

Università degli studi di Siena
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Dietistica
Dipartimento di Patologie dell'Età evolutiva, della Gravidanza e dell'Età Geriatrica.

**Alimenti, Epilessia e Farmaci Antiepilettici:
Interazioni, controindicazioni e indicazioni terapeutiche di
alcuni modelli nutrizionali.**

Relatore:
Prof. Maddalena Cioni

Tesi di Laurea
Gugliotta Marcella
Anno Accademico 2008 – 2009

“R’ nuje nun s’ n’accorg mai nisciun’
Ed è p’ quiss ca’ n’ jam’ a un’ a un’ luntan
Basilicata
Tu che ne sai?
L’hai vista mai?
Basilicata is on my mind!”

Indice

Introduzione

- Epidemiologia pagina 6
- Classificazione delle epilessie pagina 7

Classificazione delle crisi epilettiche

- Epilessia con crisi tonico- cloniche pagina 11
- Epilessie mio cloniche pagina 12
- Epilessie con assenza pagina 13
- Encefalopatie epilettiche pagina 14
- Crisi focali o parziali pagina 17
- Stato di male pagina 20
- Disordini che simulano l'epilessia pagina 21

Le strade terapeutiche

Terapia Farmacologica

- Farmaci anticonvenzionali pagina 25
- Farmaci antiepilettici di nuova generazione pagina 27
- Effetti collaterali sul Sistema Nervoso Centrale da parte dei farmaci antiepilettici pagina 30
- Effetti collaterali dei farmaci antiepilettici sull'osso pagina 35
- Effetti collaterali da utilizzo di Valproato pagina 37
- Effetti collaterali da utilizzo di Topiramato pagina 38
- Effetti collaterali da utilizzo di Topiramato pagina 40

Nutrienti come causa di crisi epilettiche

- Interazione farmaci antiepilettici-alimenti pagina 44
- Epilessia Farmaco Resistente pagina 56

Terapia chirurgica

pagina 57

Terapia dietetica

pagina 58

- La dieta chetogena: la storia e l'importanza del digiuno pagina 61
- Formazione dei corpi chetonici pagina 65
- Protocollo dietetico pagina 67
- Problematiche più comuni pagina 76
- Errori più frequenti pagina 76
- Dieta chetogena modificata con olio MCT pagina 77
- Effetti collaterali della dieta chetogena pagina 78
- Effetti benefici della dieta chetogena pagina 82
- L'efficacia della dieta chetogena: i risultati ottenuti pagina 82
- Guida per medici e dietisti nella formulazione della dieta chetogena pagina 91
- Guida per i genitori pagina 92

[14]E giunti presso i discepoli, li videro circondati da molta folla e da scribi che discutevano con loro. [15]Tutta la folla, al vederlo, fu presa da meraviglia e corse a salutarlo. [16]Ed egli li interrogò: "Di che cosa discutete con loro?". [17]Gli rispose uno della folla: "Maestro, ho portato da te mio figlio, posseduto da uno spirito muto. [18]Quando lo afferra, lo getta al suolo ed egli schiuma, digrigna i denti e si irrigidisce. Ho detto ai tuoi discepoli di scacciarlo, ma non ci sono riusciti". [19]Egli allora in risposta, disse loro: "O generazione incredula! Fino a quando starò con voi? Fino a quando dovrò sopportarvi? Portatelo da me". [20]E glielo portarono. Alla vista di Gesù lo spirito scosse con convulsioni il ragazzo ed egli, caduto a terra, si rotolava spumando. [21]Gesù interrogò il padre: "Da quanto tempo gli accade questo?". Ed egli rispose: "Dall'infanzia; [22]anzi, spesso lo ha buttato persino nel fuoco e nell'acqua per ucciderlo. Ma se tu puoi qualcosa, abbi pietà di noi e aiutaci". [23]Gesù gli disse: "Se tu puoi! Tutto è possibile per chi crede". [24]Il padre del fanciullo rispose ad alta voce: "Credo, aiutami nella mia incredulità".

[25]Allora Gesù, vedendo accorrere la folla, minacciò lo spirito immondo dicendo: "Spirito muto e sordo, io te l'ordino, esci da lui e non vi rientrare più". [26]E gridando e scuotendolo fortemente, se ne uscì. E il fanciullo diventò come morto, sicché molti dicevano: "E' morto". [27]Ma Gesù, preso per mano, lo sollevò ed egli si alzò in piedi.

[28]Entrò poi in una casa e i discepoli gli chiesero in privato: "Perché noi non abbiamo potuto scacciarlo?". [29]Ed egli disse loro: "Questa specie di demoni non si può scacciare in alcun modo, se non con la preghiera".

(Marco 9 v.14-29)

Introduzione

La parola epilessia deriva dal greco **epilambanein** (επιλαμβάνειν) che significa attacco ("essere sopraffatti, essere colti di sorpresa") e sta ad indicare una modalità di reazione del Sistema Nervoso Centrale a diversi stimoli, che possono essere tra di loro estremamente variabili.

Le epilessie sono sindromi caratterizzate dalla ricorrenza di crisi epilettiche secondarie.

Viene utilizzata la parola "sindrome" poiché essa è caratterizzata non solo dalla crisi epilettica in sé per sé, ma da una moltitudine di segni e sintomi, differenti a seconda del tipo di epilessia e delle varie eziopatogenesi.

Il termine '**crisi epilettica**' descrive una varietà di sintomi neurologici dovuti ad una scarica elettrica anomala, sincronizzata e prolungata di cellule nervose della corteccia o del tronco cerebrale.

Le crisi epilettiche, sul piano epidemiologico, sono distinte in **primarie** e **secondarie** [51].

Quelle *primarie* sono crisi che insorgono nell'ambito di un disturbo metabolico acuto (ad esempio ipoglicemia, uremia, natremia), o entro una settimana da un trauma di tipo cerebrale (vascolare, infettivo), oppure quale prima manifestazione di un tumore cerebrale. Di solito si riscontrano nei primi anni di vita, e si riducono mano a mano con l'età, presentando un secondo picco nella terza età. Le cause nell'adulto giovane sono rappresentate soprattutto da traumi cranici, astinenza alcolica, malformazioni cerebrovascolari, mentre nell'adulto anziano prevale l'ictus cerebrale. *Questo tipo di crisi, anche se ricorrenti, non costituiscono epilessia.*

Le *crisi secondarie* sono caratterizzate da cause quali traumi cranici, ictus ed encefaliti (le crisi si devono produrre almeno dopo 7 giorni dal trauma cranico), alcolismo, encefalopatie pre e perinatali, neoplasie cerebrali, encefalopatie degenerative.

*La ricorrenza di crisi secondarie costituisce **epilessia**, sempre che il tempo fra una crisi e un'altra sia superiore alle 24 ore.*

La diagnosi di epilessia implica una tendenza a crisi epilettiche ripetute che si trova nello 0.5% della popolazione, evidenziabile con l'elettroencefalogramma.

Normalmente le crisi epilettiche si risolvono spontaneamente entro pochi minuti. Quando perdurano o quando si ripetono in modo ravvicinato si tratta di uno stato di male epilettico che rappresenta, (soprattutto quando le crisi sono di tipo convulsivo), un'emergenza medica che richiede terapia immediata. Stati epilettici protratti possono essere letali perché possono portare a grave insufficienza respiratoria.

La **farmacoterapia** dell'epilessia impiega farmaci antiepilettici, che con diversi meccanismi, stabilizzano le proprietà elettriche della membrana delle cellule nervose, impedendo così le scariche elettriche spontanee. Si tratta perciò di una terapia sintomatica che non elimina la causa dell'epilessia.

L'uso della **dieta chetogena** è una terapia alternativa per il controllo degli attacchi epilettici [22]. Essa ha visto una recente rinascita. Il trucco consiste nell'eliminare in maggior quantità dalla dieta dei soggetti in cura i carboidrati e le altre fonti di glucosio per lunghi periodi, in modo che l'organismo sia costretto ad attivare processi alternativi per procurarsi il glucosio dalle proteine e dai lipidi.

Uno dei problemi più complessi da affrontare sul piano della ricerca clinica è *l'interazione che sussiste tra alcuni alimenti e i farmaci antiepilettici*. Le principali difficoltà si riscontrano nella variabilità degli stili alimentari adottati dalle diverse popolazioni, nonché dalla mancanza di standardizzazione degli alimenti o macronutrienti consumati.

Epidemiologia

Gli studi epidemiologici condotti sia in Europa che negli Stati Uniti, riportano un'incidenza degli stati epilettici negli adulti compresa tra 8 e 41 casi per 100.000 abitanti/anno. Dall'epidemiologia si scopre che l'incidenza degli stati epilettici (ovvero quelle che la World Health Organization definisce "una condizione in cui una crisi epilettica si ripete con tale frequenza ed in modo così prolungato da determinare una stabile e duratura condizione epilettica") è alta nei primi anni di vita, decresce nell'età giovanile –adulta e risale fino ai valori più alti nell'anziano. Gli stati epilettici hanno diversa eziologia. Nei bambini prevalgono le forme legate alla presenza di convulsioni febbrili, malattie infettive,

danni peri-neonatali, disordini e malformazioni congenite, mentre nell'anziano l'eziologia acuta sintomatica è la più comune.

Le epilessie interessano l' 1% della popolazione italiana, oltre 500.000 persone. L'incidenza è di 46,7 nuovi casi ogni anno, circa 25.000 unità. Le epilessie possono insorgere a qualsiasi età, tuttavia, in circa l' 80% dei casi le crisi iniziano prima dei 20 anni, nell'infanzia e nell'adolescenza

L'epilessia è, pertanto, un problema di vasta rilevanza sociale, ed in Italia è stata riconosciuta come "malattia sociale" nel 1965 (D.M.: del 5.1.1965, n° 249 ai sensi D.P.R. dell' 11.2.1961).

Un'inchiesta della DOXA condotta per conto della Lega Italiana Contro l'Epilessia L.I.C.E. nel 1990, volta a valutare quello che era l'atteggiamento del cittadino nei confronti dell'epilessia ha messo in evidenza come il 16% della popolazione adulta intervistata non conoscesse la malattia. Questa disinformazione è infatti ancora molto diffusa, come i pregiudizi verso chi ne è affetto.

Classificazione delle epilessie

L'epilessia non è un'entità singola, ma è composta di diverse sindromi specifiche, tutte ovviamente comprendenti la presenza di crisi epilettiche [24]. Per sindrome epilettica si intende un complesso di segni e sintomi definenti un'unica condizione epilettica nel quale devono essere presenti più tipi di crisi.

Quindi, le crisi possono essere considerate come UNA delle manifestazioni della sindrome e lo stesso tipo di crisi può essere presente in differenti sindromi con prognosi assai diversa.

La classificazione si basa su parametri fondamentali quali età d'insorgenza, decorso, e su esami di tipo neurologico.

Le epilessie-sindromi epilettiche sono suddivise in base a due criteri; il primo è dato dalla suddivisione in epilessie con crisi parziali (epilessie parziali) e con crisi generalizzate (epilessie generalizzate).

Nell'ambito di ciascuna categoria, in base al secondo criterio, vengono classificate a seconda della causa scatenante, in:

1. *idiopatiche*, se la causa non è identificabile e la situazione neurologica è normale. Spesso la definizione di epilessia idiopatica è legata ad una predisposizione genetica, non secondarie a lesioni cerebrali o a deficit intellettivi, molto spesso ad evoluzione benigna, con scomparsa delle crisi dopo la pubertà.

2. *secondarie o sintomatiche*, sono dipendenti da un'alterazione dimostrabile del cervello, spesso associate a ritardi intellettivi e deficit neurologici o neuropsicologici, evoluzione variabile;

3. *criptogenetiche*, si pensa dipendano da una causa organica che interessa l'organizzazione e/o lo sviluppo del cervello ma né la causa né l'alterazione sono dimostrabili.

Infine, la sindrome epilettica può essere definita *benigna* quando le crisi rispondono al trattamento e vi è rimozione completa senza sequele, e *riflessa* quando tutte le crisi sono scatenate da stimoli sensoriali.

Classificazione delle crisi epilettiche

Patologie del sistema nervoso

Le patologie neurologiche sono caratterizzate da alterazioni nelle funzionalità di gruppi di neuroni deputati ad una funzione, il che comporta clinicamente un deficit di funzione di uno o più sistemi neurali. La trasmissione del segnale nel sistema nervoso può essere alterata, in eccesso o in difetto, per diverse cause, che possono essere suddivise in due categorie; da una parte vi sono le condizioni patologiche il cui momento patogenetico consiste in un'alterazione dell'insorgenza e/o della conduzione dell'impulso lungo la fibra nervosa, il secondo gruppo comprende invece, patologie della comunicazione sinaptica, legate cioè ad alterazioni della neurotrasmissione.

La ***crisi epilettica*** fa proprio parte del primo gruppo, ovvero è una patologia con alterazione dell'insorgenza e della conduzione dell'impulso nervoso. Consiste in una scarica sincrona ad alta frequenza o in sincronismo a bassa frequenza delle popolazioni

neuronali dell'intero sistema nervoso centrale (crisi generalizzata) o di una regione cerebrale (crisi focale)

Essa può essere la conseguenza di diverse patologie sistemiche od encefaliche, e solo in una parte dei casi è riconoscibile una lesione cerebrale organica che funge da focolaio epilettogeno. Indipendentemente dalla causa sottostante la crisi, è stato dimostrato che i neuroni del focolaio epilettogeno sono più facilmente eccitabili rispetto al normale, e che lo stimolo elettrico viene più facilmente condotto.

Si possono classificare le crisi, a seconda dei criteri epidemiologici, in:

1) Crisi generalizzate; nelle quali è coinvolta l'intera corteccia cerebrale fin dal principio della crisi, quindi la sintomatologia non fornisce né indicazione di localizzazione anatomica, né evidenza clinica di inizio focale. La scarica neuronale può riverberare, specialmente a livello del talamo (che renderebbe conto delle crisi cosiddette di tipo "assenza"). Solitamente (ma non necessariamente) queste crisi si associano a perdita di coscienza.

2) Crisi legate ad una localizzazione (focali, parziali); sono caratterizzate dal coinvolgimento primitivo di una parte ben localizzata della corteccia cerebrale, **focolaio**, che può rimanere localizzato o espandersi, fino a coinvolgere entrambi gli emisferi (crisi parziali secondariamente generalizzate).

3) Crisi epilettiche parziali a secondaria generalizzazione o stato di male o stato epilettico , quando le cause persistono a lungo oppure quando la crisi si ripete abbastanza frequentemente senza che nell'intervallo vi sia una ripresa dello stato di coscienza.

Vi sono quattro principali sottotipi di crisi generalizzate:

- **Crisi convulsive**, sono stati epilettici in cui è caratteristico il coinvolgimento della muscolatura in ogni forma. L'evento motorio può corrispondere in un incremento (positivo) o in un decremento (negativo) della contrazione muscolare atta ad eseguire un movimento.

Queste crisi si evidenziano con caratteristiche predominanti di *tipo tonico, clonico o tonico-clonico*.

- La più classica, ovvero la crisi convulsiva tipo grande male, o tonico-cloniche, si manifesta attraverso la convulsione di tutto il corpo. Questo tipo di attacco è usualmente ciò che si intende col termine epilessia nel linguaggio colloquiale. Durata della fase tonica e clonica: circa 2-3 minuti.
- Attacchi tonici: compaiono all'improvviso e durano breve tempo, da pochi secondi a qualche minuto, talvolta riducendosi a spasmi limitati ad arti di un solo lato.
- Attacchi clonici: scosse muscolari rapide di durata maggiore a 500 ms.
- **Crisi non convulsive**, sono caratterizzate da una crisi epilettica persistente, rappresentate dalle crisi di assenza.
 - Attacco tipo assenza: è un'interruzione dello stato di coscienza dove la persona che sperimenta l'attacco sembra diventare assente e insensibile, per un breve periodo di tempo (di solito 20 secondi). Possono sopraggiungere leggere contrazioni muscolari in particolare "strizzamento degli occhi". Non c'è perdita del tono posturale. Nelle assenze complesse ci può essere una perdita di coscienza più prolungata e l'esordio e la cessazione può essere meno brusca.
- **Crisi mio cloniche**.
 - Attacchi mioclonici: portano sporadiche contrazioni muscolari e possono risultare in contrazioni di muscoli o gruppi muscolari a scatti (mioclono). La manifestazione è rapida e della durata di meno di 500 ms.
- **Attacchi atonici**: portano il rilassamento del tono muscolare causando la caduta a terra della persona sofferente di epilessia. Spesso questi soggetti vanno incontro ad un trauma da caduta.

I primi segni clinici sono indicati con il nome di "aura". L'aura epilettica è un complesso di segni premonitori, che sono sempre uguali nello stesso paziente, ma variano da paziente a paziente: si tratta, a seconda dei casi, di fenomeni sensitivi, sensoriali, motori, psichici, come perdita delle forze, disturbi del linguaggio, fotofobia, scotomi scintillanti..

Una crisi può, invece, essere definita parziale quando vi sia evidenza clinica di inizio focale, indipendentemente dal fatto che la crisi divenga secondariamente generalizzata.

