



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il trattamento dei pazienti adulti affetti da epilessia nella Regione Siciliana

Luglio 2026

SIGLE E ACRONIMI

EEG	Elettroencefalogramma
MMG	Medico di Medicina Generale
LTM-VEEG	Long-term monitoring
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PcE	Persona con epilessia
PS	Pronto Soccorso
PSG	Polisonnografia
RM	Risonanza magnetica nucleare
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSR	Stimolazione Somatosensoriale Ripetitiva
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TC	Tomografia Computerizzata
UTI	Unità di Terapia Intensiva
VEEG	Video-elettroencefalografia

INDICE

1. INTRODUZIONE: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI	4
1.1 DEFINIZIONI	5
1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	5
1.3 PROGNOSI E COMORBIDITÀ	6
2. OBIETTIVI DEL DOCUMENTO	7
3. AMBITO DI APPLICAZIONE DEL DOCUMENTO	8
4. IL GRUPPO DI LAVORO	9
5. ANALISI DEL CONTESTO DELLA RETE SECONDO LA METODOLOGIA SWOT	10
6. IL PDTA	11
6.1 ACCESSO	11
6.2 DIAGNOSI	13
6.3 TERAPIA FARMACOLOGICA	15
6.4 TERAPIA CHIRURGICA	17
6.5 TERAPIE ALTERNATIVE	20
STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO	20
6.6 FOLLOW UP E PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE	21
7. PERCORSI DEDICATI	23
7.1 PERCORSO DONNA IN ETÀ FERTILE	23
7.2 EPILESSIA NELLE PERSONE CON DISABILITÀ INTELLETTIVA	24
7.3 EPILESSIA DI DIFFICILE DEFINIZIONE DIAGNOSTICA	24
8. LA RETE REGIONALE PER L'EPILESSIA: REQUISITI MINIMI DEI CENTRI	24
8.1 ELETTROFISIOLOGIA	24
8.2 NEURORADIOLOGIA	25
8.3 SETTING ASSISTENZIALI E POSTI LETTO	25
8.4 REQUISITI ORGANIZZATIVI TRASVERSALI	25
9. FLOWCHART PERCORSO EPILESSIA	26

1. INTRODUZIONE: DATI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI

L'epilessia è una malattia neurologica cronica che colpisce circa 50 milioni di persone nel mondo, rappresentando una delle patologie neurologiche più diffuse a livello globale (Feigin et al., 2025). Le crisi epilettiche possono presentarsi con manifestazioni cliniche estremamente eterogenee: si va da episodi di breve durata, caratterizzati da alterazioni transitorie dello stato di coscienza o da movimenti involontari di singole parti del corpo, fino a crisi più prolungate con perdita completa di coscienza e convulsioni tonico-cloniche generalizzate. Tali eventi hanno un impatto rilevante sulla qualità della vita delle persone con epilessia (PcE), interferendo con la sfera sociale, lavorativa e psicologica (Strzelczyk et al., 2023).

L'eziologia dell'epilessia è multifattoriale e può comprendere alterazioni strutturali cerebrali congenite (come le malformazioni corticali), presenza di varianti genetiche patogenetiche o di una predisposizione genetica familiare, traumi cranici, malattie cerebrovascolari, infezioni del sistema nervoso centrale, neoplasie cerebrali, patologie autoimmuni o neurodegenerative. In una quota significativa di casi, tuttavia, la causa rimane non identificata (Balestrini et al., 2021). Oltre alla dimensione clinica, l'epilessia rappresenta anche un problema di rilievo sociale, spesso associato a stigma, isolamento, discriminazione lavorativa e difficoltà di inserimento scolastico (Strzelczyk et al., 2023).

Nonostante i progressi raggiunti negli ultimi decenni nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nelle possibilità terapeutiche, la gestione ottimale dell'epilessia continua a rappresentare una sfida. Circa il 30% delle persone con epilessia non risponde ai trattamenti farmacologici convenzionali, richiedendo strategie terapeutiche alternative come la chirurgia dell'epilessia, le tecniche di neuromodulazione o approcci non farmacologici (ad esempio la dieta chetogenica o interventi di tipo psicologico e riabilitativo) (Chen et al., 2018; Kwan et al., 2010).

Il presente documento intende fornire una sintesi aggiornata sugli sviluppi nella diagnosi, nella gestione clinica e nel trattamento dell'epilessia, ponendo particolare attenzione alle terapie personalizzate e agli approcci multidisciplinari, con l'obiettivo di migliorare gli esiti clinici e la qualità di vita delle PcE.

L'epilessia rappresenta una delle patologie neurologiche più comuni a livello mondiale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, contribuisce per circa lo 0,5% al carico globale delle malattie croniche. Nei Paesi a più alto reddito, la prevalenza varia tra 2,7 e 17,6 casi per 1.000 abitanti, mentre l'incidenza oscilla tra 16 e 111 nuovi casi per 100.000 persone/anno, a seconda dei criteri diagnostici e della popolazione considerata (Feigin et al., 2025).

Una delle complicanze più gravi è lo stato epilettico, definito come una crisi epilettica che persiste oltre i cinque minuti o una successione di crisi senza recupero della coscienza tra un episodio e l'altro. Si tratta di una emergenza neurologica con un'incidenza stimata tra 14 e 18 casi per 100.000 abitanti e una mortalità fino al 20%.

In Italia, la prevalenza dell'epilessia è stimata in 7,9 casi ogni 1.000 abitanti (IC 95%: 7,8–8,1), con una lieve differenza tra i sessi (8,1 nei maschi vs. 7,7 nelle femmine) (Giussani et al., 2014). In base alle stime ISTAT 2024, si calcola che oltre 500.000 persone, pari a circa l'1% della popolazione nazionale, convivano con la malattia (ISTAT, 2024). L'incidenza annuale è pari a 33,5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti, con differenze non significative tra uomini e donne (31,5 vs. 35,5), corrispondenti a circa 20.000 nuovi casi ogni anno.

In Sicilia, la disponibilità di dati epidemiologici aggiornati è molto limitata. Gli studi esistenti risalgono a oltre vent'anni fa e sono stati condotti su campioni locali ristretti, fornendo quindi un quadro parziale e datato della diffusione della patologia (Gallitto et al., 2005; Rocca et al., 2001). In assenza di un registro regionale dell'epilessia, le stime si basano su proiezioni nazionali e su dati epidemiologici del Sud Italia, secondo i quali la prevalenza si attesta intorno a 8,4 casi ogni 1.000 abitanti — leggermente superiore alla media italiana — e l'incidenza annuale è pari a circa 35,6 nuovi casi ogni 100.000 abitanti. Applicando questi valori alla

popolazione siciliana, si può ipotizzare la presenza di oltre 40.000 persone con epilessia e di circa 1.800–2.000 nuovi casi ogni anno.

1.1 DEFINIZIONI

Una crisi epilettica è un evento clinico acuto determinato da una scarica anomala, eccessiva o sincrona di neuroni nella corteccia cerebrale. Si manifesta con segni e sintomi transitori che possono includere alterazioni della coscienza, movimenti involontari, disturbi sensoriali, autonomici o comportamentali, a seconda dell'area cerebrale coinvolta. Le crisi epilettiche possono essere focali, quando originano da una specifica regione del cervello, o generalizzate, quando coinvolgono fin dall'esordio entrambi gli emisferi cerebrali (Beniczky et al., 2025).

Secondo la Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) (Fisher et al., 2014), l'epilessia è una malattia del cervello caratterizzata da una tendenza persistente a generare crisi epilettiche, con conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali. La diagnosi può essere posta quando si verifica una delle seguenti condizioni:

1. Almeno due crisi epilettiche non provocate (o riflesse) separate da un intervallo superiore alle 24 ore;
2. Una singola crisi non provocata (o riflessa) accompagnata da un rischio di recidiva simile a quello osservato dopo due crisi non provocate, stimato pari o superiore al 60% nei successivi dieci anni;
3. Identificazione di una sindrome epilettica specifica, definita da caratteristiche cliniche e prognostiche ben riconosciute.

La prima crisi epilettica rappresenta l'evento inaugurale di questo tipo nella vita di un individuo, in assenza di una diagnosi pregressa di epilessia. Può manifestarsi con differenti modalità — da crisi tonico-cloniche generalizzate a episodi focali, spesso di più difficile riconoscimento clinico. Dopo un primo episodio, è necessario un iter diagnostico accurato per individuare la causa sottostante, distinguere le crisi epilettiche da altri eventi parossistici (come sincopi, disturbi del movimento o attacchi psicogeni) e definire un piano di follow-up appropriato. Una diagnosi tempestiva e accurata è cruciale, poiché consente di ridurre il rischio di recidiva e di ottimizzare la gestione terapeutica. Tuttavia, la diagnosi di epilessia rimane complessa anche per personale esperto: in letteratura sono riportati tassi di errore diagnostico del 20–30%, persino in centri di terzo livello, e casi di ritardo diagnostico fino al 40% (Kubota et al., *Seizure* 2023; Alessi et al., *Epilepsia* 2021).

1.2 EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Le cause dell'epilessia variano in funzione dell'età, del contesto socio-sanitario e delle caratteristiche della popolazione studiata. In età infantile e adolescenziale, prevalgono le forme genetiche o strutturali congenite, spesso associate a danni cerebrali pre- o perinatali. Nell'adulto e nell'anziano, l'epilessia è più frequentemente secondaria a condizioni acquisite, quali traumi cranici, malattie cerebrovascolari, tumori cerebrali, encefaliti e malattie neurodegenerative (come la malattia di Alzheimer o le malattie cerebrovascolari croniche). In una quota di casi, la patologia resta a eziologia sconosciuta nonostante un approfondito iter diagnostico.

Il rischio di mortalità nelle persone con epilessia è da due a tre volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale rischio aumenta nei casi farmacoresistenti e nelle epilessie correlate a lesioni strutturali cerebrali. Anche nelle forme idiopatiche o genetiche, prive di lesioni visibili, il tasso di mortalità standardizzato (SMR) rimane superiore rispetto ai controlli (stimato intorno a 1,6).

