focale comunemente studiate).

Questa casistica, conferma quanto affermato da uno studio analogo condotto in passato (25), l'elevata probabilità che le scariche critiche focali rilevabili sul tracciato non corrispondano a segnalazione clinica da parte del paziente.

Nei rilievi di questo studio, la durata della scarica critica non appare condizionare in modo significativo la percezione da parte del paziente di sintomi critici.

A differenza di quanto segnalato in precedenza in letteratura (25-46-53), i dati AEEG di questo studio indicano una minore probabilità di percezione/ segnalazione delle scariche critiche quando queste hanno esordio o prevalente espressione a carico dell'emisfero destro, quantunque il rilievo non raggiunga la significatività statistica.

Questo dato, potrebbe mostrare implicazioni riguardo al ruolo della dominanza emisferica per il linguaggio e la manualità (dell'emisfero sinistro nella maggioranza dei soggetti destrimani) e per alcune

funzioni attentive (emisfero destro) nelle manifestazioni disfunzionali legate alle crisi in termini di conservazione della consapevolezza.

Vi è da sottolineare comunque che riguardo alla possibile correlazione della consapevolezza delle crisi con la lateralità della scarica i dati in letteratura sono discordanti.

La predominanza di scariche critiche di presumibile esordio temporale tra quelle mancanti di segnalazione clinica, suggerisce che le crisi ad esordio nel lobo temporale comportino un'alterazione più marcata dello stato di contatto con l'ambiente, o comunque tale da inibirne la percezione nel corso o dopo l'episodio critico.

È noto (ILAE 1981) che le crisi di origine frontale o temporale comportano manifestazioni di alterazione del contatto, nel periodo critico e post- critico, differenziate; questo aspetto potrebbe rivestire un possibile ruolo riguardo alla percezione soggettiva dell'occorrenza della crisi.

Si è documentato come scariche critiche focali occorrenti in sonno vengano percepite come fenomeni critici, anche quando (come nella casistica studiata) comportavano sistematicamente *arousal* , in minor misura rispetto alle scariche occorrenti durante la veglia.

Questo rilievo sottolinea uno dei ruoli preminenti di AEEG indicati in letteratura, vale a dire il rilievo di crisi potenzialmente misconosciute:

il sonno notturno rappresenta tra l'altro una circostanza che evade più facilmente l'osservazione, da parte di possibile testimoni, di eventuale occorrenza di crisi epilettiche focali.

3.5 CONCLUSIONI

Questi dati suggeriscono che la possibile inconsapevolezza da parte del paziente delle proprie crisi focali è verosimilmente un'evenienza frequente, che dovrebbe essere presa in considerazione nella gestione clinica dei pazienti con epilessia.

La condizione di vigilanza al momento dell'insorgenza della scarica e la presunta sede di esordio e la lateralizzazione della scarica critica sembrano influenzare la probabilità di percezione da parte del paziente di manifestazioni cliniche associate.

Scariche critiche a maggiore espressione EEG a carico dell'emisfero destro sembrano essere correlate in questa valutazione, anche se in modo non statisticamente significativo, ad una maggiore probabilità di inconsapevolezza della crisi.

L'AEEG appare uno strumento adeguato alla ricerca e allo studio di crisi potenzialmente misconosciute nei pazienti con epilessia.

4.BIBLIOGRAFIA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. 1997; <http://show.cee.hw.ac.uk/sign/home.htm>.
2. Istituto Superiore di Sanità (ISS), Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali (ASSR), Centro per la Valutazione dell'Efficacia e dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS). Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale Metodologico. Editore Zadig 2002 <http://www.pnlg.it>.
3. Velis D., Plouin P., Gotman J., Lopes da Silva F. and the members of the ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology, Recommendations Regarding the Requirements and Applications for Long Term Recordings in Epilepsy; *Epilepsia* 2007,48(2), 379-384
4. American Electroencephalographic Society. Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol.* Jan 1994;11(1):88-110.
5. Ebersole JS, Leroy RF. A direct comparison of ambulatory cassette and intensive inpatients EEG monitoring in detecting interictal abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53:21