La distinzione tra crisi parziali semplici (senza disturbo di coscienza) e complesse (con disturbo di coscienza) non è più consigliata [15,19] poiché forviante;

Epilessie con crisi tonico-cloniche

Questo tipo di crisi non sempre sono associati ad episodi di tipo epilettico, possono infatti entrare a far parte della sintomatologia che caratterizza l'ipocalcemia o come sintomo di un'affezione acuta al SNC. La maggioranza delle crisi tonico cloniche sono idiopatiche.

Le crisi sono divise in due fasi, fase tonica e fase clonica; di natura epilettica sono rare prima dell'età di 3 anni.

- Nella **fase tonica**, la persona perde conoscenza, cade all'improvviso ("essere colto di sorpresa") sviene, i muscoli sono improvvisamente rigidi. Questa fase è generalmente la più breve della crisi, di solito dura solo pochi secondi. La persona può anche emettere un suono simile ad un forte gemito, anche se non sempre. La caduta può provocare lesioni traumatiche, il respiro diventa affannoso, può uscire schiuma dalla bocca e talvolta la morsicatura della lingua può essere tale da provocare ferite molto profonde. Nel bambino la fase tonica può essere più prolungata ed asimmetrica, mentre le scosse cloniche meno evidenti.



- Nella **fase clonica**, i muscoli della persona iniziano a contrarsi e a rilassarsi rapidamente, causando convulsioni. Vi è deviazione degli occhi in alto, la lingua è spesso imbrigliata e l'incontinenza è presente in alcuni casi.



- La crisi di grande male, in tutto, non dura più di 2 minuti ed è seguita da ipotonia. Può presentarsi tachicardia, ipertensione, salivazione. Il sonno segue invariabilmente una crisi tonico



clonica. Spesso sono presenti confusione, cefalea e amnesia al risveglio. Può essere o di ripresa immediata (il paziente termina questa 3 fase e si riprende subito) oppure può cadere in un sonno.

Alcune di queste crisi si possono presentare al risveglio nella seconda decade della vita dei pazienti, dove però si riscontra, tra le sue cause, la mancanza di sonno, l'eccessivo consumo di alcool o di stimolanti e legati al periodo mestruale, indicando che di fondo all'insorgenza della crisi vi è una storia familiare e quindi una predisposizione genetica. E' molto importante evitare i fattori di stress o comunque sia, le situazioni che portano all'insorgenza della crisi.

Epilessie mio cloniche

Gli spasmi mioclonici sono solitamente causati da un'improvvisa contrazione muscolare; essi possono manifestarsi anche come una breve assenza di contrazione. Le contrazioni sono chiamate *mioclони positivi*, i rilassamenti *mioclони negativi*. Il momento più comune in cui una persona può andarvi incontro è all'inizio del sonno. Gli spasmi mioclonici sono però anche sintomo di disturbi neurologici.

Bisogna considerare la storia familiare del paziente, in quanto questi tipi di attacchi sono spesso ereditari, importante sarà conoscere l'età di insorgenza di questo tipo di epilessia, (abbiamo epilessie mio cloniche sia infantili che giovanili).

I muscoli sono interessati diffusamente, particolarmente quelli della parte inferiore del viso ed i segmenti prossimali degli arti. Le mioclони non sono la malattia, bensì sono solo un sintomo di questa, e interessa molte crisi epilettiche. Le epilessie mio cloniche compaiono entro il primo anno di vita.

Alcune delle epilessie mio cloniche possono avere decorso benigno, come nel caso del ***mioclono benigno infantile***, che si presenta generalmente tra i 6 mesi e i 3 anni, dove lo sviluppo psicomotorio del bambino non è alterato, e la crisi risponde alla terapia farmacologica con il valproato.

Questa può avere una variante, ***l'epilessia mioclonica riflessa dell'infanzia***, provocata da stimoli tattici od acustici improvvisi, con attacchi spontanei, convulsioni febbrili, presenti inoltre in alcuni familiari, indicando quindi una componente di tipo genetico.

Epilessie con assenze

Crisi di assenza ("**piccolo male**"): sono crisi generalizzate e brevi (meno di 10 secondi) che si manifestano tipicamente in età infantile e scolastica.

Sono di due tipi : **tipiche e atipiche**.

Mentre nel primo tipo vi è una breve perdita dello stato di coscienza, in quelle atipiche vi è uno stato di coscienza non completamente offuscato. Entrambe le crisi durano dai 5 ai 30 secondi. In entrambe vi è una mancata risposta agli stimoli, specie in quelle atipiche dove l'arresto motorio, provocato dalla crisi, porta ad una perdita del tono muscolare e fenomeni vegetativi.

In seguito ad una crisi di assenza, il bambino non ricorda l'episodio. Possono essere accompagnate da contrazioni ritmiche della muscolatura mimica o più raramente da altri fenomeni di tipo tonico o atonico.

Le crisi sono molto ravvicinate e estremamente frequenti.

Le epilessie infantili, presentandosi generalmente in bambini che non presentano problemi di tipo neurologico, la si associa ad un'origine di tipo genetico, affermazione che trova conferma nell'anamnesi di tipo familiare con il riscontro di uno o più parenti affetti dalla stessa patologia, generalmente uno dei due genitori. Le crisi sono molto ravvicinate e frequenti. Compare tra i 4 e gli 8 anni. Le assenze si presentano con arresto improvviso, sguardo fisso, perdita di coscienza. Quando la crisi finisce, il paziente riprende l'attività o il discorso che stava facendo. Generalmente le scosse non durano più di 10-20 secondi

Le epilessie giovanili originano durante l'età puberale del paziente. Le crisi sono simili a quelle del tipo infantile, ma la durata dell'attacco è quasi doppia, la crisi si avverte parzialmente e vi è la presenza di mioclonie.

Le assenze con le mioclonie, a loro volta, possono essere divise in :

- Mioclonie palpebrali (EMA), sono assenze numerose e rapide, con spostamento in alto delle pupille e clonie delle palpebre. Generalmente si presentano in condizioni di stress e mancanza di sonno.
- Mioclonie periorali (PMA), possono presentarsi anche durante l'età adulta, con contrazioni ritmiche del muscolo della bocca. Anche in questo caso, la predisposizione genetica gioca un ruolo importante.

- Intermedie, mettono in relazione le epilessie con assenza alla sindrome Lennox-Gastaut.
- Complesse, portano dietro sé una serie di sintomi assenti nelle altre tipi di crisi, quali sintomi neurovegetativi e incontinenza, con fenomeni motori di tipo clonico e la compromissione parziale della coscienza.

Encefalopatie epilettiche

Una condizione nella quale le anomalie epilettiformi contribuiscono di per sé al progressivo deterioramento delle funzioni cerebrali, viene chiamata *encefalopatia epilettica*.

Tra queste si trovano patologie come:

- la ***sindrome di Ohtahara***, associata generalmente a malformazioni congenite od acquisite cerebrali.
La sua insorgenza si ha nei primi mesi di vita o subito dopo la nascita, con spasmi tonici e mioclonie, e le crisi sono scarsamente sensibili alla terapia con anticonvulsivanti.
- ***mio clonico – asiatica***, in bambini con età inferiore ai 5 anni di vita. Storia familiare positiva per l'epilessia, generalmente si presentano con crisi mio cloniche. La sindrome neurologica resta normale.
- ***sindrome di Lennox- Gastaut***, crisi di tipo refrattario alla terapia farmacologica, si presenta con cadute improvvise, disturbi comportamentali e ritardo mentale, scosse di tipo mio clonico con assenze. Esordisce solitamente prima degli 8 anni, con un picco tra i 3 e i 5 anni, pur essendo raramente riportati casi con età di esordio dopo i 10 anni. Non se ne conoscono casi familiari, ma il 25-40% dei pazienti ha una storia familiare di epilessia o di convulsioni febbrili. Può insorgere in bambini fino ad allora sani o in soggetti già affetti da un ritardo dello sviluppo psicomotorio secondario a un'encefalopatia sintomatica o criptogenica.
- ***mioclonica giovanile***, trova le sue basi nella predisposizione genetica e, a differenza delle altre, insorge nel periodo puberale, quindi di grande stress sia psicologico che fisico dell'organismo. Le prime crisi si hanno tra i 12 e i 18 anni, con scosse mio cloniche che interessano gli arti superiori, generalmente al risveglio. La coscienza non si perde e non sono precedute dall'aura. Le assenze possono essere il

primo sintomo in una piccola percentuale di soggetti infantili o più frequentemente nell'adolescenza.

- ***mio cloniche progressive***, presentano un deterioramento mentale, che può essere più o meno progressivo.
- **Sindrome di West o sindrome degli spasmi infantili**

Encefalopatia dei primi mesi di vita, compare in particolare tra i 3 e i 7 mesi.

Gli attacchi all'inizio si presentano con un improvviso irrigidimento delle braccia e della gambe. Alcuni bambini piegano la loro schiena a formare un arco, distendendo le gambe e le braccia irrigidite. Essa è caratterizzata dalla triade:

1. ***ritardo psicomotorio***, con ipotonia assiale, perdita della capacità di afferrare e spesso perdita del contatto visivo.
2. ***presenza di spasmi*** che consistono in una improvvisa e breve contrazione assiale, predominante agli arti superiori, con una deviazione verso l'alto dello sguardo. Durano da una frazione di secondo a 2-3 secondi, e si ripetono ogni 5-15 secondi, a gruppi, per diversi minuti, e infine da un
3. ***quadro di EEG positivo*** così tipico che può far fare subito diagnosi, poiché è caratterizzata da ipsaritmia (scariche continue e diffuse di punte ed onde lente e irregolari, ad alto voltaggio e asincrone, manca un ritmo di base e le normali caratteristiche del sonno fisiologico sono assenti). Un EEG prolungato mostra che gli spasmi sono più frequenti durante la veglia che durante il sonno. Questi movimenti vanno distinti dalle convulsioni cloniche dove le contrazioni sono prolungate, durando diversi secondi associate ad onde veloci di grande ampiezza, e dalle scosse miocloniche che sono più brevi, durando una frazione di secondo associate a picchi d'onda generalizzati.

Esse possono essere provocate da un evento acuto che ha generato le lesioni e che in seguito provoca gli spasmi. La localizzazione della lesione nella corteccia determina in parte l'età d'esordio, e le lesioni che interessano la metà posteriore del cervello spesso provocano un precoce sviluppo di convulsioni rispetto a quelle localizzate nella metà anteriore. Il quadro clinico itale può essere modificato da caratteristiche focali durante ogni spasmo, gli occhi e/o la testa possono presentare una deviazione laterale.

Tra le cause possono essere considerate oltre ad infezioni prenatali, ipertensione e diabete materno, cause perinatali e postnatali, anche malattie genetiche e mal formative, come anche malattie di tipo metabolico, tra cui ricordiamo la fenilchetonuria, l'iperglicemia non chetonica, la polidistofia.

Gli spasmi possono anche essere unilaterali e può esserci anche un intenso movimento oculare. Alcuni pazienti modificano il loro comportamento prima del verificarsi del primo spasmo (aura) qualora esistano degli eventi focali che precedono gli spasmi, ovvero il bambino può diventare apatico e perdere interesse per il gioco, comportamento accompagnato da una regressione motoria.

I casi sintomatici rendono conto di più dell'80% dei casi. Molti pazienti non presentano più spasmi dopo i 5 anni d'età, sebbene la maggior parte dei bambini continuano a presentare altri tipi di convulsioni, ritardo cognitivo e/o motorio e problemi comportamentali. I deficit neurologici interessano soprattutto le funzioni visive o motorie. Essi sono spesso la conseguenza della causa degli spasmi, piuttosto che la conseguenza dell'epilessia.

La terapia è fondamentale per impedire un continuo susseguirsi di queste crisi.

Il trattamento di questi spasmi si è basata per molto tempo sull'uso dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Esso provoca, però, una moltitudine di effetti collaterali molto seri. Studi recenti hanno dimostrato che la dieta chetogena non solo è più efficace dell'ACTH, ma ha meno effetti collaterali e una migliore prospettiva di successo a lungo termine[50].

I ricercatori del John Hopkins Hospital hanno eseguito uno studio su soggetti trattati con la dieta chetogena e L'ACTH.

I risultati sono stati favorevoli alla dieta chetogena. Essa fermava gli spasmi nella maggior parte dei pazienti trattati, provocando una serie di effetti collaterali, nettamente inferiori a quelli provocati dall'ACTH.

Inoltre, bisogna ricordare che il costo dell'ACTH nel 2009 è approssimativamente intorno \$8000 ogni giorno.

Il costo della dieta chetogena nel 2009 è approssimativamente di \$15 al giorno. La dieta chetogena è proposta ai genitori di bambini che presentano **spasmi infantili**, come prima linea terapeutica al John Hopkins Hospital [49].

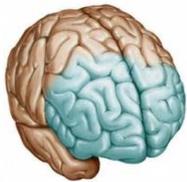
Crisi focali o parziali

Nelle epilessie focali la prima modificazione clinica indica un coinvolgimento di una zona di un solo lobo cerebrale. Nascono da un lobo e, ricordando dall'anatomia che ciascun lobo controlla una parte del corpo controlaterale, la sintomatologia interesserà l'emisoma controlaterale all'emisfero colpito. Le crisi sono caratterizzate dall'iperfunzione del lobo interessato: una crisi che parte dal lobo occipitale darà così una crisi visiva, una crisi che parte dal lobo frontale darà una crisi motoria, una crisi che parte dal lobo parietale darà crisi sensitiva e una crisi che parte dal lobo temporale darà una crisi che interessa una delle funzioni di quel lobo.

A seconda della zona dell'encefalo colpita, vi possono essere vari tipi di epilessie:

- Epilessie del *lobo frontale*:

Lobo frontale



- funzioni intellettuali superiori (coscienza e risposte agli stimoli esterni)
- personalità
- coordinazione motoria per la deglutizione
- salivazione
- vocalizzazione
- masticazione
- mimica facciale
- movimento di mani, braccia, torso, zona pelvica, gambe e piedi.

a seconda di quale area del lobo colpisca, possiamo avere crisi della corteccia motoria, della zona frontopolare anteriore etc etc. anche se diverse fra loro, tutte hanno in comune manifestazioni motorie toniche, cloniche o posturali, improvvisa perdita del tono muscolare, brevità della crisi, rapida progressione in generalizzazione, confusione scarsa o assente, crisi numerose soprattutto durante il sonno. È chiaro che, a seconda dell'area dalla

quale la crisi trae origine, i sintomi e i segni saranno differenti, collegati alle funzioni svolte da quella parte di lobo presa in considerazione, per esempio nelle crisi della corteccia motoria avremo, tra i sintomi, arresto del linguaggio, scosse agli arti, specie alle mani, o nelle crisi cingolate, dove vi è, oltre a problemi legati a sintomi neurovegetativi, anche cambiamenti di umore, nelle crisi opercolari, ove si riscontra un'abbondante salivazione, deglutizione, paura, clonie focali e allucinazioni gustative.

- Epilessie del *lobo temporale*:

Lobo temporale sinistro



In ciascuna di queste aree vengono interpretati gli impulsi provenienti da vari organi di senso;

- udito
- visione
- memoria di tutto ciò che udiamo o vediamo
- riconoscimento delle parole
- personalità, comportamento e comportamento sessuale

Lobo temporale destro



- udito
- comprensione
- organizzazione
- concentrazione su ciò che si vede o sente
- riconoscimento delle note musicali, dei suoni e delle informazioni non verbali (per esempio disegni)
- memoria a lungo termine

- personalità e comportamento sessuale

rappresentano il 30-35 % delle sindromi epilettiche. Spesso sono la conseguenza di tumori a bassa invasività. In queste epilessie sono frequenti sintomi di tipo uditivo e visivo. Possono causare allucinazioni mentali o essere provocate soltanto da un rumore molto forte. I sintomi di tipo neurovegetativo sono comuni . Sono caratterizzati da automatismi gestuali e sensazioni di déjà-vù dovuto a percezioni temporali distorte, con confusione, disorientamento, disturbi del linguaggio.

- Epilessie del *lobo parietale*:



- vista e tatto
- coordinamento di sensi diversi
- controllo sensorio del corpo
- scrittura
- matematica
- linguaggio
- posizione del corpo
- capacità di maneggiare oggetti
- memoria verbale e non

interessate da sintomi quali allucinazioni gustative e sensazione di movimenti degli arti, vertigini, disorientamento, senso di soffocamento, con illusioni corporee che possono riguardare la postura e la posizione delle estremità di una parte del corpo.

- Epilessie del *lobo occipitale* :

Lobo occipitale



- interpretazione corretta di ciò che si vede
- scrittura e lettura
- capacità di trovare oggetti

- identificazione dei colori
- riconoscimento delle parole e degli oggetti disegnati
- capacità di riconoscere se un oggetto si sta muovendo.

Esistono forme di probabile origine genetica e forme secondarie a situazioni organiche come prematurità, di stress perinatale, malattia celiaca o situazioni mal formative. Questo tipo di epilessia si può presentare in due forme: una, della prima infanzia, caratterizzata da deviazione tonica degli occhi e vomito, la seconda, più tardiva, con positività per emicrania ed epilessia.