Le principali cause di morte correlate all'epilessia comprendono traumi cranici dovuti a cadute durante le crisi, infezioni polmonari, suicidio, e le stesse crisi epilettiche, che possono degenerare in stato epilettico. Quest'ultimo, definito come una crisi persistente oltre 5 minuti o una serie di crisi senza recupero della coscienza tra un episodio e l'altro, rappresenta una condizione di emergenza con un tasso di mortalità fino al 20%.

Un evento di particolare gravità è la morte improvvisa e inaspettata in epilessia (SUDEP – Sudden Unexpected Death in Epilepsy), che si osserva con maggiore frequenza nei pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate ricorrenti. I meccanismi fisiopatologici ipotizzati comprendono depressione respiratoria post-critica, aritmie cardiache e disfunzioni autonome indotte dalle crisi. L'incidenza stimata della SUDEP è di circa 1 caso ogni 1.000 persone con epilessia all'anno, mentre nei bambini è inferiore (1 su 5.000).

1.3 PROGNOSI E COMORBIDITÀ

La prognosi dell'epilessia varia in base alla causa e alla sindrome di appartenenza. Circa il 70% delle persone con epilessia ottiene un controllo completo delle crisi con la terapia farmacologica. Nel restante 30%, nonostante l'utilizzo di due o più farmaci appropriati e ben tollerati, le crisi persistono: in questi casi si parla di epilessia farmaco-resistente. Oltre alla frequenza delle crisi, la qualità di vita delle PcE è influenzata dalla presenza di comorbidità neuropsichiatriche — in particolare depressione, ansia, disturbi del sonno, deficit cognitivi, disturbi psicotici e alterazioni dell'umore — che richiedono una gestione integrata e multidisciplinare.

2. OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Attraverso la redazione e l'applicazione del PDTA per la gestione delle persone con epilessia in età adulta, si intende istituire un modello di presa in carico completo, uniforme e integrato delle persone con epilessia (PcE) su tutto il territorio regionale.

Il presente documento rappresenta una proposta operativa di rete clinico-assistenziale per la gestione dell'epilessia in età adulta, in linea con gli indirizzi nazionali e con le raccomandazioni del Libro Bianco LICE 2024, che sollecita le Regioni prive di un percorso formalizzato — tra cui la Sicilia — ad attivare un modello strutturato di governance, monitoraggio e continuità assistenziale.

Le linee di indirizzo contenute nel PDTA sono il risultato del lavoro congiunto di un gruppo multidisciplinare di esperti regionali, rappresentativi dei diversi livelli di complessità assistenziale: neurologi, genetisti, neurochirurghi e referenti delle associazioni pazienti.

Il gruppo ha operato nell'ambito del programma ECM "Modello di Governance del Paziente con Epilessia in Regione Sicilia", con il supporto tecnico-organizzativo del Coordinamento Scientifico LICE Sicilia, al fine di definire un documento adattato alla realtà territoriale e alle risorse del Servizio Sanitario Regionale (SSR).

Il PDTA si fonda sulle Linee Guida internazionali (NICE, ILAE) e sulle esperienze consolidate di altre Regioni italiane (Lazio, Emilia-Romagna, Lombardia, Sardegna), ma ne declina i principi in chiave regionale, tenendo conto delle criticità strutturali e organizzative della Sicilia, come la distribuzione geografica disomogenea dei centri specialistici, la carenza di personale dedicato, l'assenza di posti letto specifici per l'epilessia, la fuga sanitaria verso altre regioni e la mancanza di un registro epidemiologico aggiornato.

Il documento si rivolge a tutti i professionisti del SSR coinvolti nella diagnosi, cura e follow-up delle PcE (neurologi ospedalieri e territoriali, medici di medicina generale, infermieri, farmacisti, psicologi e tecnici di neurofisiopatologia) promuovendo una collaborazione orizzontale e verticale tra ospedale, territorio e strutture di alta specialità.

In linea con le raccomandazioni NICE, le indicazioni del PDTA non hanno carattere prescrittivo vincolante, ma rappresentano standard di riferimento flessibili, da adattare alle specificità dei singoli contesti locali, nel rispetto delle scelte cliniche del professionista e delle preferenze della PcE.

L'obiettivo generale del Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale per l'Epilessia dell'Adulto è quello di aumentare l'appropriatezza, la tempestività e la continuità delle cure, migliorando la qualità di vita delle PcE attraverso la definizione di percorsi condivisi, misurabili e valutabili.

Obiettivi specifici del PDTA Sicilia

- Uniformare il percorso clinico e assistenziale per l'epilessia su tutto il territorio regionale, superando le attuali differenze organizzative tra le diverse province.
- Garantire un approccio coordinato e multidisciplinare, che integri specialisti ospedalieri, neurologi territoriali e medici di medicina generale.
- Ottimizzare l'uso delle risorse professionali e tecnologiche disponibili, migliorando l'efficienza e l'accessibilità delle prestazioni neurologiche.
- Definire criteri di priorità e di appropriatezza per le prestazioni diagnostiche e terapeutiche, assicurando equità di accesso e uniformità di trattamento.
- Promuovere la creazione di un Registro Regionale dell'Epilessia, strumento essenziale per la raccolta dei dati epidemiologici, la valutazione degli esiti clinici e il monitoraggio della qualità dei servizi erogati.
- Monitorare la qualità e l'efficacia delle cure, mediante la definizione e la misurazione di indicatori di processo e di esito condivisi tra i centri della rete.
- Favorire la comunicazione bidirezionale tra pazienti, familiari e professionisti sanitari, potenziando l'informazione e la consapevolezza sulle crisi epilettiche e sulla gestione quotidiana della patologia.

- Promuovere la formazione continua del personale sanitario, con programmi ECM dedicati alla diagnosi differenziale, alla gestione farmacologica, alle terapie avanzate e agli aspetti psicosociali dell'epilessia.
- Sostenere il ruolo attivo delle associazioni di pazienti nella co-progettazione dei percorsi e nella riduzione dello stigma, favorendo l'*empowerment* e la partecipazione informata delle PcE.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE DEL DOCUMENTO

Il percorso si applica a tutte le persone con sospetto o diagnosi di Epilessia in età adulta classificata come epilessia focale (crisi focali e secondariamente generalizzate), generalizzata, farmacoresistente o rara e complessa che si rivolgono alle strutture ambulatoriali, diagnostiche e di degenza presso la Regione Sicilia.

Le linee di indirizzo descritte nel presente documento si applicano alle specialistiche ospedaliere e territoriali che insistono sul territorio regionale che erogano le prestazioni di diagnosi e cura nei seguenti setting:

- Ambulatoriale
- Day Hospital/Day Service
- Ricovero ordinario

Le linee di indirizzo clinico e organizzativo descritte devono ritenersi suscettibili di aggiornamento e revisione alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento delle patologie descritte, ovvero di sopravvenute indicazioni normative circa gli aspetti organizzativi e di funzionamento tra livelli assistenziali differenti.

4. IL GRUPPO DI LAVORO

Nome e Cognome	Ruolo
Salvatore Cottone	Direttore U.O.C. di Neurologia con Stroke Unit A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo
Maurizio Elia	Prof. Associato di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Enna «Kore», Enna; Direttore dell'U.O.C. di Neurologia e Neurofisiopatologia, per l'Età Evolutiva, IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina (EN)
Angelo Labate	Professore Ordinario di Neurologia presso l'Università degli Studi di Palermo, Direttore della UOC di Neurologia del Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Consigliere Nazionale della SIN
Mario Zappia	Professore Ordinario di Neurologia, Responsabile Clinica Neurologica – Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Università di Catania
Carlo Alberto Mariani	Medico Neurologo specialista ambulatoriale interno (SAI) – ASP di Palermo
Loredana Oliveri	Docente di Tecniche di Registrazione EMG – Università degli Studi di Messina
Corrado Romano	Professore Associato di Genetica Medica – Università di Catania
Francesco Tomaiuolo	Professore Ordinario di Psicobiologia e Neuropsicologia Clinica – Università degli Studi di Messina
Andrea Tomasini	Vicepresidente – Associazione Italiana Epilessia
Leila Zummo	Medico Dirigente U.O. di Neurologia con Stroke Unit – ARNAS Civico di Cristina Benfratelli, Palermo
Giuseppe Barbagallo	Direttore U.O.C. Neurochirurgia Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G.Rodolico - San Marco" - Catania

5. ANALISI DEL CONTESTO DELLA RETE SECONDO LA METODOLOGIA SWOT

PUNTI DI FORZA	PUNTI DI DEBOLEZZA
• Costituzione di un Gruppo di Lavoro clinico multidisciplinare fortemente motivato, con l'obiettivo condiviso di strutturare una Rete regionale per l'epilessia. • Presenza di competenze eterogenee all'interno del gruppo di lavoro (neurologi, genetisti, psicologi, specialisti territoriali, rappresentanti delle associazioni di pazienti). • Disponibilità al confronto e alla cooperazione tra medici di medicina generale (MMG), specialisti territoriali e specialisti ospedalieri. • Presenza in alcune strutture di ambulatori dedicati alle gravidanze a rischio nelle donne con epilessia.	• Carenza di centri dedicati per l'epilessia in Sicilia, con risorse cliniche e tecnologiche insufficienti rispetto al fabbisogno epidemiologico. • Assenza di dati epidemiologici aggiornati e omogenei, che impedisce una stima accurata della prevalenza e incidenza delle persone con PcE in Sicilia. • Mancanza di una rete clinico-assistenziale strutturata, con limitata condivisione dei dati clinici e gestionali tra i diversi livelli di assistenza. • Assenza del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) operativo e condiviso, che limita la tracciabilità e la continuità dei percorsi assistenziali. • Assenza di ambulatori territoriali specifici per l'epilessia, che riduce l'accessibilità alla diagnosi e al follow-up. • Limitata attività di sensibilizzazione e informazione sull'epilessia rivolta alla popolazione generale e ai professionisti sanitari. • Insufficienza di posti letto dedicati nei reparti neurologici e nei centri specialistici per il monitoraggio diagnostico e terapeutico dei pazienti con epilessia complessa.
OPPORTUNITA'	RISCHI
• Integrazione e condivisione di risorse specialistiche tra ospedale e territorio, per garantire prossimità, equità di accesso e continuità assistenziale. • Mappatura e valorizzazione delle risorse esistenti (centri, specialisti, strumentazioni), per ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici. • Attivazione di ambulatori territoriali dedicati all'epilessia, per facilitare la presa in carico precoce e la gestione continuativa. • Sviluppo di campagne di sensibilizzazione per la riduzione dello stigma e la promozione della consapevolezza pubblica. • Implementazione della telemedicina e degli strumenti digitali (monitoraggio remoto, VEEG domiciliare) per migliorare il follow-up e la comunicazione tra centri.	• Incremento della domanda assistenziale senza un corrispondente potenziamento delle risorse professionali, strutturali e tecnologiche. • Migrazione sanitaria verso altre regioni in assenza di un percorso strutturato e riconosciuto a livello regionale. • Disomogeneità nella gestione e nel follow-up delle PcE in mancanza di figure specialistiche (neuropsicologo, tecnico di neurofisiopatologia, epilettologo di riferimento). • Inattività dei centri di neurochirurgia che limita l'accesso a terapie avanzate nei casi farmacoresistenti.