6. Marson GB, McKinnon JB. A miniature tape recorder for many applications. *Control Instrumentation*. 1972;4:46-47.
7. Ebersole JS, Leroy RF. An evaluation of ambulatory, cassette EEG monitoring: Detection of interictal abnormalities. *Neurology*. Jan 1983;33(1):8-18.
8. Liporace J, Tatum WO, Morris GL et al. Clinical utility of sleep deprived versus computer-assisted 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study. *Epilepsy Res* 1998;32:357.
9. Holter NJ. New method for heart studies. *Science* 1961;134:1214.
10. Ives JR; 4-channel 24 hour cassette recorder for long-term EEG monitoring of ambulatory patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Jul 1975;39(1):88-92
11. Ebersole JS, Leroy RF. Evaluation of ambulatory cassette EEG monitoring III. Diagnostic accuracy compared to intensive inpatient EEG monitoring. *Neurology* 1983;33:853
12. Bridgers S. L., Ebersole J. S; The clinical utility of ambulatory cassette EEG; *Neurology* 1985, 35, 166-173.
13. Bridgers SL, Ebersole JS. Ambulatory cassette EEG in clinical practice. *Neurology*. Dec 1985;35(12):1767-1768.

14. Ebersole J.S.; Outpatient Monitoring: Ambulatory cassette Recording; *Clinical Neurophysiology of Epilepsy EEG Handbook series*, 1990, Vol.41
15. Ives JR, Woods JF. A study of 100 patients with focal epilepsy using a 4-channel ambulatory cassette recorder. In: Scott FD, Raftery EB, Goulding L, eds. *ISAM 1979: Proceedings of the Third International Symposium of Ambulatory Monito*. 1980;383-392.
16. Ives JR. A completely ambulatory 16-channel cassette recording system. In: Stefan H, Burr W, eds. *Mobile Long-Term EEG Monitoring: Proceedings of the MLE Symposium*. New York: Fischer; 1982:205-217
17. Leroy RF, Ebersole JS. An evaluation of ambulatory, cassette EEG monitoring: I. Montage design. *Neurology*. Jan 1983;33(1):1-7.
18. Morris GL, Galezowska J, Leroy R, North R. The results of computer-assisted ambulatory 16-channels EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;91:229.
19. In: Ebersole JS, ed. *Ambulatory EEG monitoring*. New York, Raven Press, 1988; p 97.
20. Ebersole JS. Ambulatory electroencephalographic monitoring. In: Aminoff MJ, ed. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. 5th ed. Elsevier, 2005; pp 151-161.

21. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E. Ambulatory EEG monitoring. *J Clin Neurophysiol*. Mar 1999;16(2):111-115.
22. Morris GL. The clinical utility of computer-assisted ambulatory 16 channel EEG. *J Med Eng Technol*. Mar-Apr 1997;21(2):47-52.
23. Chang BS, Schachter SC, Schomer DL. Atlas of ambulatory EEG. Elsevier Academic Press, 2005
24. Gotman J. Automated analysis of ambulatory EEG recordings.
25. Tatum W.O., Winters L., Gieron M., Passaro E.A., Benbadis S., Ferreira J., Liporace J. ; Outpatient seizure identification: result of 502 patient using Computer – Assisted Ambulatory EEG; *J Clin Neurophysiol*, 2001,18 (1); 14-19.
26. Gotman J. Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Nov 1982;54(5):530-540.
27. Gotman J. Automatic seizure detection: improvements and evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Oct 1990;76(4):317-324.
28. Koffler DJ, Gotman J. Automatic detection of spike-and-wave bursts in ambulatory EEG recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Aug 1985;61(2):165-180
29. Worrell G. A., Lagerlund T. D., Buchhalter J. R.; Role and Limitations of Routine and Ambulatory Scalp

Electroencephalography in Diagnosing and managing Seizures;
Mayo Clin Proc. 2002, 77, 991-998.