Stato di male

Il Gruppo di Studio della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha adottato la seguente definizione: “Uno stato di male epilettico è una situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli tali da rappresentare una condizione epilettica continua”. In parole povere, il soggetto tra una crisi e l'altra non ritorna alla condizione normale

Lo SE è una emergenza neurologica poiché, se non si esaurisce, può causare danni sistemici e neurologici permanenti o addirittura portare al decesso. Bisogna considerare infatti che la mortalità dipende da vari fattori: la causa che ha scatenato lo SE (prognosi più infausta nelle encefalopatie anossiche acute), la tempestività e la correttezza del trattamento dello SE e delle cause che l'hanno provocato, l'età dei pazienti e la semeiologia e durata dello SE (prognosi più infausta per lo SE generalizzato convulsivo). Infatti raramente lo SE risulta la prima manifestazione epilettica del paziente, mentre più frequentemente (75% dei casi) rappresenta

l'evoluzione o la esacerbazione della malattia epilettica nota e in trattamento, oppure è sintomatico di lesioni cerebrali evolutive.

È preferibile riservare il termine epilettico a quelle condizioni in cui lo stato di male si verifica nel contesto di una epilessia.

La causa più frequente è un errore nella scelta o nella somministrazione del trattamento farmacologico o una sua brusca sospensione.

La situazione potenzialmente più pericolosa, e che necessita di uno studio elettroclinico e di una terapia aggressiva, è rappresentata dagli SE con componente motoria, in particolare gli SE convulsivi. Questi possono essere sostenuti da crisi generalizzate che interessano

contemporaneamente tutta la corteccia cerebrale o derivare da crisi ad inizio focale con secondaria generalizzazione. Già nei primi minuti di crisi epilettica si attivano dei meccanismi compensatori tesi a prevenire il danno del sistema nervoso centrale, efficaci per i primi 20–30 minuti di stato (fase di compenso). Se lo SE si prolunga oltre i 30 minuti, questi processi divengono rapidamente insufficienti ed inefficaci e compaiono molteplici alterazioni che conducono al danno neuronale (fase di scompenso). Inoltre, la diminuzione del contenuto di ossigeno e di glucosio cerebrale e la deplezione del contenuto energetico neuronale conduce ad un danno ischemico.

Diviene pertanto fondamentale che lo stato di male venga interrotto nel periodo di compenso (30 minuti), al fine di prevenire le successive alterazioni sistemiche. Il male epilettico è da considerarsi una vera e propria emergenza medica, in quanto la probabilità di andare incontro a morte è di circa il 20%, mentre è anche maggiore quella di avere delle sequele neurologiche permanenti.

Disordini che simulano l'epilessia

Molti eventi improvvisi e di breve durata possono simulare le crisi epilettiche, e sono una causa frequente di errori diagnostici. Ai tempi dell'antica Grecia, si confondeva la crisi isterica con la crisi epilettica; oggi si conoscono precisamente i caratteri fondamentali che permettono di distinguere queste due crisi. La crisi isterica ad esempio, non avviene mai quando si sta soli, perché non avrebbe senso; inoltre il paziente che soffre di crisi isteriche, non si fa mai male quando cade.

Tra questi eventi possiamo ricordare :

Crisi psicogene.

Sono dovute ad alterazioni dei meccanismi che regolano le emozioni. La forma più comune è l'attacco di panico, una delle manifestazioni della nevrosi d'ansia e degli stati depressivi. Il paziente va incontro, in condizioni ambientali appropriate (in mezzo alla folla, in un ascensore, ecc.), ma anche senza alcuna causa apparente, ad uno stato acuto di terrore con senso di morte imminente, perdita della padronanza di sé, impressione di impazzire. Si accompagnano i sintomi fisici dell'ansia (vuoto alla testa, pseudo vertigini, palpitazione cardiaca, nodo alla gola, oppressione toracica, vuoto epigastrico). La comparsa, quindi, di queste crisi, compaiono dopo stimoli particolari di carattere emotivo, come eccessivo livello di preoccupazione, atteggiamenti teatrali. E', quindi, necessario curare la

condizione psicopatologica di base. Generalmente, la frequenza degli episodi non è influenzata dall'effettuazione o meno della terapia.

Sincopi

Fondamentale è la diagnosi differenziale con le sincopi.

La **sincope** è una forma di patologia caratterizzata da una improvvisa perdita di coscienza. E generalmente accompagnata da fenomeni di tipo epilettico. Delle volte può essere molto difficile distinguere le due cose; si presentano con sudorazione fredda, nausea, vertigini, sensazione di astenia, possono comparire scosse mio cloniche, le quali può essere seguite dalla perdita di coscienza. La durata dell'evento è breve, ma bisogna essere accorti nel rialzarsi, poiché se la posizione eretta viene assunta troppo rapidamente, l'episodio potrebbe ripetersi, portandoci alla diagnosi sbagliata di epilessia. A causare la sincope può essere uno scarso afflusso al cervello del sangue, dovuta ad una riduzione della circolazione cerebrale. Può essere transitoria e associata ad alterazioni del flusso circolatorio e delle funzionalità respiratorie, oltre che ad una generale riduzione della potenza muscolare. Chi sta per avere una sincope, sa che sta per perdere conoscenza, cosa che non avviene mai nelle crisi di grande male: la perdita di coscienza in questo caso è improvvisa e immediata per cui il paziente il più delle volte si fa male cadendo. La frequenza nella popolazione è molto alta, con statistiche che portano ad identificare quasi il 50 % tra bambini ed adolescenti.

Ipocalcemia

Diminuzione al di sotto della norma del contenuto di calcio ionizzato serico in presenza di normale contenuto di proteine plasmatiche. Le cause più frequenti sono: ipoparatiroidismo, carenza di apporto di calcio per via alimentare, diminuito assorbimento di calcio da malattie intestinali e da carenza di vitamina D, alcalosi (per aumentata fissazione di calcio all'osso).

I sintomi principali sono neuromuscolari: formicolii alle estremità, contrazioni muscolari involontarie, crampi, crisi tetaniche;

Altri sintomi e segni riguardano: il sistema nervoso centrale (irritabilità, depressione, psicosi; queste ultime, soprattutto nelle ipocalcemie croniche), l'apparato digerente (crampi intestinali, malassorbimento), l'apparato cardiovascolare (all'elettrocardiogramma si osserva allungamento dell'intervallo QT, cioè dei tempi di

depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare). Non vi è, comunque sia, la perdita della coscienza.

Ipoglicemia

Il SNC si nutre esclusivamente di glucosio, quindi per un suo corretto funzionamento, è essenziale per il sistema nervoso. L'ipoglicemia corrisponde ad una quantità insufficiente di glucosio nel sangue. Il tasso normale deve essere compreso tra 0.70 g/l e 1.10 g/l a digiuno. Può verificarsi, ma è un fenomeno alquanto raro, che vi sia un difetto di trasporto di glucosio cerebrale. Questo porta ad una serie di segni e sintomi che ricordano, in qualche modo, le crisi epilettiche, come confusione mentale, debolezza muscolare, sudorazione, convulsioni, fino ad arrivare alla perdita di coscienza. L'ipoglicemia può essere dovuta anche da alcuni farmaci, come i beta- bloccanti o l'insulina.

Spasmo della glottide

Insorge tra i 6 e i 18 mesi. A seconda dei sintomi e segni che lo contraddistinguono, possiamo distinguere due tipi di crisi: cianotico e pallida, che in alcuni casi possono associarsi tra loro. Nella *cianotica* vi è una contrazione violenta di tutta la muscolatura laringea ed in particolare delle corde vocali che si "avvicinano l'una all'altra" determinando disfonia e grave dispnea (ostacolo alla respirazione).

Si presenta una diminuzione della gittata cardiaca e dell'irrorazione cerebrale. Il bambino piange per alcuni secondi, dopodiché trattiene il respiro, portandosi in uno stato di apnea, con la conseguente cianosi, che nei casi peggiori, può portare a perdita di coscienza.

L'episodio si risolve in 1-2 minuti. Nella *pallida*, la crisi è molto simile, con la differenza che si possono avere, in questo caso, scosse cloniche. Sono provocate da paura improvvisa o da dolore per una caduta e, anch'esse, si risolvono dopo 1-2 minuti.

Narcolessia

La narcolessia è un disturbo del sonno caratterizzato da un'eccessiva sonnolenza durante il giorno che viene avvertita nonostante la persona abbia dormito sufficientemente la notte. A differenza dell'ipersonnia, in cui l'aumento del sonno è graduale e non riposa, nella narcolessia si presenta come veri attacchi improvvisi, al termine dei quali ci si sente riposati (fino al ritorno di un nuovo attacco di sonno). Questi episodi possono durare qualche minuto, mezzora, a volte anche un'ora, e possono verificarsi anche in momenti non aspettati. Si perde il tono muscolare, si hanno allucinazioni e si va incontro a paralisi

del sonno.

Cataplessia

La persona, in seguito ad un'emozione forte può perdere il tono muscolare, accasciarsi a terra senza riuscire a muoversi, mantenendo la coscienza di ciò che sta avvenendo.

Emiplegia Alternante

La Emiplegia Alternante è una sindrome neurologica rara a causa della quale si verificano ripetuti attacchi transitori di emiplegia (paralisi di un lato del corpo) che interessa un lato del corpo, o l'altro, o entrambi.

L'emiplegia varia da semplice debolezza in una delle estremità ad una completa perdita del movimento e della sensibilità. Gli attacchi possono durare minuti, ore, giorni o settimane e di norma cessano con il sonno.

I bambini affetti da Emiplegia Alternante mostrano una ampia gamma di sintomi in aggiunta a quelli tipici della malattia.

Questi sintomi includono attacchi ipotonici (mancanza di tono muscolare), postura distonica (irrigidimento delle estremità), nistagmo e altre anomalie oculomotorie, ritardo mentale e crisi epilettiche.

Non tutti i bambini soffrono di tutti questi sintomi associati e attualmente non c'è nessuna prova che questi sintomi siano davvero associati, o causati dalla Emiplegia Alternante.

Attacco ischemico transitorio

Il TIA si risolve nell'arco di pochi minuti e molte volte, poiché le zone interessate nei TIA e nell'epilessia possono essere le stesse, si possono confondere le une con le altre. Quando, ad esempio, è interessato il circolo posteriore, il paziente cade, può perdere conoscenza o non perdere conoscenza, e poi si rialza.

La cosa più importante è la clinica. Nel 90% dei casi, la diagnosi di epilessia è clinica. Nei casi dubbi abbiamo l'elettroencefalografia (EEG). Può accadere che in un paziente epilettico al di fuori della crisi, l'EEG sia normale. Quindi è importante farlo durante la crisi, perché durante la crisi l'EEG è sempre patologico.

Convulsioni febbrili

O iperpiretiche, crisi convulsive generalizzate, con durata massima di 10-15 minuti, che si verificano nel corso di un accesso febbrile (temperatura superiore a 38 °C), durante la fase d'aumento rapido della temperatura, indipendentemente da malattie neurologiche attuali o precedenti. Sono caratteristiche della prima - seconda infanzia (6 mesi-6 anni): il 3-5% dei bambini di questa età hanno convulsioni febbrili e il periodo di maggiore incidenza è intorno al secondo anno. Spesso nelle famiglie di questi bambini vi è un parente che ha avuto convulsioni febbrili durante l'infanzia. Durante la crisi il bambino presenta clonie (scosse), può diventare rigido oppure atonico (molle) e perdere conoscenza. La diagnosi viene formulata in base alla sintomatologia e all'elettroencefalogramma, che al di fuori della crisi (fase intercritica) è normale. Le convulsioni febbrili possono ripetersi col ripetersi degli episodi febbrili, ma la possibilità che evolvano in un'epilessia è bassa (2-5%). Vi sono anche convulsioni febbrili complesse che però compaiono prima dei 18 mesi, hanno durata superiore a 15 minuti e interessano solo metà corpo. Queste ultime sono più frequenti nei bambini con precedenti disturbi neurologici, e il cui elettroencefalogramma intercritico presenta alterazioni.

Le strade terapeutiche

Terapia farmacologica

Nella cura dell'epilessia sono disponibili trattamenti farmacologici ed opzioni non farmacologiche che richiedono un'attenta individualizzazione del trattamento al singolo paziente, basandosi su caratteristiche delle crisi e delle diverse sindromi epilettiche, che sulle evidenze relative ai farmaci.

La terapia farmacologica è, solitamente, la prima strada sulla quale viene indirizzato un paziente che soffre di attacchi epilettici.

Sono attualmente disponibili un numero particolarmente alto di farmaci antiepilettici.

Fino a qualche decennio fa, in commercio vi erano pochissimi farmaci per la cura di questa malattia, ma dagli ultimi anni sembra che ci sia stato un vero e proprio boom. Farmaci come il Fernobarbital, usato da più di un secolo, e i Bromuri, erano in uso già nella letteratura di fine '800. Negli ultimi decenni si sono aggiunti a questi una serie di nuovi farmaci che per la loro facilità di somministrazione e per la facilità della loro reperibilità, hanno riscosso un enorme successo nella terapia medica dell'epilessia. Molti di questi sono

sviluppati razionalmente con l'intento di agire sui bersagli cellulari e molecolari significativi per l'epilettogenesi.

I principali bersagli molecolari dei farmaci antiepilettici sono rappresentati dai recettori GABA-A e AMPA-NMDA, dai canali voltaggio dipendenti Na⁺ e Ca⁺ di tipo T.

In particolare, l'azione GABAergica, bloccante i canali del sodio, conferiscono a questi farmaci efficacia nei confronti delle crisi parziali e generalizzate convulsive. L'azione bloccante dei canali calcio da parte di alcuni farmaci attesta un maggiore efficacia nelle crisi generalizzate non convulsive (con assenze).

I farmaci antiepilettici (AEDs) possono essere usati da soli (monoterapia) o in associazione ad altri farmaci (politerapia).

Gli AEDs sono soprattutto usati nel trattamento a lungo termine per prevenire le crisi. Con un uso attento possiamo avere un controllo completo della crisi, fino a che la sindrome epilettica arrivi alla remissione completa con una qualità di vita normale, altre volte riducono solo il numero degli spasmi, la loro frequenza e l'intensità, arrivando fino ad una riduzione del 50% degli spasmi epilettici.

A fronte di questa grande innovazione e dei benefici che apportano i farmaci antiepilettici, bisogna ricordarsi gli aspetti "*negativi*" del loro utilizzo.

Spesso contrastano tra di loro, spesso diminuiscono l'effetto dell'altro, spesso lo annullano. In sostanza, il trattamento può essere integrato dall'uso di più farmaci, e bisogna stare attenti ad usare quelli giusti per il paziente in trattamento e tenere conto dei vari effetti collaterali, quindi vi deve essere un'ottima conoscenza delle caratteristiche principali dei farmaci antiepilettici e dei criteri di selezione del farmaco.

Molti di questi farmaci sono accompagnati da effetti collaterali che rappresenta un vero e proprio ostacolo nella qualità della vita dei pazienti, senza contare che i trattamenti che durano per molto tempo, possono apportare conseguenze negative anche sulle funzioni cognitive e sugli aspetti comportamentali dei pazienti, specie nei pazienti in età evolutiva.

Dal 1930 fino al 1978 sono stati identificati e commercializzati una serie di farmaci antiepilettici, alcuni dei quali ancora in uso. Questi sono considerati farmaci antiepilettici *convenzionali*. I nuovi farmaci hanno contribuito a curare pazienti epilettici che non rispondevano alla terapia con i farmaci antiepilettici convenzionali. Inoltre, quando non vi è una interazione tra vecchi farmaci e nuovi farmaci, i due possono essere utilizzati insieme con miglioramenti della qualità della vita.

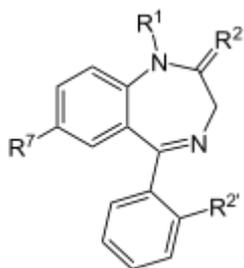
Le terapie generalizzate idiopatiche rispondono bene al trattamento farmacologico, un 35 % dei pazienti epilettici con crisi localizzate continua a presentare crisi malgrado un trattamento ottimale.

Una volta diagnosticata la malattia e appurato che vi sia un'alta percentuale di ritorno della crisi, il trattamento farmacologico può essere cominciato. Si tende preferenzialmente, ad utilizzare un solo farmaco (monoterapia); nel momento in cui si ha una mancata risposta terapeutica alla prima monoterapia, viene introdotto il secondo farmaco, sempre continuando la monoterapia. Nella maggior parte dei casi, però, anche in questo modo difficilmente si riescono a controllare le crisi, ed è a questo punto che si comincia la politerapia, che nel 10% dei casi riesce a fornire un risultato soddisfacente.

La terapia farmacologica antiepilettica si prefigge lo scopo di:

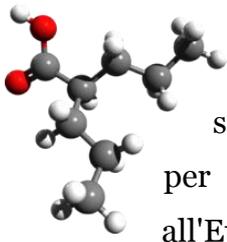
- controllare le crisi nel miglior modo possibile;
- non indurre effetti collaterali.