• Introduzione e valorizzazione di figure professionali dedicate, come il tecnico di neurofisiopatologia e il neuropsicologo, anche nei contesti territoriali. • Implementazione del FSE per garantire la tracciabilità dei percorsi assistenziali e l'integrazione tra livelli di cura.	
---	--

I principi generali illustrati in questo documento costituiscono un punto di riferimento per tutte le strutture sanitarie della Regione. Essi sono il risultato di un'approfondita analisi del contesto regionale condotta attraverso la metodologia SWOT - strumento di pianificazione strategica che analizza punti di forza (*strength*), debolezza (*weakness*), opportunità (*opportunities*) e minacce (*threats*) del sistema di riferimento - e dovranno essere successivamente adattati, in fase di approvazione, alle specificità delle diverse realtà territoriali

6. IL PDTA

L'istituzione di un PDTA per l'Epilessia nell'adulto rappresenta uno strumento di governance clinico-organizzativa finalizzato a garantire un'assistenza appropriata, continuativa e omogenea alle PcE.

Tale modello consente di migliorare la qualità e la tempestività delle cure, di ottimizzare l'allocazione delle risorse a disposizione degli enti responsabili della programmazione sanitaria e di offrire ai professionisti un quadro operativo chiaro, basato su percorsi condivisi e aggiornati alle più recenti evidenze scientifiche e linee guida. L'accesso alle prestazioni specialistiche avviene in coerenza con le normative nazionali e regionali vigenti, secondo principi di priorità clinica, equità di trattamento e appropriatezza nell'erogazione dei servizi sanitari.

Il percorso diagnostico-terapeutico si applica alla popolazione adulta e si articola in macro-fasi integrate che comprendono l'accesso, la diagnosi, la presa in carico, il trattamento e il follow-up, con l'obiettivo di garantire continuità assistenziale e coordinamento tra ospedale e territorio.

6.1 ACCESSO

Il presente percorso è rivolto alle persone di età superiore ai 18 anni che presentano i primi eventi clinici sospetti per crisi epilettica. Il percorso viene presentato suddividendo l'approccio dopo la prima crisi nei due scenari più comuni nella pratica clinica: in occasione della sua manifestazione (critica-post critica) o all'atto del suo riferimento (crisi riferita). Nel primo scenario, in caso di evento sospetto per prima crisi epilettica l'accesso avviene tramite Pronto Soccorso (PS). Nel secondo scenario, il MMG richiede una visita neurologica con impegnativa del SSN presso l'ambulatorio neurologico del territorio o da un neurologo ospedaliero

Criteri di ingresso:

- Paziente con sintomatologia suggestiva di crisi epilettica in gestione territoriale (crisi riferita)
In questo caso, il paziente ha avuto una sospetta prima crisi epilettica con un recupero totale. Il MMG/territorio richiede una visita neurologica ambulatoriale (priorità B) presso la struttura neurologica territorialmente più vicina. Il neurologo, dopo prima valutazione ambulatoriale, prescrive EEG e gli esami neuroradiologici ed ematochimici appropriati in relazione al sospetto diagnostico
- Paziente con prima crisi epilettica in fase acuta in PS (critica-postcritica)
Questa categoria comprende tre possibili modalità di presentazione:
 1. pazienti con crisi epilettica in atto,
 2. pazienti che hanno avuto una o più crisi nelle ore immediatamente precedenti e presentano alterazioni dello stato di coscienza al momento della valutazione,
 3. pazienti che giungono in uno stato epilettico

In questa circostanza, il paziente giunge, o tramite accesso diretto (con mezzo proprio o mediante personale 118) o per invio da MMG presso il PS dell'Ospedale più vicino per sospette crisi isolate o ravvicinate. Nel caso in cui la durata superi i tempi stabiliti dalla classificazione e definizione di crisi epilettica, si prefigura la condizione di stato epilettico. In tutti gli altri casi, qualunque sia il Presidio Ospedaliero, il medico di PS richiede gli esami ematochimici di I livello, e la consulenza neurologica in urgenza. Gli esami possono includere a seconda del tipo di sospetto diagnostico:

- Esami ematochimici: emocromo, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, magnesemia, creatininemia, ammoniemia, transaminasi, CPK, PCR, esame urine, eventuali esami tossicologici;
- Emogasanalisi arteriosa (in stato epilettico);
- EEG il prima possibile e non oltre le 24h dalla crisi
- TC/RM encefalo urgente senza ed eventualmente con mdc (quando indicato)
- Rachicentesi (quando indicato)

Con crisi ancora in corso, il medico deve innanzitutto verificarne la durata e osservarne le caratteristiche semeiologiche. A crisi terminata, così come in caso di crisi anamnestica, occorre procedere alla raccolta dei dati ripercorrendo la semeiologia della crisi e cercando di ottenere dal paziente e anche da eventuali testimoni tutte le informazioni utili ad accertare la natura epilettica dell'evento e a verificare se si tratta di un episodio unico o se invece la crisi si è già manifestata in precedenza. L'anamnesi con l'esame obiettivo generale e neurologico sono utili a indirizzare verso la presenza/esclusione di patologie concomitanti che possono essere causa scatenante o predisponente di crisi epilettiche. Successive indagini diagnostiche in ambiente specialistico consentiranno di chiarire il quadro clinico.

Nel sospetto di crisi epilettiche è indicato che i MMG, il personale dei mezzi di soccorso, i medici dell'emergenza territoriale e dell'accettazione ospedaliera raccolgano dal paziente e/o dai testimoni delle crisi le informazioni utili a una diagnosi differenziale precoce e alla definizione del tipo di disturbo. La raccolta dei dati anamnestici deve essere mirata a:

- caratteristiche cliniche della crisi;
- stato di veglia o di sonno al momento della crisi;
- patologie/sintomi associati: febbre, infezioni, disidratazione, traumi, ipertensione arteriosa;
- potenziali cause scatenanti: privazione di sonno, uso di sostanze/farmaci, foto stimolazione;
- malattie attuali o pregresse;
- familiarità.

I livelli di evidenza indicano come buoni predittori di una crisi epilettica la cianosi e, in minor misura, l'ipersalivazione per i sintomi di accompagnamento, il *morsus* ed il disorientamento per i sintomi che seguono la crisi (Mazzoleni et al., 2010).

All'esito dell'attività descritta, possono delinearsi i seguenti scenari clinici che necessitano la gestione in regime di Ricovero Ordinario:

- stato epilettico non risolto senza necessità di sedazione profonda in Unità di Terapia intensiva (UTI) diversamente, la PcE verrà trasferita in UTI per la presa in carico e il monitoraggio neurologico EEG prolungato (una volta ogni 24 h)
- stato epilettico risolto
- crisi epilettica risolta con persistenza di sintomi neurologici

La PcE viene quindi dimessa da PS ed inviata alla UO di Neurologia della Rete dei Centri per l'Epilessia individuati dalla Regione per la presa in carico specialistica pre-diagnosi e l'esecuzione delle seguenti indagini cliniche:

- RM cerebrale
- monitoraggio EEG
- prescrizione di ulteriori esami utili (ematologici, cardiologici, ecografici, consulenza genetica, consulenza psicologica, nutrizionale);
- ulteriori indagini neurofisiologiche (per stato epilettico risolto)

6.2 DIAGNOSI

La diagnosi di epilessia dovrebbe essere effettuata da uno specialista con esperienza nel campo. È fondamentale identificare il tipo di crisi ed epilessia coinvolta. Un'anamnesi dettagliata fornisce informazioni diagnostiche cruciali e deve costituire la base per la diagnosi.