30. Gonzalez de la Aleja J., Saiz Diaz R.A., Martin Garcia H, Juntas R., Perez-Martinez D., de la Pena P.; El Papel diagnostic del Holter Electroencefalograma Ambulatorio: experiencia y resultados en 264 registros; *Neurologia* 2008, 23(9); 583-586.

31. Schomer DL. Ambulatory EEG telemetry: how good is it? *J Clin Neurophysiol* 2006;23:294-305.

32. Keilson MJ, Hauser WA, Magrill JP. Ambulatory cassette EEG in absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* Sep-Oct 1987;3(5):273-276.

33. Olson D.M.; Success of Ambulatory EEG in Children; *J Clin Neurophysiol* , 2001,18(2); 158-161.

34. Foley CM, Legido A, Miles DK, et al. Long-term computer-assisted outpatient electroencephalogram monitoring in children and adolescents. *J Child Neurol.* Jan 2000;15(1):49-55.

35. D'Alessandro M, Vachtsevanos G, Esteller R, et al. A multi-feature and multi-channel univariate selection process for seizure prediction. *Clin Neurophysiol.* Mar 2005;116(3):506-516.

36. Jerger KK, Netoff TI, Francis JT, et al. Early seizure detection. *J Clin Neurophysiol.* May 2001;18(3):259-268.

37. Le Van Quyen M. Anticipating epileptic seizures: from mathematics to clinical applications. *C R Biol.* Feb 2005;328(2):187-198.
38. Le Van Quyen M, Martinerie J, Navarro V, et al. Characterizing neurodynamic changes before seizures. *J Clin Neurophysiol.* May 2001;18(3):191-208.
39. Litt B, Lehnertz K. Seizure prediction and the pre-seizure period. *Curr Opin Neurol.* Apr 2002;15(2):173-177.
40. de Feo MR, Mecarelli O, Ricci G, Rina MF. The utility of ambulatory EEG monitoring in typical absence seizures. *Brain Dev.* 1991 Jul;13(4):223-7.
41. S. Pro, E. Vicenzini, P. Pulitano, P. Li Voti, A. Zarabla, F. Randi, O. Mecarelli, Effects of levetiracetam on generalized discharges monitored with ambulatory EEG in epileptic patients. *Seizures* 2009 18(2) 133-138
42. Kellaway P, Frost J, Crawley J. Time modulation of spike and wave activity in generalized epilepsy. *Annal Neurol* 1980,8, 491-500.
43. Fry JM, DiPhillipo MA, Curran K et al. Full polysomnography in the home. *Sleep* 1998;21:635-642.
44. Gotman J. Automatic detection of seizures and spikes. *J Clin Neurophysiol.* Mar 1999;16(2):130-140.

45. Alper K. Nonepileptic seizures. *Neurol Clin.* Feb 1994;12(1):153-173.
46. Blum DE, Eskola J, Bortz JJ. Patient awareness of seizures. *Neurology.* Jul 1996;47(1):260-264.
47. Gates JR, Mercer K. Nonepileptic events. *Semin Neurol.* Jun 1995;15(2):167-174.
48. Gulick TA, Spinks IP, King DW. Pseudoseizures: ictal phenomena. *Neurology.* Jan 1982;32(1):24-30.
49. Gumnit RJ. Psychogenic seizures. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1993:692-695
50. Kanner AM, Morris HH, Luders H. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. *Neurology.* Sep 1990;40(9):1404-1407.
51. Nousiainen U, Mervaala E., Ylinen A., M. Uusitupa, Riekkinen P, The importance of the Electrocardiogram in Ambulatory Electroencephalography Recordings; *Arch Neurol*, Vol 46, Nov 1989;1171-1174.
52. Lai CW, Ziegler DK. Syncope problem solved by continuous ambulatory simultaneous EEG/ECG recording. *Neurology.* Sep 1981;31(9):1152-1154.

53. F. Kerling, S. Mueller, E. Pauli, H. Stefan When do patient forget their seizures? An electroclinical study. *Epilepsy and Behavior*. 9 (2006) 281-285.

54. ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.

55. ILAE Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

56. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The Epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Diord*. 2006;2: S1-9.