Farmaci antiepilettici convenzionali



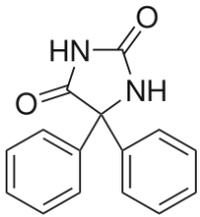
Benzodiazepine

Hanno un effetto anticonvulsivante. La modulazione avviene mediante il legame sul recettore GABA-A, un recettore formato da 5 domini transmembrana (*alfa, beta, gamma* sono le subunità più comuni nelle numerose varianti dei recettori GABA-A). L'acido γ -amminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del Sistema Nervoso Centrale. Le Benzodiazepine si legano nell'interfaccia tra la subunità γ e la α determinando un aumento di frequenza di apertura del canale e un aumento dell'affinità del GABA al suo sito di legame: ne consegue un flusso maggiore di Cl^- in entrata, una maggiore iperpolarizzazione della membrana neuronale (con ampliamento del periodo 'refrattario') e un ritardo dell'insorgenza del nuovo potenziale d'azione. Tra questi farmaci, vanno ricordati il Clobazam, (nome commerciale Frisium), il Clonazepam, (nome commerciale Rivotril) impiegato generalmente nella politerapia in vari tipi di crisi, tranne che nelle crisi di tipo mio cloniche ove trova impiego da solo. Per quanto riguarda, invece, gli stati iniziali delle crisi, vengono comunemente utilizzati il diazepam e il lorazepam.



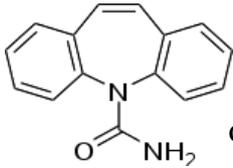
Valproato (VPA)

Uno dei più utilizzati poiché efficace nella maggior parte delle crisi e delle sindromi epilettiche. Il Valproato è molto efficace nella cura dell'epilessia per il contenimento delle crisi d'assenza (è preferito il Valproato rispetto all'Etosuccimide se il paziente ha anche crisi tonico-cloniche generalizzate). Può anche controllare molte crisi tonico-cloniche. E' utilizzato oralmente come Valproato di sodio, ma in commercio si ritrova anche a rilascio ritardato e formulazione parenterale. È stato descritto un effetto del farmaco nel facilitare la *Decarbossilasi dell'Acido glutammico* (GAD, per la sintesi del GABA). A concentrazioni molto alte aumenta la conduttanza di membrana al potassio. Questi effetti fanno pensare che il farmaco agisca attraverso un'azione diretta sui canali di membrana per il potassio. Ha un rapido assorbimento, emivita plasmatica che si aggira intorno alle 9-18 h, ed è metabolizzata quasi esclusivamente a livello epatico.



Fenitoina (PHT)

La Fenitoina, (denominata anche Difenilidantoina e Dintoina) è un farmaco antiepilettico efficace nel risolvere le crisi tonico-cloniche e parziali. È però totalmente inefficace nei confronti delle assenze, che può addirittura aggravare. Introdotta nel 1938, essa è disponibile in formulazione orale e parenterale. Generalmente non è utilizzato come primo impiego, questo perché una volta saturato l'enzima, l'aumento della dose determina un incremento non lineare delle concentrazioni plasmatiche, non correlato con la dose. Somministrata per os (nello stato di male epilettico invece è da preferirsi la via endovenosa), la Fenitoina viene assorbita lentamente per poi distribuirsi rapidamente nell'organismo, legata all'Albumina plasmatica, per raggiungere alte concentrazioni nel Sistema Nervoso Centrale. Massima parte del farmaco viene metabolizzata nel fegato, mentre una minima parte (5%) viene secreta imm modificata con le urine. Il farmaco è sconsigliato nei bambino sotto i tre anni, ed è altresì importante non interrompere bruscamente la terapia. La Fenitoina stabilizza le membrane neuronali riducendo il flusso di ioni sodio nei neuroni in stato refrattario o durante la depolarizzazione, durante la quale essa riduce anche l'ingresso di ioni calcio sopprimendo così la scarica ripetitiva, causa degli attacchi.

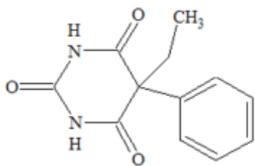


Carbamazepina (CBZ)

In commercio dal 1974, essa trova impiego nelle crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate, ma può determinare un deterioramento delle assenze e delle crisi mio cloniche. Deriva chimicamente da farmaci antidepressivi tricyclici. La sua azione più nota a livello del sistema nervoso è quella di rallentare il recupero dei canali al sodio, sebbene abbia anche effetti metabolici importanti interferendo con il ciclo degli inositoli e con la GSK (glicogeno-sintetasi-chinasi). Ha un lento assorbimento, si lega alle proteine plasmatiche per il 75% ed ha un'emivita dalle 10 alle 20 h.

Etosuccimide

Il suo nome commerciale è Zarotin. Si usa prevalentemente nelle epilessie generalizzate con crisi di assenza. Ha un ottimo assorbimento gastrico, si lega alle proteine plasmatiche, ma ciò non è rilevante poiché la percentuale è trascurabile. Ha un'emivita di 40 h e metabolismo epatico.



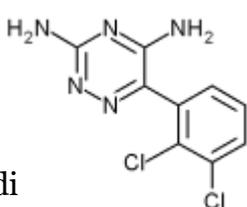
Fernobarbital (PB)

E' un farmaco utilizzato da molto tempo, in quanto disponibile già dai primi anni del 1900. È un barbiturico usato come farmaco per le sue proprietà ipnotiche, sedative e anticonvulsanti. Negli anni 1930 e 1940 veniva spesso prescritto per il trattamento di una serie di disturbi (come l'insonnia), ma cadde in disuso quando negli anni 1960 cominciarono ad apparire ipnotici relativamente meno pericolosi (principalmente le benzodiazepine).

Risulta efficace in quasi tutte le crisi, tranne che in quelle con assenze. Ha un'emivita plasmatica di circa 90 h, legame proteici del 40- 60 % ed è eliminato dai reni, metabolizzato dal citocromo P450.

Farmaci anti epilettici di nuova generazione

I farmaci di seconda generazione, ovvero approvati negli ultimi anni, sono : Felbamato, Gabapentin, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Zonisamide e Pregabalin.

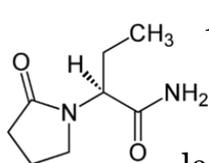


Lamotrigina (LTG)

La Lamotrigina (commercializzata in Italia col nome

di Lamictal), è un farmaco antiepilettico utilizzato per il trattamento dell'epilessia e del disturbo bipolare.

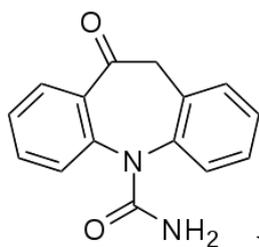
Nell'epilessia il farmaco è utilizzato per le crisi parziali, per le crisi di tipo tonico-clonico (o crisi denominate "grande male") e per le crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut. La Lamotrigina è molto efficace nelle persone che non hanno risposto alla Carbamazepina e/o al Valproato. E' rapidamente assorbita, instaura un legame proteico del 55%, viene eliminata per via renale. Le concentrazioni plasmatiche di questo farmaco possono essere alterate dal Valproato e dai farmaci induttori epatici.



Levetiracetam (LEV)

Il Levetiracetam è il nome del principio attivo di indicazione specifica per le forme parziali di crisi epilettiche, soprattutto per evitare crisi miocloniche.

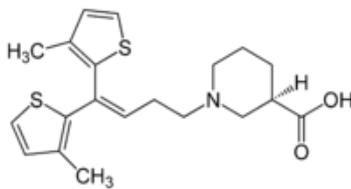
Si somministra sia singolarmente che insieme ad altri principi che ne aumentano l'effetto, e il suo nome commerciale è Keppra. Ha un'ampia biodisponibilità, un rapido assorbimento, un legame proteico trascurabile. Si può somministrare anche per via endovenosa



Oxcarbazepina (OXC)

Un profarmaco della Carbamazepina. Dopo l'assorbimento, che risulta vicino al 100 per cento e non è influenzato dai pasti, la Oxcarbazepina viene rapidamente convertita nel metabolita attivo, la 10-idrossi-carbamazepina. Il picco dei livelli sierici compare dopo circa 5 ore e l'emivita è di 8-11 ore. A differenza della

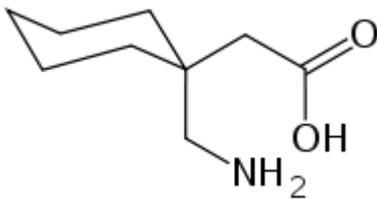
Carbamazepina, la farmacocinetica della Oxcarbazepina non varia con l'assunzione cronica poiché non dà autoinduzione metabolica, quel fenomeno per cui è lo stesso farmaco a promuovere la sintesi di nuovi enzimi accelerando la sua trasformazione metabolica e favorendo la comparsa di tolleranza. E' indicata nel trattamento monoterapico e come terapia associata, sia in adulti che in bambini con più di tre anni, nelle crisi parziali associate o meno a secondaria generalizzazione e nelle crisi tonico-cloniche. Anch'essa ha un'ampissima biodisponibilità.



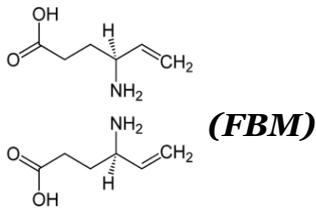
Tiagabina (TGB)

Commercializzato con il nome di Gabitril, è un inibitore di GAT-1, il più diffuso trasportatore del GABA. Il suo effetto è conseguentemente quello di aumentare la permanenza di GABA a livello sinaptico, e quindi la sua disponibilità. Gli studiosi hanno accertato che bloccando la GAT-1 con farmaci appropriati si previene l'iperstimolazione delle cellule nervose. Si utilizza nella terapia associata alle crisi parziali eventualmente secondariamente generalizzate. Rapidamente assorbita, metabolizzata a livello epatico.

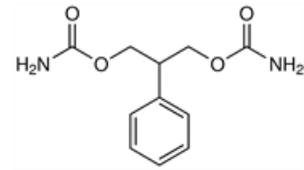
Gabapentin (GBP)



Viene commercializzato, come farmaco generico, sotto il nome di Gabapentin. Viene utilizzata in pazienti con crisi parziali refrattarie, anche con secondaria generalizzazione. Viene eliminata per via renale. Sebbene ben tollerato, il suo uso è stato limitato dalla scarsa efficacia e dal timore di possibili esacerbazioni delle crisi convulsive.

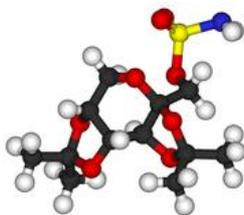


Vigabatrin (VGB) e Felbamato



Il Vigabatrin è un anticonvulsante che inibisce il catabolismo del GABA. Viene utilizzato come terapia contro l'epilessia nel caso in cui altri principi non hanno mostrato efficacia (refrattaria) e da utilizzare in associazione ad altri principi attivi, dove studi confermano la diminuzione degli episodi epilettici a seguito di tale somministrazione. Inoltre si utilizza nella sindrome da *spasmo infantile*. L'utilizzo è esclusivamente in monoterapia. Il Felbamato (in Italia Taloxa) viene usato, con particolari restrizioni, nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut, refrattaria ad altri ADEs. Entrambi sono da utilizzare in pazienti refrattari ad altri trattamenti, in quanto associati ad effetti collaterali particolarmente severi.

Topiramato (TPM)



Il Topiramato (Topamax) è un farmaco anticonvulsivante, impiegato nel trattamento in associazione delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria non sufficientemente controllate con altri anti-epilettici, e nelle crisi tonico-cloniche primariamente generalizzate.

In età pediatrica, il Topiramato trova indicazione anche nel trattamento della sindrome di Lennox-Gastaut.

Studi clinici hanno valutato l'impiego del Topiramato anche nel disturbo bipolare, nel trattamento dell'obesità, nel disturbo da alimentazione incontrollata, nell'alcolismo, nel disturbo da stress post-traumatico.

Il Topiramato favorisce l'azione del GABA (Acido Gamma-AminoButirrico) su alcuni recettori GABA-energetici, inibisce la neurotrasmissione eccitatoria bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendenti, riduce l'attivazione di alcuni recettori del glutammato e potenzia l'effetto inibitorio dell'acido gamma-aminobutirrico(GABA).

Il farmaco è anche un debole inibitore dell'*anidrasicarbonica*. Ben assorbito dopo somministrazione orale, il Topiramato raggiunge le concentrazioni ematiche massime dopo circa 2 ore. La biodisponibilità non è influenzata dalla presenza di cibo nello stomaco. Metabolizzato dal fegato per il 20% circa; Viene eliminato principalmente con le urine (> 85%) come farmaco immodificato e sotto forma di metaboliti. L'emivita è di circa 21 ore, tuttavia può essere ridotta a 12-15 ore in seguito all'induzione degli enzimi epatici da parte di altri farmaci. Viene utilizzato nel trattamento delle crisi parziali e delle crisi tonico-cloniche primariamente generalizzate, sia in poli che in monoterapia, nonché nella sindrome di Lennox-Gastaut [23].

Zonisamide

Zonegran è un farmaco contenente il principio attivo Zonisamide. Trova indicazione come terapia aggiuntiva nel trattamento dei pazienti adulti con crisi epilettiche parziali. Può essere utilizzato in pazienti con o senza generalizzazione secondaria. La Zonisamide è un derivato della Sulfonamide capace di inibire i canali-T del calcio.

E' un farmaco utilizzato in Giappone e negli Stati Uniti ma meno in Europa dove il suo sviluppo ha subito un rallentamento a causa degli effetti collaterali che ha manifestato durante gli studi preclinici (nefrolitiasi). La zonisamide è efficace nel trattamento delle crisi parziali e secondariamente generalizzate, e delle convulsioni miocloniche (spasmi infantili o sindrome di West). Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente con il trattamento con Zonegran (osservati in più di 1 paziente su 10) sono anoressia, agitazione, irritabilità, stato confusionale, depressione, atassia, vertigini, deficit della memoria, sonnolenza e diplopia.

Pregabalin

È il più nuovo antiepilettico, quindi mancano ancora dati pediatrici, ma possiamo dire che il Pregabalin è un analogo dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore cerebrale con funzione inibitoria. Il farmaco, che ha una struttura simile alla Gabapentina, si lega alla subunità alfa₂-delta dei canali del calcio voltaggio-dipendenti del Sistema Nervoso Centrale, riducendo la depolarizzazione indotta dall'entrata del calcio nelle cellule con conseguente modulazione nel rilascio di neurotrasmettitori.

Somministrato per via orale, il Pregabalin viene assorbito rapidamente; le concentrazioni di picco vengono raggiunte entro 1 ora. La biodisponibilità è intorno al 90%. Il cibo rallenta la velocità di assorbimento, ma non riduce la quota di farmaco assorbito. Il Pregabalin non si lega alle proteine plasmatiche e viene eliminato pressoché totalmente (98%) immutato con le urine. L'emivita plasmatica è di circa 6,3 ore.

I farmaci antiepilettici funzionano tramite siti d'attività a livello della membrana neuronale ed a livello sinaptico. Ogni farmaco possiede più meccanismi d'azione.

Esercitano la loro funzione:

1. bloccando i meccanismi d'azione che riguardano l'impulso nervoso, come i canali del sodio e del calcio sulle membrane cellulari;
2. l'inibizione a livello della trasmissione dell'acido gamma-amino-butirrico (GABA) e
3. eccitazione a livello del recettore del glutammato.

Questi effetti controllano l'insorgenza delle crisi ma, purtroppo, non riescono a bloccare l'epilettogenesi.

Molti farmaci, soprattutto tra quelli di ultima generazione, in un primo tempo venivano usati addizionati a quelli convenzionali, ma nel tempo è stato evidenziato la loro efficacia anche in monoterapia. Attraverso una serie di innumerevoli studi, si è riusciti a stimare una classificazione di farmaci indicati o meno per una determinata sindrome epilettica.

Le crisi parziali sono controllate con l'uso di Carbamazepina e della Fenitoina;

le crisi tonico-cloniche generalizzate rispondono al Valproato, alla Carbamazepina e la Fenitoina;

L'epilessia generalizzata idiopatica con crisi di assenza è ben controllata da Etosuccimide;

il Fenobarbital può essere utilizzata in tutti i casi precedenti, ma provoca più di un effetto collaterale, quindi si preferisce utilizzare, come prima via, altri tipi di farmaci.

Il Valproato è uno dei farmaci antiepilettici più utilizzati, poiché efficace nel controllo di tutte le forme di crisi generalizzate, incluse le assenze, le crisi mio cloniche, e le crisi tonico-cloniche.

Anche le benzodiazepine sono efficaci nel controllo delle crisi.

	PRIMA SCELTA	SECONDA SCELTA O ASSOCIAZIONE
EPILESSIA PARZIALE		
idiopatica	VPA	CBZ
sintomatica-criptogenetica	CBZ	VPA, TPM, VGB, TGB, LTG, GBP, LEV, OXC
EPILESSIA GENERALIZZATA		
idiopatica	VPA	LTG, ESM
sindrome di West	ACTH, VGB	VPA
sindrome di Lennox-Gastaut	VPA	TPM, LTG, FBM

In conclusione possiamo dire, i farmaci più utilizzati sono:

- per le crisi parziali, la Carbamazepina;
- per le crisi generalizzate, il Valproato.

I farmaci antiepilettici funzionano se raggiungono un livello di concentrazione ematica utile. Viene descritto per molti farmaci antiepilettici un intervallo di concentrazioni ematiche all'interno del quale si ha la massima probabilità di efficacia (range terapeutico). Il dosaggio dei livelli plasmatici del farmaco in uso appare utile in una serie di circostanze quali l'aggravamento ingiustificato delle crisi, la comparsa di effetti avversi dose-dipendenti.

La rilevanza degli aspetti di qualità di vita indica che, sebbene il completo controllo delle crisi sia da considerarsi un obiettivo primario, esso non deve essere raggiunto al costo di severi effetti collaterali indotti dagli AED.