Per questo la diagnosi di crisi epilettica si effettua sulla base di:

1. fenomenologia clinica dell'evento caratterizzato da manifestazioni motorie e/o comportamentali transitori e, più spesso stereotipate, ad esordio improvviso, talora accompagnate da una compromissione parziale o totale della coscienza. Quest'ultimo aspetto fa sì che la maggior parte delle crisi siano riportate dai testimoni dell'evento, il cui resoconto è spesso determinante; in loro assenza la diagnosi è più complessa;
2. esclusione di altri fenomeni eventi parossistici con maggiore frequenza che mimano le crisi epilettiche (Stefan & Theodore, 2012). Tra questi rientrano: sincopi e lipotimie, eventi cerebrovascolari transitori (come TIA o drop attacks), disturbi neurologici funzionali e crisi psicogene non epilettiche, parasonnie (ad esempio REM Behavior Disorder, narcolessia o sindrome delle gambe senza riposo), disturbi del movimento (discinesie, distonie) e altri quadri clinici quali emicrania o vertigini parossistiche. Solo dopo un'accurata diagnosi differenziale è possibile attribuire l'evento osservato a una crisi epilettica.
3. valutazione pattern EEG. L'EEG contribuisce alla classificazione del tipo di crisi e della forma epilettica, permette di monitorarne l'evoluzione nel tempo e aiuta a valutare l'efficacia delle terapie. Riveste inoltre un ruolo di primo piano nella diagnosi differenziale, in particolare nei casi in cui il quadro clinico non è chiaro, e si dimostra fondamentale nella gestione dello stato epilettico e nell'identificazione di encefalopatie su base infettiva, autoimmune, metabolica o dello sviluppo. L'EEG standard può avere, inoltre, valore prognostico nel definire il rischio di sviluppare epilessia dopo una prima crisi spontanea, soprattutto quando ripetuto in momenti diversi o in contesti sindromici specifici. Dopo la conferma diagnostica, l'EEG dovrebbe essere ripetuto secondo il giudizio dell'epilettologo in presenza di cambiamenti clinici significativi, come variazioni nella frequenza o nella tipologia delle crisi, la comparsa di sintomi cognitivi o psichiatrici, una sospetta farmacoresistenza o in particolari condizioni fisiologiche, ad esempio durante la gravidanza. Ulteriori controlli EEG sono raccomandati anche in fase di riduzione o sospensione dei farmaci anticrisi, per monitorare la stabilità del quadro elettrico cerebrale e prevenire recidive.

Qualora un singolo EEG standard non sia sufficiente per una diagnosi probabile o certa di epilessia, sono necessarie metodiche di registrazione più complesse. In caso di crisi dubbie è necessario approfondire e rivalutare la storia del paziente ed eseguire:

- Il livello (esami ambulatoriali):
 - Video-elettroencefalografia (VEEG): utili per diagnosi differenziale tra eventi parossistici di natura epilettica e quelli di natura non epilettica; valutazione della frequenza degli episodi critici; diagnosi del tipo di crisi e di sindrome epilettica; individuazione della correlazione

elettro-clinica, cioè del rapporto fra segnali EEG e manifestazioni cliniche correlate, studio fondamentale per stabilire la sede corticale di origine della crisi (focus epilettogeno) e le modalità di propagazione intracorticale della crisi medesima;

- EEG dopo privazione del sonno
- III livello (esami che richiedono ricovero o day service):
 - Long-term monitoring (LTM-VEEG)
 - Polisonnografia (PSG)

INDAGINI GENETICHE

Negli ultimi anni, lo sviluppo delle tecniche di citogenetica e di genetica molecolare ha profondamente trasformato l'approccio diagnostico alle epilessie di origine genetica, permettendo di individuare con maggiore precisione le alterazioni alla base di numerose sindromi epilettiche. Disporre di una diagnosi genetica accurata ha rilevanti ricadute cliniche:

Gli accertamenti di tipo genetico sono consigliati quando il paziente presenta:

- Ritardo dello sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva, disturbo del neurosviluppo, regressione psicomotoria
- Caratteristiche associate come discinesie, atassie o emicranie
- Caratteristiche dismorfiche associate o multiple anomalie congenite
- Refrattarietà alla gestione medica (senza causa acquisita apparente)
- Presenza di epilessia familiare a ereditarietà mendeliana
- Presenza di storia personale o familiare di convulsioni febbrili semplici/plus
- Caratteristiche suggestive di un errore innato del metabolismo
- Encefalopatia dello sviluppo e/o epilettica
- Malformazioni dello sviluppo corticale identificati negli studi di neuroimaging
- Evidenza di un pattern EEG suggestivo di un'alterazione genetica
- Caratteristiche associate a fenotipi che richiedono indagini genetiche

L'indicazione ad eseguire eventuali indagini genetiche è di pertinenza esclusiva dei Centri per l'Epilessia individuati dalla Regione

Criteri di uscita

Nel caso in cui le crisi appaiano, fin dalla prima visita o dopo la valutazione approfondita sopradescritta, di natura non epilettica, la persona esce dal percorso ed è avviata a percorsi diagnostici alternativi a seconda della manifestazione parossistica non epilettica individuata.

COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI E ATTIVAZIONE DEL CODICE ESENZIONE

La comunicazione della diagnosi di epilessia rappresenta un momento cruciale nel percorso di cura, non solo per il suo valore clinico, ma anche per l'impatto psicologico, sociale e relazionale che essa esercita sul paziente e sul suo contesto di vita. Come sottolineato dalle linee guida internazionali, "il modo in cui la diagnosi viene comunicata può influenzare in modo determinante l'accettazione della malattia, l'aderenza terapeutica e la qualità di vita della persona con epilessia" (National Institute for Health and Care Excellence, 2022)

La comunicazione deve essere fatta solo quando la diagnosi è certa, il clinico dovrebbe:

- spiegare in modo semplice e comprensibile la natura dell'epilessia, distinguendola da altri disturbi parossistici e chiarendo che si tratta di una condizione neurologica cronica che nella maggior parte dei casi può essere gestita efficacemente;
- illustrare obiettivi, modalità e aspettative del trattamento farmacologico, chiarendo il concetto di farmacoresistenza e presentando le ulteriori possibilità terapeutiche, quali chirurgia, neurostimolazione o dieta chetogenica;
- fornire indicazioni pratiche relative alla sicurezza personale, alle attività quotidiane, al lavoro, allo sport, alla guida e alla gravidanza, facendo riferimento alle norme vigenti.

Poiché nella pratica clinica il tempo disponibile per l'educazione del paziente è spesso limitato, risulta fondamentale integrare la visita con materiale informativo di supporto. È pertanto utile consegnare dépliant esplicativi, ad esempio prodotti dalle associazioni pazienti, che aiutino la PcE e i caregiver a comprendere meglio la patologia, il trattamento farmacologico e i principali aspetti da monitorare, come l'aderenza terapeutica e la gestione degli effetti avversi. A completamento della comunicazione, è consigliabile raccogliere il consenso informato al trattamento, corredato da un riepilogo delle principali raccomandazioni delle linee guida, così da garantire una piena consapevolezza e partecipazione del paziente alle decisioni di cura.

Una volta confermata la diagnosi di epilessia, l'epilessia rientra nelle categorie delle patologie previste per ottenere l'esenzione dai ticket sanitari (DM n. 329 del 28 maggio 1999), relativi all'assistenza farmaceutica per i farmaci anticrisi, al controllo dei livelli plasmatici dei farmaci stessi, alle visite specialistiche, agli esami ematochimici di routine, nonché ad alcune tipologie di EEG e di esami neuroradiologici. Il codice di esenzione è 017. Per alcuni tipi di epilessia verrà eventualmente attivato il codice associato alla malattia rara (nel caso non sia già presente in età evolutiva).

6.3 TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica rappresenta il trattamento di prima linea per la gestione dell'epilessia, con l'obiettivo di controllare le crisi e migliorare la qualità della vita della PcE. Gli anticrisi agiscono modulando i canali ionici neuronali, potenziando l'inibizione mediata dal GABA o riducendo l'eccitazione glutammatergica, al fine di stabilizzare l'attività elettrica cerebrale.

Nonostante la disponibilità delle molteplici opzioni terapeutiche, circa il 30% dei pazienti con epilessia è farmacoresistente, ovvero non raggiunge un controllo adeguato delle crisi nonostante l'uso di due o più FAC appropriati. In questi casi, si valuta l'utilizzo di terapie alternative, tra cui la Neuromodulazione. È fondamentale un monitoraggio del trattamento farmacologico per valutare l'efficacia e l'eventuale comparsa di effetti avversi, inclusi quelli cognitivi, comportamentali e metabolici, che possono richiedere aggiustamenti terapeutici. Inoltre, il processo di sospensione dei farmaci deve essere attentamente gestito per ridurre il rischio di ricadute. L'innovazione in campo farmacologico mira a sviluppare nuovi farmaci con meccanismi d'azione più selettivi e profili di tollerabilità migliori, per ottimizzare la gestione dei pazienti con epilessia, soprattutto nelle forme farmacoresistenti.

Nella scelta della terapia al momento della diagnosi di epilessia, è fondamentale considerare l'inquadramento diagnostico, le comorbidità e le caratteristiche individuali del PcE. La terapia farmacologica deve essere proposta anche quando è prevista una rapida valutazione per un eventuale intervento chirurgico. Le terapie non farmacologiche sono riservate ai casi di farmacoresistenza e quando non esiste una prospettiva chirurgica.

Inoltre, il medico responsabile della gestione del PcE deve avviare la procedura per l'esenzione per epilessia e, se necessario, anche per malattie rare o patologie correlate.

Con riferimento alla prima crisi epilettica, il rischio di ricorrenza è concreto e significativo, con un'incidenza maggiore nei primi 6-24 mesi. Sebbene il trattamento della prima crisi riduca il rischio di ricaduta, non influisce sulla comparsa di ulteriori crisi epilettiche a lungo termine. Come indicato nelle linee guida dell'International

League Against Epilepsy (ILAE) (Scheffer et al., 2017) e nelle raccomandazioni della Task Force del 2014 (Kerr et al., 2014), la scelta terapeutica in caso di una prima crisi epilettica non provocata deve considerare l'elevato rischio di recidiva, ma non implica necessariamente l'inizio immediato di una terapia. La decisione terapeutica deve essere sempre personalizzata, tenendo conto delle preferenze del PcE, del rapporto rischio-beneficio individuale e delle opzioni terapeutiche disponibili.

Il medico Neurologo con expertise in Epilessia dovrebbe valutare i vantaggi derivanti dalla possibilità di evitare una seconda crisi epilettica, tenendo in considerazione anche i potenziali effetti collaterali dei farmaci e i costi per la PcE.