Effetti collaterali sul sistema nervoso centrale da parte dei farmaci antiepilettici;

Bisogna tenere presente, durante la terapia farmacologica, che ogni farmaco, che sia convenzionale o di ultima generazione, porta con sé oltre che benefici per il paziente epilettico, una serie di effetti che possono diminuire drasticamente la buona qualità della

vita del paziente epilettico, portando , a volte, a tali disagi da “costringere” il paziente alla sospensione della terapia a causa degli innumerevoli effetti collaterali.

Al fine di poter classificare questi effetti collaterali, sono stati presi in considerazione 36 studi. In una gran parte di questi pazienti, le reazioni più frequenti che si sono riscontrate sono state:

1. Parestesia; (data soprattutto dall'uso del Topiramato),
2. Cefalea;
3. sonnolenza e vertigini spossatezza(segni comuni nell'uso di svariati farmaci antiepilettici, quali il Gabapentin, la Lamotrigina, il Pregabalin, il Levetiracetam e il Topiramato, nonché lo Zonisamide);
4. perdita dell'appetito;
5. Sedazione;(specie nella categoria delle benzodiazepine)
6. Disturbi dell'equilibrio
7. Problemi di tipo cutaneo, come rash o seborrea.[19].

Questi sono stati gli effetti collaterali più comunemente riscontrati. Spesso, però, l'uso cronico dei farmaci antiepilettici può portare ad una moltitudine di problemi, anche più seri, che riducono notevolmente la qualità della vita di questi malati.

- ***Rischio di ideazione suicidaria***

Una revisione dei farmaci antiepilettici da parte dell'FDA (Food and Drug Administration) ha concluso che ad ognuno dei medicinali può essere associato ad un lieve rischio di ideazione o comportamento suicidario.

L'analisi ha incluso 43.892 pazienti di età uguale o superiore ai 5 anni (27.863 nei gruppi di trattamento farmacologico e 16.029 nei gruppi placebo)

E' stato riscontrato un aumento statisticamente significativo del rischio di comportamento suicidario e ideazione suicidaria nei pazienti assegnati in modo casuale a ricevere un antiepilettico, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (Fonte: AIFA 2008). Il rischio era circa due volte quello del gruppo placebo.

Quattro dei pazienti in cura con antiepilettici hanno commesso il suicidio. Sintomi come l'ansia, agitazione, ostilità, mania e ipomania possono essere precursori della suicidabilità.

- ***Effetti collaterali dei farmaci antiepilettici sull'osso.***

L'uso dei farmaci antiepilettici si associa ad un aumentato rischio di fratture, specie in relazione alle crisi tonico-cloniche.

Questo evento può dipendere da molti fattori:

1. Aumentato turnover metabolico osseo a cui si può associare un difetto di mineralizzazione ossea, che conduce ad una riduzione della densità ossea minerale, con incremento di fratture;
2. Riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio, con possibilità di andare incontro ad osteopatia da agenti anticonvulsivanti;
3. Alcuni AED sono induttori degli enzimi microsomiali ed aumentano il catabolismo epatico di vari metaboliti della vitamina D, portando ad ipovitaminosi D, iperparatiroidismo secondario e osteomalacia;
4. Gli AED accelerano il catabolismo degli ormoni sessuali steroidei femminili, che si sa avere importante ruolo nel metabolismo osseo;
5. Gli AED possono esercitare un effetto nocivo diretto sul metabolismo minerale osseo, senza intaccare le scorte di vitamina D e sulla funzione epatica. Ad esempio, la Fenitoina può svolgere un effetto negativo diretto sugli osteociti, producendo una diminuzione della densità ossea minerale.

È stata dimostrata una relazione dose-dipendente con il rischio di frattura. Dai risultati ottenuti da diversi studi, sembra che esista un incremento molto limitato di queste nei soggetti che utilizzano CBZ, CZP, OXC, PB, e VPA. È stata osservata un'incrementata riduzione della densità ossea minerale nell'avambraccio di bambini che assumevano Carbamazepina, rispetto a coloro che assumevano Valproato.

Inoltre vi è una riduzione più marcata della densità minerale ossea del collo del femore nei pazienti che assumevano AED induttori degli enzimi microsomiali, che aumentano, cioè, il catabolismo epatico, rispetto a quelli non inducenti. [4]

Da uno studio, a cui hanno preso parte 93 donne in premenopausa, affette da epilessia, in trattamento con un singolo farmaco antiepilettico (Carbamazepina, Lamotrigina, Fenitoina o Valproato) sono stati ottenuti una serie di risultati interessanti. Le giovani donne trattate con Fenitoina hanno mostrato una significativa perdita ossea a livello del collo del femore nel giro di 1 anno.

Al contrario, quelle trattate con Carbamazepina, Lamotrigina e Valproato non hanno mostrato evidenti effetti avversi sul turnover e sulla densità minerale ossea. Questi risultati fanno sorgere dubbi circa gli effetti a lungo termine della monoterapia a base di Fenitoina sulle ossa di giovani donne con epilessia.

Uno studio coordinato dal Royal Melbourne Hospital di Victoria [20], in Australia, ha valutato l'associazione tra malattia dell'osso e somministrazione prolungata dei farmaci antiepilettici.

Allo studio hanno preso parte 31 gemelli di sesso femminile (15 monozigoti e 16 dizigoti) e 4 coppie di fratelli (con differenza di età inferiore a 3 anni) di età compresa tra 21 e 75 anni, di cui uno assumeva da più di 12 mesi un farmaco antiepilettico. La densità minerale ossea regionale (ABMD, g/cm²) è stata misurata a livello lombare, all'anca, al collo del femore, e all'avambraccio.

Sono stati definiti 3 sottogruppi:

- a) impiego dei farmaci antiepilettici per più di 2 anni;
- b) impiego di farmaci antiepilettici inducenti l'enzima;
- c) età superiore a 40 anni.

Dallo studio è emerso che i pazienti che hanno fatto uso di farmaci antiepilettici per più di 2 anni, in particolare quelli che hanno assunto antiepilettici inducenti l'enzima e quelli di età superiore ai 40 anni, presentavano valori significativamente più bassi di densità minerale ossea nei siti a rischio di frattura clinicamente rilevante.

Un discorso a parte va fatto per il Valproato e il Topiramato, antiepilettici di grande uso ma che apportano una serie di effetti collaterali.

Effetti collaterali da utilizzo di Valproato

- ***Difetti del campo visivo***

Uno studio condotto in Austria ha riportato il caso di una donna di 22 anni che ha sofferto di un difetto concentrico bilaterale nel campo visivo durante una terapia di lungo periodo con Acido Valproico. Dall'esame delle urine è emerso che la paziente presentava una

disfunzione metabolica correlata all'Acido Valproico. Questo difetto è raro ma è possibile.[12]

- ***Disfunzione del ciclo mestruale***

Il Valproato induce caratteristiche della sindrome ovarica policistica (PCOS), approssimativamente nel 7% delle donne. Questo accade specie nelle ragazze con epilessia, probabilmente a causa della relativa immaturità del loro asse ipotalamo-ipofisario-ovarico; è infatti, in questa sede che farmaci come il Valproato, potrebbe causare danni.[14]

- ***Il Valproato associato ad una più alta incidenza di malformazioni e morte fetale***

I dati riguardanti l'outcome (esito) delle gravidanze in cui il feto è stato esposto ai farmaci antiepilettici non sono ancora definitivi. L'obiettivo di uno studio coordinato da Kimford J. Meador dell'University of Florida è stato quello di determinare se l'outcome fetale variasse in funzione delle differenti esposizioni ai farmaci antiepilettici in utero.

I dati dello studio hanno indicato che la maggiore incidenza di gravi outcome avversi è stata riscontrata con il Valproato rispetto ad altri farmaci antiepilettici.

Un studio ha mostrato che bambini le cui madri avevano assunto Valproato durante la gravidanza avevano una probabilità 7 volte maggiore di sviluppare autismo rispetto a quelli non esposti a nessun farmaco per l'epilessia.

L'aumento del rischio non è stato osservato con altri antiepilettici inclusi nello studio.

Un altro studio effettuato presso l'ospedale John Hopkins, ha evidenziato che le donne che assumono Valproato, in concomitanza con il Topiramato (Topamax). I risultati ci dicono che queste donne presentavano una probabilità 11 volte maggiore di dare alla luce un bambino con difetti alla nascita rispetto a quelle che avevano assunto solamente Topiramato.

Le linee guida raccomandano anche che le donne che soffrono di epilessia assumano un solo farmaco antiepilettico durante la gravidanza; l'assunzione di più di un farmaco aumenta il rischio di difetti alla nascita.

Inoltre le donne in gravidanza dovrebbero anche evitare di assumere la Fenitoina (Dilantin, Dintoina) e Fenobarbital (Gardenale, Luminale); questi farmaci sono associati a più bassi quozienti intellettivi nella prole.

Tra il 1999 e il 2004 è stato condotto uno studio prospettico su donne gravide con epilessia in terapia con un singolo farmaco antiepilettico [Carbamazepina (Tegretol), Lamotragina (Lamictal), Fenitoina (Dintoina), o Valproato (Acido Valproico, Depakin)].

L'analisi è consistita degli esiti di neuro sviluppo all'età di 6 anni dopo l'esposizione a diversi farmaci antiepilettici nel periodo fetale. All'età di 3 anni, i bambini esposti al Valproato in utero hanno mostrato punteggi QI significativamente più bassi di quelli dei bambini esposti ad altri farmaci, di circa 9 punti inferiori rispetto ai punteggi dei bambini esposti agli altri farmaci [53].

Effetti collaterali da utilizzo di Topiramato

Grazie a una serie di studi effettuati su pazienti epilettici trattati con Topiramato, si sono riscontrati i vari effetti collaterali che questo antiepilettico si porta con i suoi effetti benefici.

Reazioni avverse meno comuni sono stati evidenziati come : disturbi cognitivi (in modo particolare, alterazione dell'eloquio), sonnolenza, vertigini, nervosismo, atassia, affaticamento, rallentamento psicomotorio, disturbi della vista, disturbi della memoria, confusione, anoressia, nausea, perdita di peso, depressione, dolori addominali, anomalie del comportamento. [15-16]

Il Topiramato è stato associato a miopia acuta e a glaucoma ad angolo chiuso, in genere, entro un mese dall'inizio del trattamento.

Sono stati riportati anche versamenti coroideali, che provocano uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride. Bisogna ricordare che il farmaco aumenta la pressione intraoculare, provocando problemi di questo tipo.[17]

Un altro grave effetto indesiderato è lo sviluppo di osteoporosi negli adulti e rachitismo nei bambini.

In questi ultimi il Topiramato può anche rallentare la crescita. Esso può causare una riduzione della sudorazione ed ipertermia. I bambini sono particolarmente a rischio di questo effetto indesiderato. Il Topiramato, infatti, è un inibitore dell'anidrasi carbonica, per cui c'è il rischio di perdita di bicarbonati a livello

renale, e quindi, di una diminuzione della concentrazione ematica dei bicarbonati, e di acidosi metabolica. Se questa non è trattata aumenta sia il rischio di litiasi renale che il rischio di osteomalacia, e possibilità di riduzione di crescita dell'osso.

I pazienti che assumono Topiramato dovrebbero mantenere un'adeguata assunzione di liquidi per minimizzare il rischio di formazione di calcoli renali. [18]

Si verifica calo ponderale, legato strettamente alla dose di farmaco assunta dal paziente.

In presenza di fallimenti terapeutici persistenti, malgrado un corretto trattamento farmacologico, è necessario considerare opzioni terapeutiche alternative, non farmacologiche.

Interazioni farmaci antiepilettici- alimenti

Nutrienti come causa di crisi epilettiche

L'assunzione di alcuni alimenti possono essere causa di reazioni avverse in rapporto a sostanze presenti naturalmente o aggiunte volontariamente. Alcuni ricercatori hanno tentato supplementazioni nutrizionali allo scopo di ridurre la frequenza o migliorare altri aspetti della salute nei pazienti epilettici.

Queste supplementazioni possono essere anche necessarie a prevenire gli effetti di alcune deficienze che insorgono con l'uso dei farmaci.

I risultati hanno portato a molteplici conclusioni; alcuni cibi possono apportare benefici ai pazienti epilettici, altri benché riuscissero a compensare i deficit di certi nutrienti , possono però contrastare con i farmaci antiepilettici. Questi studi sono stati fatti su popolazioni diverse, i risultati ottenuti dimostrano che la consumazione di cibi diversi portano all'insorgenza , in maniera maggiore o minore, di attacchi epilettici.

- È stato descritto che possono insorgere la convulsioni, anche se raramente, in seguito a consumo di grande quantità di ***noci di ginkgo*** [8].

Queste sono comunemente consumate in Giappone e Cina (si calcola che in media un giapponese ne consumi da 5 a 10 giornalmente).

A giorno d'oggi sono documentati casi che riportano avvenimenti di convulsioni generalizzati dopo la consumazione di una gran quantità di noci di ginkgo in persone senza

una storia di epilessia alle spalle; un bambino di 21 mesi che ha ingerito quasi 50 noci di ginkgo e un adulto di 36 anni che aveva sviluppato una crisi convulsiva a seguito di ingestione accusando spasmi 4 ore dopo questa gran quantità di noci.

Sembra che la 4- metossipiridossina (4mp), resistente alla cottura casalinga, interferisca con il corretto funzionamento dell'enzima glutammato decarbossilasi, provocando una diminuzione del livello di GABA nel cervello e inducendo, quindi, convulsioni. (la perdita di inibizione gabaergica intracorticale induce convulsioni).

L'induzione di spasmi con alta mortalità è dovuto a ***intossicazione da frutta*** in pazienti con malattia cronica renale. Una neurotossina eccitatoria contenuta in alcuni frutti sono stati presi in considerazione nell'insorgenza di questi attacchi.[9] I più comuni sintomi includono disturbo della coscienza, vomito, sintomi psichiatrici, decrescita del potere muscolare, paresi, insonnia, spasmi epilettici. La consumazione di questa frutta dovrebbe essere vietata ai pazienti con malattia renale cronica, specie negli anziani.

Numerosi studi hanno riportato la riduzione di attacchi dovuto ad un eccesso di amminoacidi dietetici e induzione di convulsioni da glutammato monosodico.[30] Un caso ha riportato l'ingestione di glutammato monosodico da parte di un bambino con sindrome Lennox- Gastaut, provocandogli spasmi.[31]

Molti importanti casi presi in considerazione hanno riportato l'insorgenza di attacchi in soggetti che consumavano ***aspartame***, specie nei pazienti fenilchetonurici.[10] Inoltre, un numero di agenti ambientali come il fumo, la consumazione di alcool, e gli elementi dietetici possono indurre gli enzimi epatici alla metabolizzazione dei farmaci, che possono avere conseguenze significative nella farmacocinetica di alcuni farmaci come gli AED.

Gli ***integratori alimentari*** che contengono alcaloidi dell'efedra e caffeina, derivata dal guaranà, sono largamente usati negli Stati Uniti per favorire il calo ponderale e aumentare le prestazioni fisiche. Spesso provocano reazioni avverse importanti che possono causare anche danni permanenti, o addirittura portare alla morte. Una review del 2000 tra gli altri effetti collaterali cita anche l'insorgenza di crisi convulsive. Haller e Benowitz , analizzando i dati della FDA sugli effetti avversi raccolti nel periodo giugno 1997-marzo 1999, hanno identificato 140 eventi conseguenti all'uso di supplementi dietetici contenenti ma huang, di cui il 47% a carico del sistema cardiovascolare ed il 18% del sistema nervoso centrale. Il Ma huang è un'erba appartenente al genere *Ephedra*, molto utilizzata come componente di

alcuni supplementi dietetici. In particolare, questo studio segnala il caso di un uomo di 26 anni che ha sviluppato uno stato epilettico dopo aver consumato per 3 anni dai 20 ai 60 mg/die di efedrina.

E' stata riscontrata l'insorgenza di convulsioni, inoltre, in un panettiere che consumava abitualmente del tè preparato con **semi di papavero**. Questo è avvenuto per un motivo molto semplice;

Il seme maturo del papavero porta, al suo interno, una trascurabile concentrazione di alcaloidi tossici. La maggior concentrazione di oppioidi si trova nel lattice della capsula prima della maturazione, momento nel quale la concentrazione dell'oppioide è massima, in quanto essa decresce gradualmente con la maturazione. Il tè di papavero viene, appunto, preparato con l'intera capsula del papavero. Essa contiene morfina, codeina e alcaloidi minori, come la papaverina e la noscapina.

La papaverina tende a bloccare i canali del calcio, inibitore della fosfodiesterasi e agonista dell'adenosina.

La consumazione eccessiva del tè preparato con i semi di papavero ha portato l'uomo ad avere convulsioni. Esso infatti, raggiungeva una quantità di morfina pari a circa 280 mg/die, con la conseguente intossicazione.

L'intossicazione da acqua spesso può provocare la comparsa di convulsioni. Generalmente si ha un'intossicazione di questo tipo nei casi di diarrea, per la somministrazione di troppa acqua senza un'adeguata contemporanea somministrazione salina, o in un'appropriata alimentazione nel bambino, dove si compiono errori di diluizione di latte in polvere. Questo provoca segni e sintomi quali un alterato stato mentale, edema cerebrale e convulsioni. Questi sono causati da un rapido declino dei livelli serici di sodio che può portare ad una disfunzione cellulare nel sistema nervoso centrale, con conseguente comparsa di convulsioni.

L'incidenza di epilessia è alta nei paesi in via di sviluppo dove la malnutrizione è prevalente. Anche se la malnutrizione non è una causa diretta della crisi, la **malnutrizione cronica** può predisporre il cervello a crisi epilettiche.

Nei grandi gruppi umani denutriti dall'America Latina, le più comuni fonti di cibo sono mais e derivati di mais. E' stato utilizzato un modello simile di malnutrizione cronica, in

cui tortillas di mais sono stati gli unici assunzione di cibo solido, per studiare l'eventuale influenza di malnutrizione a stadi più avanzati dello sviluppo del cervello. La soglia necessaria per produrre sequestri sono stati radicalmente ridotti nei ratti malnutriti. Il modello di malnutrizione utilizzata nello studio imita una forma di malnutrizione diffusa tra un gran numero di esseri umani. I risultati suggeriscono che la malnutrizione cronica, nei primi anni di vita, induce cambiamenti che possono abbassare la soglia convulsiva e lasciare il cervello più suscettibile alle crisi epilettiche.

Interazione farmaci anti epilettici- alimenti.

L'interazione farmaci – alimenti è uno dei problemi più complessi da affrontare sul piano della ricerca clinica. I principali problemi in cui ci si può imbattere riguardano:

- la variabilità degli stili alimentari;
- mancanza di standardizzazione degli alimenti e marco nutrienti;
- consumo di sostanze voluttuarie come le bevande alcoliche o i derivati delle droghe caffeiche.

I cibi possono alterare gli effetti di alcuni farmaci interferendo con i processi farmacocinetici, come l'assorbimento e l'eliminazione. Una serie di studi ha mostrato gli effetti di vari cibi con differenti enzimi epatici. Questi potevano potenzialmente avere un effetto sui livelli plasmatici degli AED , che poteva portare ad una tossicità ed efficacia dei farmaci.

Inoltre, l'uso di integrare l'alimentazione con preparati dietetici industriali o in prodotti erboristici, è di gran d'uso oggi.

L'interazione farmaci – alimenti è stato per anni tema di studio mediante l'effettuazione di trials controllati , condotti su volontari sani, con l'obiettivo di dimostrare l'interferenza di un pasto standard sulla biodisponibilità orale del nuovo prodotto farmaceutico. È possibile classificare queste interazione in tre principali categorie:

- interazione chimica, o chimico-fisica;
- interazione farmacocinetica;
- interazione farmacodinamica;

si è deciso di adoperare questo tipo di classificazione poiché pone al centro dell'interesse il prodotto farmaceutico, il suo principio attivo analizzando gli effetti dell'interazione sulle modificazioni indotte dagli alimenti sulla biodisponibilità orale sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica del principio attivo farmacologico.

Interazioni chimiche.

Come noto i prodotti farmaceutici orali spesso vengono degradati a livello della cavità gastrica e di quella intestinale, cosa che avviene anche per quanto riguarda il cibo.

I luoghi di disgregazione dei farmaci sono caratterizzati da un'alta percentuale di acidità da acido cloridrico nello stomaco e da una crescente alcalinizzazione a livello del duodeno con presenza di acidi biliari.

Il cibo viene scisso ad opera delle secrezioni gastriche, epatiche, pancreatiche ed intestinali. I processi digestivi liberano dalla matrice alimentare i fattori nutrizionali, che quindi possono essere assorbiti dalla mucosa intestinale.

I prodotti della disgregazione delle forme farmaceutiche orali si miscelano con i prodotti della digestione alimentare. E qui che si possono avere numerose interferenze di natura chimica (idrolisi, formazione di complessi, chelazioni) o di natura chimico-fisica, come la formazione di micelle o di nano particelle. L'interferenza può essere non solo diretta, ma agire anche in maniera indiretta, come ad esempio il tamponaggio dell'acido cloridrico da parte di alcuni alimenti. Questo comporta una serie di problematiche, quali:

- rallentare o aumentare la velocità di passaggio in soluzione del farmaco o di specifici nutrienti;
- diminuire o aumentare la quantità di farmaco o di specifici nutrienti che passano in soluzione;
- aumentare o diminuire il tempo di permanenza del farmaco nel lume gastrointestinale;
- modificare il tratto di mucosa che viene a contatto con il farmaco.

Queste conseguenze si riflettono sulla bio-disponibilità del farmaco e/o sull'assorbimento di alcuni nutrienti.

Interazioni farmaco-cinetiche.

Le interazioni di questo tipo vanno a modificare i meccanismi con i quali l'organismo disgrega un farmaco o un nutriente, regolando le concentrazioni rese disponibili (cinetica), o i meccanismi con i quali l'organismo elabora gli stimoli e informazioni veicolate dalle concentrazioni di alcune sostanze.

Questo di interazioni riguarda, in modo principale, l'assorbimento e il metabolismo di un farmaco. Per quanto riguarda l'assorbimento, pare che vi siano dei meccanismi biologici attivi nel regolare il trasferimento di un farmaco o di un nutriente attraverso le membrane biologiche che separano l'ambiente esterno dall'interno dell'organismo.

Un esempio è riportato da un sistema di pompe a livello delle membrane citoplasmatiche, capaci di trasferire attivamente e selettivamente farmaci e nutrienti dall'interno all'esterno della cellula, e viceversa.

Una delle più studiate sotto questo punto di vista è un sistema di pompe presenti nelle cellule della mucosa intestinale, rappresentato dalla P-glicoproteina. Quest'ultima è un tipo di pompa ad efflusso che a livello intestinale limita l'assorbimento di alcuni farmaci, riportandoli nel lume intestinale dopo che essi sono riusciti a diffondere all'interno delle cellule mucose.

La P-glicoproteina viene espressa nella mucosa intestinale a concentrazioni costanti e più elevate nel colon. La sua espressione viene amplificata da stimoli endogeni ed esogeni e tale regolazione sembra essere finalizzata ad aumentare o a mantenere elevata la funzione di barriera a certe sostanze, impedendone l'assorbimento sia a basse che ad elevate concentrazioni.

A livello di sistema di trasporto attivo, come quello mediato da questa glicoproteina, possono avvenire interazioni tra due o più sostanze (farmaci e nutriente) per competizione ai siti leganti selettivi, per inibizione della funzione di pompa o per modulazione dell'espressione della proteina. Questo tipo di interazione provoca una modificazione nella velocità di assorbimento o nella quantità farmaco/nutriente.

Interazione in fase di metabolismo

Molti degli enzimi che metabolizzano i nutrienti sono in grado di metabolizzare anche quella classe di sostanze esogene che definiamo farmaci. Quindi è chiaro che a volte si possono avere delle interferenze tra farmaci ed alimenti. Le interazioni dovute all'attività enzimatica riguarda, in modo particolare, la competizione che si crea tra sostanze per il sito legante.

Ovviamente una delle due sostanze deve essere un substrato dell'enzima e quindi, in quanto tale, ha effetti di regolazione sull'enzima stesso, effetti che possono essere di tipo inibente o eccitatorio, senza scordare che l'espressione genica dell'enzima può essere indotta o repressa sempre dal substrato. Queste tre sono, quindi, le possibili interazioni che vi possono essere. Alcuni ricercatori a cui interessava conoscere la biodisponibilità degli alimenti [32], scoprirono casualmente che il **succo di pompelmo** accresceva significativamente i livelli serici della Carbamazepina.

Lo studio consisteva in due fasi;

dieci pazienti con epilessia che avevano ricevuto una terapia con 200 mg di Carbamazepina, tre volte al giorno per 3-4 settimane.

Era dato loro 300 ml di succo di pompelmo alle 8 di mattina assieme a 200 mg di Carbamazepina. Questo trattamento veniva eseguito ogni 2 giorni.; durante questi due giorni di riposo, i pazienti continuavano a ricevere la Carbamazepina. In entrambe le occasioni, era preso un campione di sangue in diversi momenti, per stimare i livelli ematici di Carbamazepina.

I risultati hanno dimostrato che, comparando il consumo di acqua a quello di succo di pompelmo, quest'ultimo accresceva notevolmente la concentrazione di Carbamazepina (4,51 contro 6,28 µg/ml).

È stato dimostrato come vi siano all'interno del succo una serie di sostanze naturali in grado di inibire l'attività enzimatica del CYP3A4. I farmaci che sono metabolizzati esclusivamente attraverso questa via metabolica subiscono l'interazione con il succo di pompelmo. Questo enzima, presente in maggior concentrazione nella mucosa dell'intestino, è la via metabolica di oltre un terzo dei farmaci metabolizzati, tra cui la Carbamazepina.

Gli enzimi deputati al metabolismo dei farmaci e dei nutrienti sono espressi in maggior percentuale nel fegato.

Recentemente è stato dimostrato che le cellule della mucosa intestinale possiedono un significativo corredo enzimatico, simile qualitativamente a quello epatico, distribuito però in modo disomogeneo. Il CYP3A4 è uno degli enzimi presenti in maggiori concentrazioni nella mucosa dell'intestino e viene espresso a livelli superiori nel duodeno e nel primo tratto del tenue.

Molti farmaci sono da esso metabolizzati, tra cui anche quelli che formano substrato per la pompa efflusso P-glicoproteina. Nel transito attraverso la mucosa intestinale i farmaci che vengono catabolizzati subiscono un "effetto di primo passaggio", che ne riduce la biodisponibilità. Se una sostanza interferisce, inibendo l'enzima, si ridurrà l'effetto di primo passaggio e quindi vi sarà un aumento relativo della biodisponibilità del principio attivo.

In conclusione si può affermare che il succo di pompelmo accresceva la biodisponibilità della Carbamazepina, inibendo il l'enzima CYP3A4 nella parete dell'intestino e nel fegato.

[32]

Interazioni nella fase di distribuzione ed escrezione

Sono interazioni tra le meno studiate, comunque si ritiene che si hanno interazioni a livello di sistema di trasporto attivo, pompe di membrana simili a quelle che operano nella fase di assorbimento. Basti pensare che la P- glicoproteina, e altre proteine analoghe, sono espresse negli epatociti e nelle cellule tubulari renali, ove svolgono funzione di escrezione di alcune sostanze, sia nella bile che nelle urine, nonché nelle cellule endoteliali dei capillari che irrorano il tessuto nervoso, che,quindi, impediscono il passaggio della sostanza dal sangue al SNC. Purtroppo su questo tipo di interazione si sa ancora molto poco.

Interazioni farmacodinamiche

Sono interazione che possono avvenire per competizione di un variabile numero di recettori, o interferire con la sensibilità di questi ultimi. Teniamo comunque presente che, per quanto riguarda questo tipo di interazioni , le sostanze naturali presenti negli alimenti non sono dinamicamente forti come i farmaci, escluso alcune sostanze usate in maniera eccessiva o sbagliata, come l'alcool o i preparati a base di droghe caffeiche, a cui fanno

seguito specifici segni clinici. Le bevande alcoliche interagiscono con i farmaci aumentando l'azione depressiva che molti di questi hanno sul SNC. L'alcool può agire in due modi: porta ad inibizione enzimatica, quando consumato in maniera acuta ad alte dosi, e induzione enzimatica, quando consumato in maniera cronica.

Le droghe caffeiche hanno le conseguenze opposte rispetto alle bevande alcoliche, nel senso che anziché deprimere il SNC, lo stimolano. Sono state dimostrate interferenze tra la caffeina e le Benzodiazepine; la caffeina pare sia in grado di ridurre il numero di errori indotti dalle Benzodiazepine in prestazioni psicomotorie strutturate.

I livelli di glicemia nella dieta chetogena devono essere mantenuti stabili e senza sbalzi. Infatti, sia l'ipo che l'iper glicemia possono causare crisi epilettiche. Quindi è consigliabile diminuire il consumo di zuccheri semplici, e preferire quelli ricchi in fibre. Importante ricordare il buon apporto di proteine per una corretta crescita.

I soggetti epilettici affetti da altre patologie croniche, come il diabete, l'ipertensione, devono seguire le diete speciali necessarie per gestire queste comorbidità.

L'uso cronico di farmaci spesso interferisce con l'utilizzo da parte dell'organismo di alcuni nutrienti essenziali, come carnitina acido ascorbico, vitamina D. In genere questo non causa problemi gravi, però bisogna tenere presente quel gruppo di persone che di per sé, hanno bisogno di integrare questi nutrienti, come le donne gravide, gli anziani, i ragazzi in fase di sviluppo, senza dimenticare gli epilettici trattati con alte dosi di farmaci antiepilettici. Nel caso in cui, dai dati emersi dall'effettuazione periodica di esami di laboratorio, dovesse risultare un deficit di questi elementi, essi vanno integrati alla dieta con apporti calibrati e specifici. È sconsigliato usare, di propria iniziativa, integratori dietetici, poiché se benefici da una parte, dosi eccessive di un nutriente possono comportare peggioramento nel controllo delle crisi.

Bevande alcoliche – Barbiturici.

L'alcool potenzia e prolunga gli effetti depressivi dei barbiturici sul SNC. L'uso sporadico inibisce gli enzimi e aumenta i livelli plasmatici dei barbiturici. Al contrario, il consumo cronico induce gli enzimi, e riduce i livelli plasmatici dei barbiturici. Gli effetti dell'intossicazione acuta da etanolo sul metabolismo farmacologico sono stati studiati sia sugli animali che sull'uomo. L'ingestione di etanolo ritarda notevolmente la

metabolizzazione del Fenobarbital nel sangue umano. Questo effetto è stato spiegato dimostrando il coinvolgimento degli enzimi epatici, su cui interferisce l'etanolo, impedendo la metabolizzazione dei farmaci [33].

Si tratta di un tipo di interazione farmacocinetica nella fase di metabolismo, con un aumento delle biodisponibilità per effetto acuto e riduzione per effetto cronico.

Queste conseguenze sono molto pericolose, poiché le reazioni avverse che si creano da queste interazioni possono addirittura sfociare in coma e morte. Quindi è bene sempre evitare il consumo delle bevande alcoliche.

Pasto standard

La somministrazione a stomaco pieno o a stomaco vuoto cambiano decisamente le concentrazioni plasmatiche del farmaco preso in esame. È importante quindi, monitorare continuamente il farmaco un pasto standard cambia la biodisponibilità e l'assorbimento sia di Clobazam che di Carbamazepina.[34] Interferendo in entrambi i casi nella fase di assorbimento gastrointestinale, rallentando l'assorbimento.

Succo di Pompelmo - Carbamazepina

Il succo di pompelmo induce un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di Carbamazepina, interferendo nella fase di metabolismo epatico e intestinale, e quindi aumentando la disponibilità per inibizione di CYP3A4 [32]. Importante sarà monitorare il farmaco ed evitare il più possibile l'associazione farmaco – alimento.

Caffeina - Benzodiazepine

La caffeina riesce a contrastare effetti collaterali di alcuni farmaci, come la sonnolenza e il torpore mentale, tipiche conseguenze della Benzodiazepine. Alte dosi di caffeina riescono addirittura a ridurre gli effetti ansiolitici. Provoca una riduzione dell'efficacia del farmaco e, di conseguenza, un aumento del rischio di crisi epilettiche.

Fenitoina

Somministrare Fenitoina insieme ad un pasto standard, incrementa l'assorbimento di più del 20% rispetto al digiuno, anche se in una dieta di tipo chetogeno si verifica raramente,

poiché è tipica della dieta ricca in carboidrati, mentre in diete ricche di proteine ne ritarda l'assorbimento senza, però, ridurne la biodisponibilità. L'interferenza che si viene avviene nella fase di assorbimento gastrointestinale, con l'accelerazione o il rallentamento senza variazione della quantità assorbita.

Bisogna inoltre ricordare che la Fenitoina riduce la concentrazione plasmatica di folati . Bisogna stare attenti al reintegro dell'acido folico nei pazienti epilettici che ne hanno una diminuzione in quanto esso comporta, generalmente, una diminuzione delle concentrazioni del farmaco e quindi di un maggior rischio di crisi epilettiche. Numerosi studi sono stati effettuati per esaminare gli effetti della Fenitoina sulle concentrazioni sieriche dell'acido folico, includendo inoltre pazienti con epilessia, arrivando alla conclusione che il folato serico diminuiva quando si cominciava la terapia con la Fenitoina senza un'adeguata supplementazione di folati. La supplementazione di acido folico in pazienti epilettici con folato-deficienza, cambia la farmacocinetica della Fenitoina. L'acido folico, probabilmente, è un cofattore nel metabolismo della Fenitoina, e riesce a far apparire l'accumulo di Fenitoina ad un livello stabile, mentre in realtà questa condizione ancora non è raggiunta. Questa avviene per interferenza nella fase di metabolismo , con riduzione della biodisponibilità. Quindi, la supplementazione di acido folico dovrebbe essere cominciata nello stesso momento dell'inizio della Fenitoina, così da diminuire gli effetti collaterali associati alla deficienza di folati, e un miglior controllo degli attacchi epilettici, e ottenere rapidamente concentrazioni stabili di Fenitoina. [35].