Farmaco	Monoterapia	Add-on	Crisi ad esordio focale	Crisi ad esordio generalizzato
Acido valproico	sì	sì	sì	sì
Brivaracetam	–	sì	sì	–
Cannabidiolo	–	sì	sì	sì
Carbamazepina	sì	sì	sì	sì
Cenobamato	–	sì	sì	–
Clobazam	–	sì	sì	–
Clonazepam	–	sì	sì	sì
Eslicarbazepina	sì	sì	sì	–
Etosuccimide	sì	–	–	sì
Felbamato	–	sì	sì	sì
Fenitoina	–	sì	sì	sì
Fenobarbital	–	sì	sì	sì
Gabapentin	sì	sì	sì	–
Lacosamide	sì	sì	sì	sì
Lamotrigina	sì	sì	sì	sì
Levetiracetam	sì	sì	sì	sì
Oxcarbazepina	sì	sì	sì	–
Perampanel	–	sì	sì	sì
Pregabalin	–	sì	sì	–
Primidone	–	sì	sì	sì

Farmaco	Monoterapia	Add-on	Crisi ad esordio focale	Crisi ad esordio generalizzato
Rufinamide	–	sì	sì	sì
Stiripentolo	–	sì	sì	sì
Tiagabina	–	sì	sì	–
Topiramato	sì	sì	sì	sì
Vigabatrin	sì	sì	sì	–
Zonisamide	sì	sì	sì	–

Ref: "Trattamenti farmacologici anticrisi disponibili in Italia. Fonte" Banca data AIFA Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) [https://www.lice.it/pdf/LIBRO-BIANCO-EPILESSIA_2024_12_VF%20\(1\).pdf](https://www.lice.it/pdf/LIBRO-BIANCO-EPILESSIA_2024_12_VF%20(1).pdf)

La risposta alla terapia medica è ottimale (assenza di recidive di crisi) dopo l'introduzione di un farmaco in monoterapia in almeno il 50% dei casi e giunge fino al 70% con una politerapia.

Come raccomandato dalle linee guida NICE (NICE, 2022), se la monoterapia di prima linea non ha successo e la diagnosi di epilessia rimane confermata, provare la monoterapia con un altro farmaco antiepilettico, prestando attenzione a:

- Aumentare lentamente la dose del secondo farmaco mantenendo la dose del primo farmaco,
- Se il secondo farmaco ha successo, ridurre gradualmente la dose del primo farmaco.
- Se il secondo farmaco non ha successo, ridurre gradualmente la dose del secondo farmaco e prendere in considerazione un'alternativa.

Se la monoterapia non ha successo, prendere in considerazione la possibilità di provare un trattamento in *add-on*.

Quando si inizia un trattamento aggiuntivo, titolare con attenzione il farmaco aggiuntivo e rivedere frequentemente il trattamento, compreso il monitoraggio degli effetti avversi come la sedazione. Se il regime in add-on non porta a una riduzione delle crisi epilettiche, utilizzare il regime che offre il miglior equilibrio tra efficacia e tollerabilità degli effetti collaterali.

6.4 TERAPIA CHIRURGICA

Il 30% delle persone con epilessie continua ad avere le crisi anche dopo aver assunto almeno 2 farmaci, appropriati per indicazioni e dose, in mono o politerapia. Queste ultime sono definite forme farmacoresistenti, ossia epilessia in cui le crisi persistono ed è molto improbabile ottenere l'assenza di crisi con un'ulteriore manipolazione dei farmaci antiepilettici. Definita dalla ILAE nel 2010 come "*fallimento di adeguati tentativi con 2 regimi terapeutici antiepilettici tollerati e opportunamente scelti e utilizzati (sia in monoterapia che in combinazione) per ottenere l'assenza prolungata di crisi*" (Kwan et al., 2010).

Le persone con epilessia farmaco-resistente devono essere indirizzate a un Centro di riferimento, che prenda in carico il paziente e, nei casi opportuni, valuti l'eleggibilità a terapie mediche alternative (dieta chetogenica), alla terapia chirurgica resettiva, palliativa o alla neuromodulazione.

TERAPIA CHIRURGICA RESETTIVA

La terapia chirurgica dell'epilessia è un trattamento efficace e validato, che può influenzare significativamente l'outcome della malattia e la qualità di vita delle persone con epilessia (Maragkos et al., 2019; Ryvlin et al., 2014). È priorità assoluta che il paziente eleggibile alla chirurgia possa seguire un percorso finalizzato al trattamento chirurgico il più precocemente possibile (Vakharia et al., 2018).

La chirurgia dell'epilessia costituisce una possibilità terapeutica rilevante per i pazienti che non rispondono adeguatamente ai farmaci antiepilettici. L'obiettivo degli interventi è quello di rimuovere o interrompere le aree cerebrali responsabili dell'attività epilettogena, così da ottenere una scomparsa delle crisi o una loro marcata riduzione. Tra le tecniche più utilizzate rientrano la lobectomia, le resezioni focali, la callosotomia e le procedure di disconnessione corticale. La selezione della strategia chirurgica viene definita in base alla sede della zona epilettogena, alle caratteristiche cliniche del paziente e ai risultati delle valutazioni preoperatorie, che comprendono risonanza magnetica, EEG e metodiche avanzate di neuroimaging funzionale.

A seconda del caso, l'iter iniziale pre-chirurgico non-invasivo potrà comprendere:

- rivalutazione anamnestica dettagliata,
- esecuzione di LTM Video-EEG,
- HD-EEG,
- RM encefalo ad alta definizione con protocollo Harness
- 18F-FDG PET-TC o PET-RM,
- neuroimaging funzionale,
- trattografia,
- Rivalutazione delle indagini genetiche,
- valutazione neuropsicologica,
- valutazione psichiatrica,
- campo visivo
- rivalutazione cardiologica

Al termine dell'iter iniziale, dopo discussione multidisciplinare (per la composizione del team multidisciplinare vedi punto 6.6 di questo documento) potranno aprirsi quattro scenari:

- Scenario A. Paziente con epilessia farmaco-resistente non candidabile alla terapia chirurgica resettiva né palliativa, oppure rifiuto di terapia chirurgica resettiva e/o palliativa.
- Scenario B. Paziente con epilessia focale candidabile alla terapia chirurgica resettiva dopo studio pre-chirurgico non invasivo.
- Scenario C. Paziente con epilessia farmaco-resistente che necessita di studio invasivo per la valutazione della candidabilità alla terapia chirurgica resettiva
- Scenario D. Paziente con epilessia farmaco-resistente candidabile alla terapia chirurgica palliativa.

In tutti i casi, è auspicabile che l'iter pre-chirurgico termini entro 6 - 12 mesi dal primo accesso al Centro di riferimento.

SCENARIO A: Paziente con epilessia farmaco-resistente non candidabile alla terapia chirurgica resettiva né palliativa, oppure rifiuto di terapia chirurgica resettiva e/o palliativa.

La PcE farmaco-resistente non candidabile alla terapia chirurgica e non candidabile alla chirurgia palliativa oppure che abbia rifiutato entrambe le chirurgie continuerà a essere seguita dall'ambulatorio dedicato o da uno dei centri per l'Epilessia individuati dalla Regione per follow-up clinico che prevederà visite periodiche in base alle caratteristiche del singolo paziente, con o senza EEG e con o senza esami ematochimici a discrezione dell'epilettologo del Centro. Nel caso di paziente che abbia rifiutato l'intervento chirurgico resettivo o palliativo, questo potrà rientrare nel percorso dello Scenario B o C in qualsiasi momento qualora si modificassero le motivazioni che lo avessero precedentemente indotto al rifiuto.

Scenario B: Paziente con epilessia focale candidabile alla terapia chirurgica resettiva dopo studio pre-chirurgico non invasivo

Il paziente viene indirizzato alla chirurgia resettiva dell'area epilettogena attraverso lesionectomia, corticectomia, lobectomia temporale standard o allargata, altre lobectomie. L'intervento potrà essere eseguito presso un centro regionale o extraregionale sulla base delle caratteristiche del singolo caso. Dopo l'intervento, il paziente dovrà essere seguito presso il Centro che ha eseguito l'intervento e/o presso uno dei centri per l'Epilessia individuati dalla Regione mediante follow-up clinico, elettroencefalografico, neuropsicologico e di neuroimaging almeno a 3 e 6 mesi, 1 anno, annuale fino a 5 anni, quindi a 10 anni, anche quando libero da crisi.

Gli esami laboratoristici e strumentali e le valutazioni neuropsicologiche saranno richieste dall'epilettologo del Centro a seconda del caso specifico. A partire dal 3-6 mesi dopo l'intervento e in assenza di crisi, la terapia anti-epilettica sarà gradualmente ridotta fino alla sospensione, seguendo un timing variabile a seconda del caso specifico e del risultato delle indagini effettuate. In caso di persistente libertà da crisi, anche dopo la sospensione della terapia, il paziente potrà proseguire il follow-up anche presso il medico di medicina generale o pediatra di libera scelta, trascorsi almeno 5 anni dall'intervento. Nel caso in cui invece il paziente non sia libero da crisi o in caso di recidiva di crisi epilettica durante o dopo la sospensione della terapia, sarà rivalutata l'eleggibilità alla terapia chirurgica resettiva (scenario B) o palliativa (scenario C). Se queste vengono escluse, o rifiutate dal paziente o dalla sua famiglia, la persona potrà essere seguita dall'ambulatorio epilessie secondo lo schema chirurgico (scenario A).

Scenario C: Paziente con epilessia farmaco-resistente che necessita di studio invasivo per la valutazione della candidabilità alla terapia chirurgica resettiva

Nel caso in cui lo studio non invasivo non sia in grado di risolvere il quesito circa la presenza di una zona epilettogena suscettibile di chirurgia resettiva (pazienti in cui la zona epilettogena è ipotizzabile ma non chiaramente definibile sulla base dello studio non invasivo; pazienti in cui vi è il dubbio nella lateralizzazione emisferica delle crisi sulla base dello studio non invasivo; pazienti in cui la zona epilettogena è strettamente confinata a un'area non funzionalmente eloquente) il paziente può essere avviato a studio invasivo finalizzato alla individuazione della zona epilettogena (Video-SEEG). Tale studio potrà essere eseguito presso un centro ad indirizzo chirurgico dotato delle competenze e delle risorse adeguate. Sarà quindi valutata l'eleggibilità alla chirurgia resettiva (scenario B) o la eventuale candidabilità alla terapia chirurgica palliativa (scenario D) o la non eleggibilità alla terapia chirurgica (scenario A).