Anche l'alcool provoca problemi alla biodisponibilità della fenitoina. È stato effettuato uno studio su tre donne e due uomini di età compresa tra i 26 e 47 anni . ad essi furono somministrati una dose di 3 mg/ kg di Fenitoina. Allo stesso tempo veniva somministrato una dose di etanolo pari ad 1g/kg due ore dopo la somministrazione della Fenitoina. La concentrazione di entrambe erano monitorate. I risultati dimostrarono che, l'etanolo accelera il metabolismo della Fenitoina, con una riduzione di circa il 30 % dell'emivita di eliminazione, dovuto all'induzione aspecifica di enzimi epatici. Questo avviene, però , sostanzialmente solo in caso di uso cronico dell'alcool [36]. Generalmente, l'uso sporadico, non provoca tali problemi.

In uno studio effettuato per verificare l'interazione tra la Fenitoina e il pepe nero, dei volontari ricevettero una dose di 300 mg di Fenitoina in combinazione con una dose di piperina 20 mg x 7 giorni, (sostanza contenuta nel pepe nero) Come l'alcool, anche la

piperina, , se somministrata durante la terapia con Fenitoina, accelera l'assorbimento del farmaco, rallenta l'eliminazione e aumenta la biodisponibilità di quest'ultimo [37].

Fenobarbital

Le bevande alcoliche prolungano gli effetti depressivi, tipica conseguenza dell'uso del Fenobarbital. Generalmente si presentano come alterazioni dell'attività psicomotoria e nei casi gravi, depressione del respiro. L'uso sporadico dell'alcool inibisce gli enzimi, riduce la clearance e aumenta i livelli plasmatici del barbiturico. È molto pericoloso l'ingestione di entrambi, poiché aumenta il rischio di reazioni avverse , compreso il coma e la morte [38].

Idrocortisone e Levetiracetam

Un pasto standard rallenta l'assorbimento dell'idrocortisone, tramite interferenza nella fase di assorbimento gastrointestinale, con una riduzione della sua biodisponibilità. La biodisponibilità dell'idrocortisone è dose-dipendente [39].

Anche nella terapia con Levetiracetam un pasto standard rallenta l'assorbimento gastrointestinale.

Anche nella tiagabina avviene lo stesso processo.

L'assunzione dei preparati a base di valproato durante un pasto standard comporta un rallentamento dell'assorbimento del farmaco e una riduzione delle concentrazioni plasmatiche [40].

Nei soggetti che utilizzano valproato è importante ricordare che spesso esso può causare iperammoniemia , con conseguente deficit di carnitina, che va quindi reintegrato. Il suo reintegro è altresì consigliato ai pazienti che presentano fattori di rischio di epatotossicità , nei pazienti in dieta chetogena ovviamente, che presentano ipocarnitinemia, nei prematuri in trattamento nutrizionale parenterale. Il gruppo che ha effettuato lo studio sul deficit di carnitina ha raccomandato nelle linee guida, una dose orale di L-carnitina di 100 mg/kg/die , fino ad un massimo di 2 g/die [41].

Anche il Valproato, come molti farmaci antiepilettici, può avere effetti di tipo depressivo. Quindi , l'assunzione di questo con sostanza quale l'alcool, che potenziano questi effetti, sono estremamente pericolosi.

Zonisamide

Anche nella zonisamide, un pasto standard rallenta l'assorbimento del farmaco, ma non ne modifica la quantità assorbita, questo sempre dovuto ad un'interazione nella fase di assorbimento gastrointestinale.

Una delle vie metaboliche di inattivazione di questo farmaco è l'enzima CYP3A4, che viene inibito però, dal succo di pompelmo.

Tiamina (B1)

Una severa deficienza di Tiamina può causare attacchi nei pazienti alcolizzati e non. Questi attacchi sono controllabili con la somministrazione di Tiamina. In uno studio condotto tra le persone con deficienza di Tiamina [42], 16 di 50 pazienti neurologici con una diagnosi di Tiamina deficienza ebbero attacchi epilettici e un'anormale EEG. Naturalmente la deficienza di Tiamina fu presa come causa concatenante nello sviluppo dell'attacco.

Una Tiamina deficienza è stata riportata in soggetti epilettici e la supplementazione può essere necessaria per prevenire gli effetti della deficienza. In uno studio [43], 31% dei pazienti trattati con fenitoina, avevano un'anormale livello di tiamina nel sangue e il 30% aveva poche scorte di folato.

In questo studio, 72 pazienti con epilessia ricevettero solo Fenitoina o in combinazione con il Fenobarbital per più di 4 anni, e furono divisi in 4 gruppi:

il primo prendeva placebo;

il secondo folato (5 mg/die) e placebo;

il terzo placebo e tiamina (50 mg/die)

il quarto alcune vitamine.

È stato scoperto che la supplementazione di Tiamina ha migliorato il test verbale e non verbale del QI. Il trattamento con i folati è stato inefficace.

Piridossina (B6)

Gli attacchi dipendenti dalla piridossina (PDS), è un raro disordine autosomico recessivo che è usualmente presente nelle epilessie intrattabili in alcuni stadi della vita. Gli attacchi possono essere completamente controllati dalla somministrazione di una larga dose di vitamina B6, ma se questa condizione non è trattata prontamente, si può incorrere in danni neurologici irreversibili.

Gli attacchi si fermano dopo pochi minuti e l'EEG torna a normali livelli nel giro di poche ore dopo la somministrazione endovenosa di piridossina.

La piridossina può essere somministrata sotto il monitoraggio dell'EEG come un test diagnostico in tutti i casi di disordine convulsivo nei neonati e nei bambini nei quali nessuna altra diagnosi ha trovato riscontro.

La somministrazione intravenosa della vitamina B6 ai neonati dopo un lungo periodo di convulsioni è stato seguito in molti casi da un'acuta ipotonia e apnea.

Acido folico (B9)

Gli attacchi presenti in alcuni bambini con deficienze cerebrali di folato. In questo disordine, gli attacchi cominciano tra 2 h e 5 giorni dopo la nascita, il singhiozzo intrauterino è il primo sintomo. Gli attacchi mio clonici e clonici, spesso associati con apnea, sono stati descritti. Il neonato affetto è irritable, spaventato, e spesso va incontro ad uno stato comatoso.

Questa sindrome è probabilmente causata da uno scarso trasporto dei folati attraverso il sangue al cervello dentro il sistema nervoso centrale.

La deficienza nel trasporto può essere compensato con la somministrazione di acido folico. Se il trattamento non è iniziato il più presto possibile, spesso la malattia può essere letale.

La somministrazione dell'acido folico potrebbe essere considerata in tutti i casi di attacchi neonatali nei quali nessuna altra diagnosi risulta favorevole. La dose iniziale della somministrazione di folati è 2,5 mg due volte al giorno, e può essere gradualmente accresciuta a 8 mg / kg/ die [44]. Gli attacchi generalmente cessano nelle prime 24 ore iniziata la terapia con l'acido folico.

La somministrazione di una grande dose di folati può diminuire i livelli serici di alcuni AED, come la Fenitoina, la Carbamazepina, interferendo con il controllo degli attacchi. Studi farmacocinetici hanno confermato che l'acido folico è un cofattore nel metabolismo della Fenitoina. Alti livelli di acido folico accrescono l'affinità degli enzimi metabolizzanti, quindi maggiormente accrescono l'efficienza della degradazione della Fenitoina.

Biotina (B7)

La deficienza di biotina è stata riportata in pazienti epilettici. Questa è attribuibile alla terapia antiepilettica.

La supplementazione della biotina può ridurre la frequenza degli attacchi in pazienti che hanno errori congeniti nel metabolismo della biotina. La deficienza di biotina è un disordine genetico autosomico recessivo. Questa deficienza porta ad encefalopatia nei bambini, attacchi epilettici, dermatite, alopecia e atrofia. Il trattamento con la biotina risulta nella clinica un ottimo metodo per la normalizzazione dei parametri neurofisiologici [45].

Vitamina D

Molti AED possono avere un effetto negativo sulla densità minerale ossea attraverso una varietà di meccanismi, diminuendo l'assorbimento intestinale del calcio, accrescendo la mobilizzazione del calcio dallo scheletro, e decrescendo la densità minerale ossea. I pazienti epilettici che prevedono l'uso del valproato nella terapia farmacologica, possono mantenere una dieta bilanciata ricca in calcio e vitamina D giornalmente.

La vitamina D può avere alcuni effetti antiepilettici.

In uno studio [46], è stato osservato che la frequenza degli attacchi epilettici diminuiva in 9 pazienti che prendevano vitamina D su 14 pazienti.

Vitamina E

La deficienza è spesso causata dai farmaci antiepilettici.

Vitamina k

L'incidenza di questa deficienza è comune nei neonati nati da madri che hanno usato farmaci AED, e il trattamento prenatale con la vitamina K₁ diminuisce la frequenza della deficienza della vitamina K nel neonato.

Deficienza di manganese è spesso riportata in pazienti epilettici, l'acido linolenico previene la morte neuronale e ha effetti neuro protettivi. In un doppio studio che includeva 57 pazienti [47], la supplementazione di olio di pesce, ricco di acidi grassi omega 3, ridusse la frequenza degli attacchi durante le prime 6 settimane di trattamento.

Epilessia farmaco resistente.

Circa il 30% dei soggetti con epilessia presenta una farmaco resistenza (FR), caratterizzata da crisi nonostante la terapia con farmaci antiepilettici (AED) vecchi e nuovi. Le cause di questa refrattarietà non sono note, anche se da recenti studi pare che questo possa riguardare il ruolo delle proteine della multi resistenza ai farmaci nel determinismo della farmaco resistenza agli AEDs.

La rilevanza degli aspetti di qualità di vita indica che, sebbene il completo controllo delle crisi sia da considerarsi un obiettivo primario, esso non deve essere raggiunto al costo di severi effetti collaterali indotti dagli AED.

Per considerare un'epilessia farmaco-resistente, vi è bisogno che sia stata fatta la diagnosi di epilessia, che i farmaci utilizzati dal paziente siano appropriati a questo e che le dosi siano adeguate, che la compliance alla terapia sia buona e che, ovviamente, siano escluse tutti gli altri disordini che possono essere interpretati come malattia epilettica.

La sospensione della terapia farmacologica è da prendersi in considerazione in soggetti liberi da crisi per almeno tre anni. Si riduce gradualmente la dose giornaliera di $\frac{1}{4}$ ogni tre mesi, eliminando così il farmaco dopo un anno.

Il rischio generale di recidive è del 50% e vengono considerati fattori prognostici sfavorevoli la precoce età di insorgenza delle crisi, la presenza di deficit neuro-psichici, le crisi parziali e secondarie generalizzate, la coesistenza di più tipi di crisi, etc.

A fronte dell'efficacia del trattamento in oltre il 70% dei casi, rimane pertanto un 20-30% dei pazienti iniziali che non trae alcun beneficio dalla terapia farmacologica. In questo caso si parla di **farmaco resistenza**, intesa come persistenza delle crisi negli anni nonostante monoterapia o politerapia appropriate e alla massima dose tollerabile.

Occorre, però, distinguere la farmaco resistenza vera da quella falsa, essendo quest'ultima la conseguenza di errori nella classificazioni delle crisi o nella scelta dei farmaci antiepilettici, di posologia inadeguata, di scarsa compliance del paziente e della presenza di fattori scatenanti (ad es. alcool e l'assenza di sonno).[24]

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica viene presa in considerazione nei pazienti farmaco resistenti. Essa mira all'ablazione della zona epilettogena (area cerebrale di origine delle scariche critiche). Il soggetto deve, comunque sia, soddisfare alcune condizioni:

1. **epilessia parziale**, zona epilettogena unica e situata in zone in cui l'ablazione non provoca problemi neurologici e neuropsicologici,
2. capacità di **valida collaborazione del paziente** nell'iter pre-chirurgico.

Nel caso di pazienti non eleggibili alla terapia chirurgica, si possono adoperare altri tipi di intervento come:

- **l'Emisferectomia** : è un'operazione al cervello che consiste nell'asportare tutto o una parte di un emisfero del cervello. Generalmente questo tipo di intervento viene consigliato solo a coloro che soffrono di encefalite di Rasmussen.
- **Callosotomia**: gli emisferi cerebrali destro e sinistro sono quasi identici e poste in maniera speculare l'una rispetto all'altra; "parlano" tra di loro tramite un enorme fascio di fibre che li collega, chiamato **corpo calloso**. È ritenuta la via più importante per la generalizzazione delle crisi a partenza focale. Viene generalmente praticato se è possibile evitare i danni neurologici da disconnessione emisferica, o a chi presenta scariche critiche bifrontali e crisi convulsive con traumatiche cadute al suolo.
- **Stimolazione vagale** : Consiste nella stimolazione intermittente del nervo vagale di sinistra, a livello del collo, ottenuta mediante elettrodi connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea in regione sottoclaveare.

Terapia dietetica

La dieta chetogena

La dieta chetogena è un particolare regime alimentare in grado di riprodurre le modificazioni biochimiche indotte durante il digiuno, sfruttando la presenza di un'alta percentuale di lipidi come substrato elettivo per la produzione di corpi chetonici. È caratterizzata da un bassissimo apporto di carboidrati in favore dei lipidi e normale contenuto di proteine. La dieta chetogena si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti con spasmi mio clonici ed epilessia di piccolo male. Costituisce una valida alternativa terapeutica alle situazioni di epilessia refrattaria alla terapia farmacologica, dopo che questa sia stata trattata sia in monoterapia farmacologica che in politerapia.[22]

Questa dieta non può essere provata senza che ci sia una gestione medica e un follow up, egli richiede attento monitoraggio metabolico e precise supplementazioni dei nutrienti mancanti.

Quando considerare la terapia dietetica

Un'ulteriore possibilità terapeutica nei pazienti farmaco-resistenti è rappresentata dalla terapia dietetica, con la riscoperta di una dieta utilizzata sin dall'antichità ma abbandonata nel corso del tempo a causa dell'avvento dei farmaci antiepilettici: la dieta chetogena.

Numerosi studi confermano l'efficacia della dieta chetogena.

La dieta chetogena è stata utilizzata in uno studio su gli spasmi infantili, come possibile terapia tra altre 9 scelte. I risultati riportati dimostrano che, con l'utilizzo della dieta chetogena, il 17 % degli spasmi erano cessati in 3 giorni, il 21% in 7 giorni, il 9% in 14 giorni, il 30% in 4 settimane, il 9% tra 1-2 mesi, e il 13% in > 4 mesi.[27]

Il trattamento con la dieta chetogena è indicata come *terapia di prima scelta* per il deficit della proteina di trasporto GLUT 1 e per la sindrome PDCD.

Deficit della proteina trasportante il glucosio

Caratterizzata da una encefalopatia, che si manifesta con epilessia infantile refrattaria al trattamento, riduzione della crescita del cranio con microcefalia, ritardo psicomotorio,

spasticità, atassia, disartria e altri sintomi neurologici parossistici che, spesso, compaiono dopo i pasti, dove, nella maggior parte dei casi, la malattia si associa ad una mutazione de novo nel gene *SLCA1*, che si trasmette come carattere autosomico dominante.

Può essere diagnosticata nel momento in cui si riscontra una bassa percentuale di glucosio nel liquido spinale, o testando il trasporto di glucosio nelle cellule ematiche. Il test genetico per il gene *SLC2A1* conferma questa sindrome nel 70% dei casi.

Molti pazienti presentano, già nell'infanzia, epilessia, una diminuzione totale dello sviluppo, e un complesso disordine nel movimento. In accordo con una recente pubblicazione nel 2008 di un gruppo di pediatri “ la dieta chetogena è il trattamento di prima scelta nel *GLUT1*”[28].Grazie all'uso della dieta vi è un aumento delle facoltà intellettive del bambino, il miglioramento della forza muscolare e la deambulazione sono nettamente migliorate. La dieta dovrebbe essere mantenuta strettamente durante gli anni dell'infanzia. Dopodiché, nell'età adulta può essere prescritta una dieta più leggera, come una dieta con rapporto 2:1 o 1:1.

Deficit di piruvato deidrogenasi

Malattia del metabolismo dei carboidrati caratterizzata da degenerazione neurologica di gravità variabile durante l'infanzia, dovuto ad una alterazione del ciclo dell'acido citrico, responsabile del deficit energetico muscolare e cerebrale.

Sono stati descritti tre fenotipi clinici:

- 1) una forma neonatale grave, caratterizzata da sintomi neurologici con acidosi lattica, dismorfismi facciali e anomalie cerebrali prenatali (ad esempio, agenesia del corpo calloso);
- 2) una forma infantile, con ipotonia, letargia, comparsa di crisi epilettiche o distoniche, ritardo psicomotorio, sindrome di Leigh (presente nella maggior parte dei casi), e iperlattatemia (meno grave rispetto a quella associata alla forma neonatale);
- 3) una forma intermedia, osservata esclusivamente nei maschi e caratterizzata da episodi di atassia con ricadute che si associano a iperlattatemia, che peggiora con l'ingestione di alimenti ricchi in zuccheri.

Il difetto del metabolismo dei carboidrati può essere compensato in parte con la dieta chetogenica. La forma neonatale si accompagna ad una prognosi infausta e alla morte precoce. La prognosi per la forma infantile è infausta, ma dipende dalla gravità del coinvolgimento cerebrale al momento della diagnosi, in quanto la progressione dei sintomi cerebrali può essere rallentata con la dieta chetogenica.

Ma una varietà enorme di sindrome epilettiche e malattie degenerative hanno ritrovato nella dieta chetogenica un efficace programma terapeutico.