Scenario D: Paziente con epilessia farmaco-resistente candidabile alla terapia chirurgica palliativa.

A questa fase giungono le persone che hanno una provata epilessia farmaco-resistente non suscettibile di intervento chirurgico curativo oppure rifiutano l'intervento. Vi giungono anche le persone che sono già state operate ma che continuano ad avere crisi invalidanti. La chirurgia palliativa comprende: impianto di stimolatore vagale (González et al., 2019); impianto di elettrodi intracerebrali (DBS) (Li & Cook, 2018), utilizzo della nuova metodica MRI guided LITT (Williams & Loshak, 2019); chirurgia disconnettiva (es. emisferotomie, callosotomie) (Taraschenko et al., 2017).

Criteri di accesso

- Pazienti con epilessia farmacoresistente.
- Persone che presentano crisi epilettiche uniformi, supportate da riscontri EEG e RM che ne indicano l'origine focale.
- Adulti con lesioni cerebrali a potenziale significato epilettogeno, per le quali sia plausibile un approccio chirurgico, e con crisi correlate alla lesione.

Criteri di uscita

- Dimissione al termine del percorso chirurgico.
- Persistenza delle crisi nonostante l'intervento, con conseguente indicazione a forme di terapia palliativa basate sulla neuromodulazione.

6.5 TERAPIE ALTERNATIVE

STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO

La stimolazione del nervo vago (VNS) prevede l'impianto di un generatore sottocutaneo che eroga impulsi elettrici diretti al nervo vago, con l'obiettivo di modulare l'attività neuronale e di attenuare la frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche. Sebbene il meccanismo preciso con cui agisce non sia ancora del tutto definito, si ritiene che la stimolazione vagale influenzi diverse strutture del sistema nervoso centrale, in particolare il tronco encefalico e alcune aree corticali implicate nella produzione delle crisi. Le evidenze cliniche indicano che una quota rilevante di pazienti ottiene nel tempo una riduzione significativa degli episodi epilettici, con un impatto positivo sulla qualità di vita. È importante considerare che i benefici tendono a emergere progressivamente e possono richiedere diversi mesi per stabilizzarsi. Tra gli effetti indesiderati più frequenti si osservano alterazioni della voce, tosse e difficoltà di deglutizione, generalmente lievi e ben tollerate.

I requisiti per l'applicazione VNS sono:

- età compresa fra 0 e 75 anni, con epilessia farmaco-resistente
- esclusione di possibilità chirurgiche a seguito di valutazione preoperatoria adeguata o rifiuto all'intervento;
- frequenza, tipologia e intensità delle crisi tali da influenzare in modo sostanziale la qualità della vita della persona e dei caregiver con presumibile vantaggio sul suo inserimento sociale;
- assenza di problemi cardiaci e/o respiratori che controindicano la stimolazione del vago;

Se non già eseguiti, vengono effettuati alcuni esami che includono ECG e visita cardiologica, Holter ECG, eventuale ecocardiogramma, eventuale studio dei riflessi cardiovascolari. Nei 2 mesi successivi, la persona viene seguita ambulatorialmente con controlli a intervalli personalizzati per modificare i parametri di stimolazione. Successivamente la persona effettua i regolari controlli clinici presso il Centro di riferimento.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS)

La stimolazione cerebrale profonda (DBS, Deep Brain Stimulation) rappresenta una tecnica invasiva di neuromodulazione impiegata nel trattamento di alcune patologie neurologiche, inclusa l'epilessia resistente ai farmaci. Il metodo consiste nell'inserimento di elettrodi in aree cerebrali selezionate, come nuclei del talamo o componenti del circuito limbico, ritenute coinvolte nell'insorgenza o nella diffusione delle crisi. Tali elettrodi sono collegati a un dispositivo generatore di impulsi, posizionato generalmente nella regione toracica, che invia stimolazioni continue o a intervalli con lo scopo di modificare l'attività neuronale anomala. La DBS trova indicazione soprattutto nei pazienti con epilessia focale refrattaria che non possono essere sottoposti a interventi di resezione; tuttavia, il suo impiego clinico rimane attualmente circoscritto a un numero limitato di casi.

I requisiti per l'applicazione della DBS sono:

- età compresa fra 18 e 75 anni, con epilessia farmaco-resistente
- esclusione di possibilità neurochirurgiche a seguito di valutazione preoperatoria adeguata o rifiuto all'intervento;

- esclusione di possibilità di impianto VNS o rifiuto a VNS
- frequenza, tipologia e intensità delle crisi tali da influenzare in modo sostanziale la qualità della vita della persona e caregiver con presumibile vantaggio sul suo inserimento sociale;
- consenso informato

Nei 2 mesi successivi, la persona viene seguita ambulatorialmente con controlli a intervalli personalizzati per modificare i parametri di stimolazione. Successivamente la persona effettua i regolari controlli clinici presso il Centro di riferimento. Entro un anno dall'impianto viene eseguita la valutazione neuropsicologica.

DIETA CHETOGENICA

La dieta chetogenica rappresenta un'opzione terapeutica non farmacologica utilizzata soprattutto nei pazienti con epilessia resistente ai trattamenti antiepilettici. Si basa su un regime alimentare con un'elevata quota di grassi, una ridotta quantità di carboidrati e un apporto controllato di proteine, con lo scopo di indurre uno stato di chetosi. In questa condizione metabolica l'organismo sostituisce il glucosio con i corpi chetonici come principale fonte energetica, un cambiamento che si associa a un effetto antiepilettico documentato dalla riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi.

Questa strategia alimentare risulta particolarmente utile in alcune encefalopatie epilettiche e dello sviluppo, come la sindrome di Dravet o quella di Lennox-Gastaut. Le evidenze disponibili mostrano che circa il 50–60% dei pazienti che seguono correttamente la dieta ottiene un miglioramento significativo del controllo delle crisi e, conseguentemente, della qualità di vita.

L'avvio della dieta richiede una supervisione attenta da parte di un'équipe multidisciplinare — neurologi e dietisti — solitamente all'interno di centri specializzati. Il percorso prevede una fase di introduzione graduale del regime alimentare e un monitoraggio costante dei parametri metabolici, necessario per prevenire o riconoscere tempestivamente eventuali effetti indesiderati come problemi gastrointestinali, episodi di ipoglicemia, disidratazione o modificazioni del profilo lipidico. Nonostante possibili complicazioni, la dieta chetogenica rimane una valida alternativa terapeutica per pazienti con encefalopatie epilettiche severe e refrattarie ai farmaci.

6.6 FOLLOW UP E PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE

Dopo la prima valutazione specialistica e i tentativi terapeutici iniziali, il percorso della PcE può evolvere verso una buona stabilizzazione delle crisi oppure verso una condizione di resistenza ai farmaci. In entrambe le situazioni, il paziente continuerà a essere seguito regolarmente da uno dei centri per l'Epilessia individuati dalla Regione, dove saranno programmati controlli periodici neurologici, neurofisiologici, di neuroimmagine e laboratoristici. Il follow-up rimane in carico allo stesso Centro, che deve poter disporre di sistemi di teleconsulto per facilitare la comunicazione con strutture di livello superiore quando necessario, riducendo così il rischio di migrazione sanitaria.

L'integrazione di diverse competenze professionali consente una presa in carico globale, che non si limita alla gestione clinica, ma comprende anche aspetti psicologici, educativi e sociali. Questo modello permette di personalizzare il percorso terapeutico, migliorare l'aderenza ai trattamenti e, spesso, ottenere una riduzione della frequenza e dell'impatto delle crisi. La collaborazione tra specialisti costruisce inoltre una rete di supporto stabile, elemento essenziale per il benessere complessivo della PcE e per un reale miglioramento della qualità della vita.

L'epilessia, per sua natura complessa e altamente eterogenea, richiede un'organizzazione multidisciplinare che integri diverse figure professionali. Solo attraverso un lavoro coordinato è possibile garantire una valutazione accurata, un trattamento appropriato e un sostegno continuativo alle PcE e ai loro familiari. Il rapido avanzamento delle conoscenze in neurologia, neurofisiologia e genetica rafforza ulteriormente la necessità di un modello di cura dinamico, collaborativo e centrato sul paziente.

- Un team multidisciplinare dedicato alla gestione dell'epilessia deve includere obbligatoriamente:
 - Neurologi epilettologi: esperti nella diagnosi e nel trattamento delle diverse forme di epilessia.
 - Neuroradiologi (tale presenza può essere formalizzata internamente o mediante accordo con strutture che dispongano di neuroradiologi): per l'interpretazione delle immagini e la definizione dell'eventuale zona epilettogena.
 - Tecnico di neurofisiopatologia qualificato, dedicato almeno in parte all'attività EEG, per garantire la qualità del segnale acquisito e la corretta conduzione delle procedure diagnostiche
 - Infermieri esperti: svolgono un ruolo chiave nell'educazione alla gestione delle crisi, nel supporto alla terapia e nell'assistenza sul territorio e in ospedale.

Il team multidisciplinare può essere integrato, all'occorrenza e in base al caso clinico da:

- Neuropsichiatri: fondamentali per affrontare comorbidità come disturbi dell'umore, ansia, depressione e alterazioni del sonno.
- Genetisti: utili per individuare cause genetiche e fornire consulenza alle famiglie.
- Ginecologi: per la gestione delle esigenze cliniche delle donne con epilessia, incluse le problematiche legate a ciclo mestruale, contraccezione e gravidanza.
- Neurochirurghi: coinvolti nella valutazione di idoneità agli interventi chirurgici.
- Cardiologi: necessari per monitorare la funzione cardiaca e valutare eventuali effetti dei farmaci o eventi correlati alle crisi.
- Psicologi: impegnati sia nelle valutazioni cognitive sia nel supporto psicologico e psicoterapeutico.
- Fisioterapisti e terapisti occupazionali: aiutano le persone a sviluppare strategie per affrontare eventuali limitazioni motorie o cognitive.
- Assistenti sociali: forniscono supporto per gli aspetti amministrativi, l'accesso ai servizi e la tutela dei diritti della PcE e della sua famiglia.

7.1 PERCORSO DONNA IN ETÀ FERTILE

La gestione dell'epilessia nelle donne in età fertile richiede un approccio coordinato che inizi idealmente prima del concepimento e continui lungo tutto il percorso riproduttivo. Un primo elemento da considerare è la contraccezione: molte terapie anticrisi, infatti, possono interferire con l'efficacia dei contraccettivi ormonali, aumentando il rischio di gravidanze non pianificate. Allo stesso modo, alcuni trattamenti a base di estrogeni possono ridurre l'efficacia di specifici farmaci anticrisi, come la lamotrigina. Per questo motivo, le scelte contraccettive dovrebbero essere definite congiuntamente dal ginecologo e dal Centro Epilessia, tenendo conto delle interazioni farmacologiche e delle caratteristiche cliniche della PcE.

Il counselling pre-concezionale rappresenta un momento essenziale del percorso e dovrebbe essere svolto all'interno di un ambulatorio ginecologico dedicato. In questa fase vengono affrontati temi fondamentali: esami preconcezionali e monitoraggi in gravidanza, modalità del parto, accorgimenti post-partum e abitudini di vita raccomandate. La donna deve essere rassicurata sul fatto che, nella maggior parte dei casi, può affrontare una gravidanza e un parto in condizioni di sicurezza. Parallelamente, l'epilettologo deve illustrare l'andamento previsto della forma epilettica durante la gestazione e discutere le modifiche terapeutiche eventualmente necessarie. Alcuni farmaci anticrisi – singolarmente o in combinazione – presentano un rischio teratogeno maggiore e, quando possibile, andrebbero sostituiti prima del concepimento o ridotti nella posologia, privilegiando strategie in monoterapia.

La consulenza genetica è indicata quando l'epilessia ha una probabile origine genetica, poiché consente di fornire informazioni importanti sulla trasmissione e sulla prognosi. È fondamentale, inoltre, comunicare in modo chiaro i rischi associati all'esposizione fetale ai farmaci anticrisi, incluse le malformazioni congenite, le alterazioni dello sviluppo neurologico e la restrizione della crescita intrauterina. La scelta del farmaco più appropriato deve basarsi su un bilancio accurato tra benefici clinici e rischi potenziali, considerando anche le evidenze più recenti sugli effetti dei singoli FAC, in particolare per molecole come valproato e topiramato.

Durante la gravidanza emergono ulteriori criticità. Le modificazioni fisiologiche – aumento del volume plasmatico, variazioni della funzione renale ed epatica – possono alterare la farmacocinetica dei FAC, riducendone la concentrazione sierica e compromettendo il controllo delle crisi. Poiché le crisi stesse rappresentano un rischio per madre e feto, è indispensabile un monitoraggio terapeutico regolare e l'aggiustamento dei dosaggi in base ai livelli plasmatici e alla sintomatologia. Le donne con epilessia presentano inoltre un rischio più elevato di complicanze ostetriche, quali preeclampsia, distacco di placenta o sanguinamenti post-partum, e un aumento del rischio di SUDEP, motivo per cui la gravidanza dovrebbe essere seguita in Centri Epilessia esperti nella gestione delle gravidanze a rischio.

L'assistenza multidisciplinare, con presa in carico anche da ambulatori ginecologici specializzati, consente di programmare in modo appropriato gli esami previsti nei vari trimestri e garantire un monitoraggio integrato dello stato materno-fetale. Nonostante le complessità, la maggior parte delle donne con epilessia porta a termine la gravidanza con esito favorevole, può partorire spontaneamente e praticare l'allattamento al seno. Quest'ultimo va incoraggiato, poiché, salvo rare eccezioni, i benefici superano i rischi derivanti dall'esposizione neonatale a piccole quantità di farmaco attraverso il latte.

È infine fondamentale fornire alle donne informazioni aggiornate e personalizzate su contraccezione, acido folico, concepimento, gravidanza, allattamento, cura del neonato e gestione della menopausa. Il contenuto informativo va rinnovato periodicamente e condiviso con la PcE e, quando appropriato, con la famiglia. Informazione e counselling strutturati costituiscono parte integrante del percorso di cura e concorrono a migliorare l'autonomia decisionale, la sicurezza e la qualità di vita delle donne con epilessia.

7.2 EPILESSIA NELLE PERSONE CON DISABILITÀ INTELLETTIVA

Gli adulti (≥ 18 anni) con epilessia associata a disabilità intellettiva possono giungere ai servizi per l'età adulta dopo un percorso di transizione dal centro pediatrico, oppure accedere direttamente qualora l'epilessia esordisca in età adulta nel contesto di condizioni neurologiche che comportino primaria compromissione cognitiva, come encefalopatie genetiche o metaboliche, esiti di ipossia perinatale, malformazioni dello sviluppo, infezioni del sistema nervoso centrale o traumi cranici.

La valutazione specialistica dell'epilessia in questi pazienti richiede un approccio multidimensionale che includa, quando indicato, esami genetici, approfondimenti neuropsicologici e una valutazione psichiatrica nei casi in cui siano presenti disturbi del comportamento. È inoltre importante attivare un coordinamento con figure come l'assistente sociale e il terapeuta occupazionale, al fine di orientare la persona verso servizi diurni o residenziali adeguati alle sue capacità, ai suoi bisogni assistenziali e al livello di autonomia.

7.3 EPILESSIA DI DIFFICILE DEFINIZIONE DIAGNOSTICA

Quando ci si trova di fronte a un'epilessia di complessa classificazione clinica o eziologica, e in particolare quando si sospetta una crisi psicogena non epilettica (PNES), è indicato eseguire una registrazione video-EEG ambulatoriale o prolungata. Tale esame consente di osservare direttamente un episodio tipico e di distinguerlo accuratamente da altre manifestazioni non epilettiche. Qualora questa metodica non sia disponibile presso il centro di riferimento, il paziente dovrebbe essere inviato a una struttura epilettologica di livello avanzato che ne garantisca l'esecuzione.

8. LA RETE REGIONALE PER L'EPILESSIA: REQUISITI MINIMI DEI CENTRI

La costruzione di una rete regionale per l'epilessia presuppone l'identificazione di criteri minimi che ogni struttura deve soddisfare per partecipare attivamente al percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale. L'obiettivo non è istituire una gerarchia formale tra i centri, bensì garantire che le PcE, indipendentemente dalla sede geografica di accesso, possano ricevere prestazioni clinicamente appropriate e omogenee su tutto il territorio regionale.

I requisiti di seguito descritti rappresentano lo standard minimo atteso per i centri che erogano prestazioni nell'ambito del PDTA Epilessia. Essi sono organizzati in quattro ambiti: elettrofisiologia, neuroradiologia specialistica, setting assistenziali e requisiti organizzativi trasversali.

8.1 ELETTROFISIOLOGIA

L'elettrofisiologia clinica costituisce il pilastro diagnostico fondamentale nella gestione dell'epilessia. Ogni centro che partecipa alla rete deve garantire l'esecuzione e la refertazione dell'EEG standard, con tempi di risposta adeguati alla priorità clinica assegnata. La refertazione deve essere affidata a un medico con formazione documentata in epilettologia e neurofisiologia clinica, supportato da personale tecnico qualificato —un tecnico di neurofisiopatologia— per l'acquisizione e il controllo della qualità del segnale.

I centri devono inoltre garantire l'accesso all'EEG eseguito dopo privazione del sonno, metodica indispensabile per aumentare la sensibilità diagnostica nei casi in cui l'EEG standard risulti non dirimente. Per i casi di più complessa classificazione diagnostica, in particolare quando si sospetta la natura non epilettica degli eventi parossistici o quando è necessario definire con precisione il tipo di crisi e la sindrome epilettica, è richiesta la disponibilità della VEEG.

8.2 NEURORADIOLOGIA

L'imaging cerebrale rappresenta un elemento imprescindibile nella diagnosi eziologica dell'epilessia e nella valutazione delle forme farmacoresistenti. Ogni centro della rete deve garantire l'accesso alla RM dell'encefalo eseguita con protocollo dedicato all'epilessia (HARNESS), che prevede sequenze specifiche per l'identificazione di lesioni strutturali sottili, quali le malformazioni dello sviluppo corticale, la sclerosi ippocampale e le lesioni da lesioni da displasia focale.

8.3 SETTING ASSISTENZIALI E POSTI LETTO

La gestione delle persone con epilessia richiede la disponibilità di differenti setting assistenziali, adeguati alla complessità clinica e alla fase del percorso di cura. I centri della rete devono garantire l'accesso all'ambulatorio neurologico per la prima valutazione, il follow-up periodico e la gestione delle forme stabili. L'ambulatorio deve prevedere tempi di attesa differenziati in base alla priorità clinica: visita urgente per la prima crisi in fase acuta, visita in classe di priorità B per i casi di prima crisi con recupero completo riferita al medico di medicina generale, visita programmata per il follow-up delle forme già in trattamento.

I centri devono inoltre garantire l'accesso al Day Hospital o Day Service neurologico, necessario per l'esecuzione delle procedure diagnostiche di secondo livello (VEEG ambulatoriale, EEG dopo privazione del sonno, valutazioni neuropsicologiche) e per il monitoraggio delle terapie in fase di avvio o modifica. Il ricovero ordinario in reparto neurologico deve essere accessibile per la gestione dello stato epilettico, e per le valutazioni pre-chirurgiche che richiedono osservazione clinica prolungata.

Per la gestione dello stato epilettico refrattario, i centri devono garantire un collegamento funzionale con un Pronto Soccorso neurologicamente attrezzato e con una UTI. Il trasferimento del paziente, quando necessario, deve avvenire secondo protocolli condivisi all'interno della rete, che prevedano la comunicazione anticipata tra le strutture coinvolte e la trasmissione della documentazione clinica.

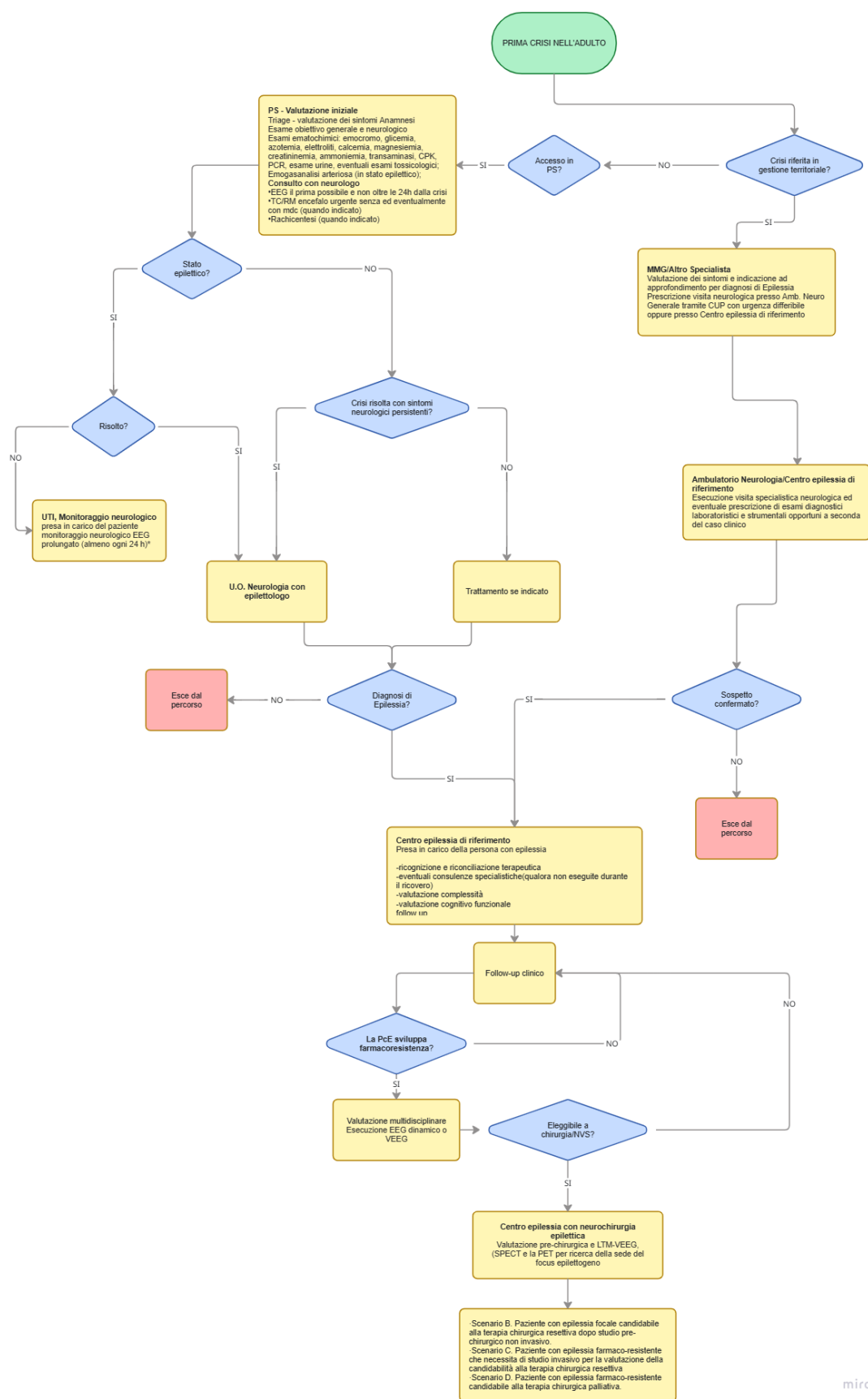
8.4 REQUISITI ORGANIZZATIVI TRASVERSALI

Oltre alle risorse strumentali e ai setting assistenziali, la partecipazione alla rete regionale richiede il soddisfacimento di requisiti organizzativi che garantiscono la qualità, la continuità e la tracciabilità del percorso di cura.

Ogni centro deve disporre di un team multidisciplinare, formalmente costituito, la cui composizione è indicata al punto 6.6 di questo documento.

I centri devono garantire l'accesso alla consulenza neuropsicologica, necessaria per la valutazione delle funzioni cognitive, il monitoraggio degli effetti avversi della terapia e la valutazione pre-chirurgica. Tale consulenza può essere erogata internamente o mediante accordo con strutture che dispongano di neuropsicologi con esperienza in ambito epilettologico. Analogamente, l'accesso alla consulenza genetica è richiesto per i casi in cui sia indicata un'indagine genetica.

9. FLOWCHART PERCORSO EPILESSIA



miro

- Balestrini, S., Arzimanoglou, A., Blümcke, I., Scheffer, I. E., Wiebe, S., Zelano, J., & Walker, M. C. (2021). The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 23(1), 1–16. <https://doi.org/10.1684/EPD.2021.1255>
- Beniczky, S., Trinka, E., Wirrell, E., Abdulla, F., Al Baradie, R., Alonso Vanegas, M., Auvin, S., Singh, M. B., Blumenfeld, H., Bogacz Fressola, A., Caraballo, R., Carreno, M., Cendes, F., Charway, A., Cook, M., Craiu, D., Ezeala-Adikaibe, B., Frauscher, B., French, J., ... Cross, J. H. (2025). Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 66(6), 1804–1823. <https://doi.org/10.1111/EPI.18338>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2017.3949>
- Feigin, V. L., Vos, T., Nair, B. S., Hay, S. I., Abate, Y. H., Abd Al Magied, A. H. A., Abd ElHafeez, S., Abdelkader, A., Abdollahifar, M. A., Abdullahi, A., Aboagye, R. G., Abreu, L. G., Rumeileh, S. A., Abualruz, H., Aburuz, S., Abu-Zaid, A., Addo, I. Y., Adedoyin, R. A., Adepoju, A. V., ... Murray, C. J. L. (2025). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Public Health*, 10(3), e203–e227. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00302-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00302-5)
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Gallitto, G., Serra, S., La Spina, P., Postorino, P., Laganà, A., Tripodi, F., Gangemi, S., Calabrò, S., Savica, R., Di Perri, R., Beghi, E., & Musolino, R. (2005). Prevalence and characteristics of epilepsy in the Aeolian islands. *Epilepsia*, 46(11), 1828–1835. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00278.x>
- Giussani, G., Cricelli, C., Mazzoleni, F., Cricelli, I., Pasqua, A., Pecchioli, S., Lapi, F., & Beghi, E. (2014). Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology*, 43(3–4), 228–232. <https://doi.org/10.1159/000368801>
- González, H. F. J., Yengo-Kahn, A., & Englot, D. J. (2019). Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 30(2), 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.005>
- ISTAT. (2024). *Annuario Statistico Italiano*.
- Kerr, M., Linehan, C., Thompson, R., Mula, M., Gil-Nagal, A., Zuberi, S. M., & Glynn, M. (2014). A White Paper on the medical and social needs of people with epilepsy and intellectual disability: the Task Force on Intellectual Disabilities and Epilepsy of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 55(12), 1902–1906. <https://doi.org/10.1111/EPI.12848>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/J.1528-1167.2009.02397.X>
- Li, M. C. H., & Cook, M. J. (2018). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 59(2), 273–290. <https://doi.org/10.1111/EPI.13964>
- Maragkos, G. A., Geropoulos, G., Kechagias, K., Ziogas, I. A., & Mylonas, K. S. (2019). Quality of Life After Epilepsy Surgery in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery*, 85(6), 741–749.

<https://doi.org/10.1093/NEUROS/NYY471>

- Mazzoleni, F., Fumagalli, E., & Surace, M. A. (2010). La prima crisi epilettica. *Rivista Della Società Italiana Di Medicina Generale*, 3. https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2010/03_2010/7.pdf
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2022). Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline. *NICE Guideline, April 2022*, 1–150. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>
- Rocca, W. A., Savettieri, G., Anderson, D. W., Meneghini, F., Grigoletto, F., Morgante, L., Reggio, A., Salemi, G., & Di Perri, R. (2001). Door-to-Door Prevalence Survey of Epilepsy in Three Sicilian Municipalities. *Neuroepidemiology*, 55905, 237–241.
- Ryvlin, P., Cross, J. H., & Rheims, S. (2014). Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1114–1126. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70156-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70156-5)
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Stefan, H., & Theodore, W. H. . (2012). Epilepsy, Basic principles and diagnosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 1(Epilepsy).
- Strzelczyk, A., Aledo-Serrano, A., Coppola, A., Didelot, A., Bates, E., Sainz-Fuertes, R., & Lawthom, C. (2023). The impact of epilepsy on quality of life: Findings from a European survey. *Epilepsy & Behavior*, 142, 109179. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2023.109179>
- Taraschenko, O., Pedavally, S., Samson, K. K., Puccioni, M. J., & Madhavan, D. (2017). Anterior corpus callosotomy in patients with drug-resistant epilepsy: Invasive EEG findings and seizure outcomes. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 9, 12. <https://doi.org/10.1016/J.EBCR.2017.12.001>
- Vakharia, V. N., Sparks, R., Li, K., O’Keeffe, A. G., Miserocchi, A., McEvoy, A. W., Sperling, M. R., Sharan, A., Ourselin, S., Duncan, J. S., & Wu, C. (2018). Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 59(4), 814–824. <https://doi.org/10.1111/EPI.14034>
- Williams, D., & Loshak, H. (2019). Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy and/or Brain Tumours: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. *Cadth*, 1–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545597/>