Da un articolo riportato nella rivista Epilepsia, si legge il parere di 26 specialisti dell'epilessia pediatrica concludere che “ *la dieta chetogenica potrebbe essere fortemente considerata nei bambini che falliscono due o tre terapie anticonvulsivanti, senza considerare l'età o il genere, e, in particolar modo nei bambini con epilessia generalizzata sintomatica*”.

In quali sindromi sono stati riscontrati benefici dalla dieta?

Nel 2008, è stato pubblicato un rapporto sulla rivista medica Epilepsia. In questo rapporto sono riportate le guide per prescrivere e gestire la terapia dietetica nei bambini epilettici. Esso riportava inoltre, una lista di sindromi epilettiche o condizioni sulle quali era documentato una serie di benefici apportati dalla dieta chetogenica [29].

Deficienza del trasportatore della proteina trasportante il glucosio (GLUT1);

Spasmi infantili;

Sindrome di Landau-Kleffner;

Sindrome di Lafora;

Epilessia mioclonica –asiatica;

Deficienza di piruvato –deidrogenasi (PDHD);

Epilessia mioclonica severa dell'infanzia;

Sindrome di Lennox-Gastaut;

Vi sono inoltre altre sindromi o condizioni nella quale la dieta chetogenica ha dimostrato apportare benefici:

la sindrome di Alzheimer;

autismo;

tumori al cervello;

sindrome di Parkinson;

La dieta chetogena

La storia e l'importanza del digiuno.

La storia della dieta chetogena ha attraversato i secoli, portandosi dietro sé studi e prove a suo favore. Spesso non riconosciuta come terapia all'epilessia, grazie a studi condotti durante gli anni da molti medici, è riuscita a emergere per la sua efficacia in molti bambini che non rispondevano al trattamento farmacologico e a dare, se non una completa guarigione, un alto margine di miglioramento.

- In passato, sono stati provati molti metodi per contrastare l'insorgenza delle crisi epilettiche. Il digiuno è stato riconosciuto come il trattamento per molte malattie per secoli. Il digiuno, come terapia degli spasmi epilettici, è riportato già negli scritti di Ippocrate, ed è documentata come terapia negli scritti biblici . Nel vangelo di Marco, è riportata la storia di Gesù che cura un epilettico.
- I benefici apportati dal trattamento con il digiuno nei soggetti epilettici, fu studiato attentamente da due medici parigini, Gulep e Marie (1911). Trattarono 20 bambini e adulti con epilessia, e osservarono che la frequenza degli spasmi epilettici diminuivano drasticamente durante la terapia dietetica, ma non furono dati dettagli specifici sul perché e sul come questo potesse essere possibile.
- Il Dr. Geyelin, per primo riportò sull'American Medical Association Convention nel 1921 la sua esperienza con il digiuno nel trattamento epilettico (Geyelin, **1921**). Egli effettuò uno studio su 26 pazienti: 20 di questi ebbero un miglioramento del controllo degli spasmi , due di loro non ebbero attacchi per più di un anno. Il Dr. Geyelin fu il primo a documentare il miglioramento cognitivo che poteva presentarsi grazie all'utilizzo del digiuno.
- Negli Stati Uniti furono documentati, durante il ventesimo secolo, numerosi studi a riguardo: un importante documentazione fu quella del Dr. Hugh W. Conklin, del Michigan, osteopata. Dr. Conlink ipotizzava che l'epilessia fosse dovuta ad una intossicazione delle placche del Peyer dell'intestino. Egli si accorse, nel corso dello studio che otteneva molti risultati di miglioramento con il digiuno. Conlink seguì i suoi pazienti per più di 25 giorni, e riportò il 90% di successo nei bambini al di sotto dei 10 anni, mentre il miglioramento del 50% negli adulti.

- La seconda documentazione è un rapporto di MacFadden. Egli era un appassionato di sport, e consigliò ai suoi lettori come sviluppare loro stessi fisicamente, come mantenere un buono stato di salute e come contrastare la malattia. Questo rapporto, pubblicato nel suo magazine, il Physical Culture, aveva lo scopo, come molti altri articoli da lui pubblicati, di far diventare i suoi lettori più forti, belli e sani con le proprietà curative dell'esercizio fisico e della dieta.

Alla fine della prima guerra mondiale, la circolazione di questo magazine aveva raggiunto le 500.000 copie. MacFadden affermava che far digiuno per 3 giorni ogni 3 settimane poteva alleviare e curare molte malattie, tra cui l'epilessia.

- Nel **1921**, furono pubblicati studi che riportavano, tra gli altri risultati, due osservazioni principali.

Woodyatt notò che l'acetone e il beta- idrossibutirico si formavano nei soggetti non malati durante gli stati di digiuno o con una dieta contenente una proporzione molto bassa di carboidrati o molto alta in grassi. Contemporaneamente, il Dr. Wilder della Mayo Clinic arrivò alla conclusione che i benefici apportati dal digiuno tramite la chetonemia poteva essere prodotta anche in altri modi (Wilder, 1921).

Wilder propose di provare la dieta chetogena su un gruppo di pazienti epilettici. Egli rafforzò la sua teoria affermando che si potevano ottenere gli stessi benefici del digiuno mantenendolo, però, per un lungo periodo di tempo grazie alla dieta.

Wilder riportò i risultati di un paziente trattato con questo tipo di dieta, che lui coniò con il nome "dieta chetogena".

- Successivamente, Peterman della Mayo Clinic, dopo lo studio eseguito su 37 pazienti, con il risultato del miglioramento del 95% di questi grazie alla dieta, riportò una prima composizione della dieta chetogenica, usata tutt'oggi: 1 grammo di proteine per kilogrammo di peso corporeo nei bambini, 10-15 grammi di carboidrati al giorno, e il resto delle calorie in grassi (Peterman, 1925). Peterman documentò un miglioramento delle capacità cognitive nei pazienti trattati con la dieta. Questi studi furono rapidamente seguiti da altri rapporti da Talbot e altri da Harvard e di McQuarrie e Keith della Mayo Clinic, dimostrando che la dieta chetogena causava cambiamenti biochimici simili al digiuno.
- Sempre intorno al 1920, i Drs. Cobbs e Lennox dell'Harvard Medical School cominciarono a studiare gli effetti del digiuno nel trattamento dell'epilessia. Loro furono i primi a notare che i pazienti miglioravano generalmente dopo 2 – 3 giorni dall'inizio della terapia.

Lennox documentò che il controllo degli spasmi accadeva a causa di un cambiamento nel metabolismo alla semplice assenza di cibo o la scarsità di carboidrati, che costringe il corpo a bruciare altre forme di energia.

Tra il 1920 e il 1930, la dieta chetogena è stata ampiamente utilizzata.

L'uso della dieta chetogena fu ripresa in molti manuali di epilessia in bambini trattati tra il 1941 e il 1980.

Molti di questi testi riportavano ampi capitoli che descrivevano la dieta, spiegavano come iniziarla e come calcolarla.

- Nel 1972, in un testo pubblicato dal Dr. Livingston, del Johns Hopkins Hospital, riporta una serie di risultati che riguardano più di 1,000 bambini trattati con la terapia dietetica.

Molti di questi studi riportavano risultati con più del 50% di controllo completo degli spasmi e più del 20% avevano migliorato il controllo.

L'attenzione di medici e ricercatori si focalizzò sul meccanismo e l'efficacia della dieta chetogena e dei nuovi farmaci antiepilettici.

Con l'avvento dei farmaci antiepilettici, una nuova era terapeutica era cominciata, e la dieta chetogena fu a poco a poco abbandonata.

Dopo l'introduzione del Valproato, i neurologi erano fermamente convinti che i farmaci antiepilettici fossero la speranza per il futuro nel trattamento dell'epilessia.

La rivincita della dieta chetogena

Con la crescita del numero di trattamenti disponibili per il trattamento dell'epilessia, erano richieste molte valutazioni riguardo i vari trattamenti. La mancanza di supporti alla dieta chetogena non davano certo l'incoraggiamento ad essere utilizzata. Mancavano le prove di un'efficacia della terapia dietetica nell'epilessia.

L'uso della dieta chetogena diminuì lentamente, e Pubmed pubblicò solo due articoli, dal 1970 al 2000, che la riguardavano.

Questa situazione cambiò radicalmente quando la dieta chetogena ricevette attenzione da un canale a carattere mondiale come la NBC-TV's Dateline. Questo canale portò sullo schermo la storia vera di Charlie, un bambino di 2 anni con una storia di epilessia generalizzata, che fu portato dai genitori al Johns Hopkins Hospital, per intraprendere un trattamento terapeutico. Il bambino fu visitato dal Dr. Freeman e dal Dr. Millicent, che

aveva lavorato con il Dr. Livingston al suo precedente lavoro, e diedero inizio alla terapia dietetica.

Lentamente, gli spasmi del bambino diminuirono. Il padre del bambino creò la Charlie's Foundation, grazie alla quale è possibile informarsi sulla malattia attraverso video, e istruzioni per i genitori, articoli e video per i medici e dietisti sulla dieta chetogena. Inoltre ha aiutato alla pubblicazione de " The Epilepsy Diet Treatment: The Introduction to the Ketogenic Diet" (Freeman et al. , 1994).

La fondazione supporta uno dei primi studi sull'efficacia della dieta chetogena (Vining et al. , 1998), e nel 1997, il padre di Charlie ha diretto un film dal nome "First Do No Harm" (in Italia "Un passo verso il domani") con Meryl Streep.

La dieta chetogena è riemersa negli ultimi anni e gli studi eseguiti hanno dimostrato l'efficacia del trattamento (Freeman et al., 1998).

Molti studi cercano di confermare utilità della dieta chetogena, un trattamento che apporta benefici come nuovi trattamenti che sono introdotti nella terapia epilettica nei bambini.[6]

I meccanismi alla base di tale saltuaria efficacia appaiono sconosciuti, anche se è possibile formulare alcune ipotesi sulla dieta chetogena [48]. Essa :

- modifica il metabolismo energetico del cervello.

Essa utilizza, come fonte di energia in assenza di glucosio, gli acidi grassi, producendo corpi chetonici e dando il via ad un metabolismo non glicolitico.

È stato dimostrato che i processi che portavano alla produzione e alla metabolizzazione dei corpi chetonici nell'organismo, apportavano un aumento di ATP e di creatina.

- Induce effetti ormonali

Tra le conseguenze che apporta la dieta chetogena, si riscontra una carenza di glucosio e, quindi, un basso livello di insulina. Questo potrebbe ridurre l'eccitabilità neuronale, senza contare che l'alto livello di colesterolo che si viene a creare durante la terapia dietetica, produce un'elevata sintesi di neurosteroidi (progesterone) ad azione GABAergica inibitoria.

- Modifica le proprietà neuronali

La dieta chetogenica aumenta l'attività della ATPasi di membrana, quindi si viene a creare un potenziale di riposo di membrana più iperpolarizzato e, quindi, una minore eccitabilità neuronale.

- Modifica la funzione neurotrasmettitoriale

Il corpo chetonico beta-idrossibutirrato, simile al GABA strutturalmente, può avere azione agonista sul recettore GABA-A e, quindi, potenziare la trasmissione sinaptica inibitoria.

Formazione dei corpi chetonici

Quando si realizza una condizione di equilibrio tra degradazione dei glucidi e degli acidi grassi, l'acetil-CoA, proveniente dal catabolismo degli acidi grassi (beta-ossidazione), viene completamente ossidata ad H₂O e CO₂ nel ciclo di Krebs (dell'acido citrico), ed è possibile ottenere il massimo rendimento energetico dai lipidi. L'ossalacetato è indispensabile affinché l'Acetil-CoA entri nel ciclo di Krebs.

Purtroppo, la quantità di ossalacetato si riduce quando i glucidi sono scarsamente riforniti (bevande o alimenti) o utilizzati in modo non adeguato (diabete), è ciò rende ragione del ben noto concetto che *i grassi bruciano alla fiamma lenta dei carboidrati*, e del fatto che in carenza di glucosio, come nel digiuno e/o nell'esercizio fisico prolungato, l'ossalacetato, utilizzato per ricostruire il glucosio che scarseggia (neoglucogenesi), non sia disponibile per trasformare l'acetil-CoA in citrato ed immetterlo nel ciclo ossidativo.

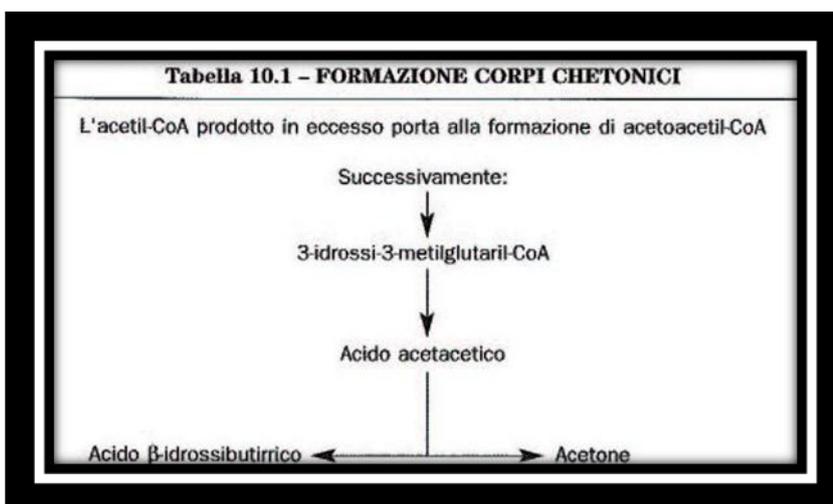
In queste condizioni, l'Acetil-CoA viene convertito in aceto acetato e in altri composti acidi derivati dall'acido aceto acetico, beta-3-idrossibutirrato e acetone, chiamati corpi chetonici, che diffondono dai mitocondri delle cellule del fegato e tramite il sangue vengono trasportati ai tessuti periferici.

I corpi chetonici si accumulano nel sangue (chetonemia), nel quale l'acido aceto acetico e quello beta-idrossibutirrato, che sono acidi forti, cedono idrogenioni determinando uno stato di acidosi metabolica (cheto acidosi).

I corpi chetonici rilasciati dal fegato sono assunti da tessuti come il muscolo ed il rene, dove vengono ossidati per produrre energia.

In particolare l'acetone, difficilmente ossidato, viene in massima parte volatilizzato nei polmoni ed eliminato con il respiro. Gli altri due composti vengono utilizzati nella respirazione cellulare e, per tanto, contribuiscono normalmente alla produzione di energia, tanto da diventare, in determinate condizioni metaboliche, importanti substrati energetici, in grado di rifornire di energia tutti i tessuti. La produzione di corpi chetonici è modesta nelle fasi di alimentazione normale, ma aumenta sensibilmente quando ci si alimenta poco e l'apporto glucidico è scarso.

Le cellule muscolari, scheletriche e cardiache, li utilizzano nelle prime fasi di digiuno, per risparmiare il glucosio in modo che sia disponibile maggiormente per le cellule del sistema nervoso centrale, che, a loro volta, ricorrono ai corpi chetonici per la produzione di energia, soprattutto quando il digiuno si prolunga nel tempo, tanto da fornire il 75% dell'energia, e contribuire così ulteriormente al risparmio del glucosio[25].



I corpi chetonici vengono eliminati con le urine, dando chetonuria.

La produzione dei corpi chetonici è detta chetogenesi. Essa si verifica essenzialmente nelle seguenti condizioni:

Squilibrio alimentare: una dieta troppo ricca di lipidi determina carenza di acido ossalacetico.

Digiuno : l'organismo ricorre alla lipolisi, ma poiché mancano i carboidrati si ha un deficit di acido ossalacetico, e quindi non si può realizzare la reazione di condensazione fra Acetil-CoA ed acido ossalacetico, che porta ad acido citrico. L'Acetil-CoA si accumula e forma i corpi chetonici.

Squilibri metabolici fra la degradazione lipidica e glucidica nei bambini;

Diabete: condizione di iperglicemia dovuta ad un'aumentata produzione endogena ed una difettosa utilizzazione periferica del glucosio. Cala nettamente l'acido ossalacetico disponibile, pertanto si accumula Acetil- CoA che forma i corpi chetonici. (biochimica medica) .

Protocollo dietetico

L'*ospedalizzazione* è necessaria per la prima settimana o due, per l'adattamento alla dieta. Questo periodo dà modo anche al medico e al dietista il tempo necessario ad istruire il paziente e i genitori all'uso della dieta.

Il *peso* del paziente deve essere preso giornalmente, come anche *l'esame delle urine*, che deve dimostrare in maniera definitiva e costante la presenza di chetoni.

I bambini in dieta chetogena tendono ad eliminare i chetoni alla massima velocità a metà pomeriggio e alla minima velocità nelle prime ore del mattino. Per questo il test delle urine è generalmente fatto solo al risveglio. Bisogna stare attenti ad evitare che si diano altri farmaci, come l'aspirina e altre droghe che possono dare falsi positivi di reazioni urinarie.

Il paziente viene dapprima tenuto a digiuno, dandogli soltanto acqua, che usualmente è limitata a 500-1000 ml , fino a che non si instauri un'adeguata chetosi, approssimativamente tra le 24 e le 72 ore. Il calo ponderale si aggira intorno al 5- 10% del peso iniziale. Quando la chetosi è molto alta, allora si comincia la terapia dietetica.

Il paziente all'inizio avrà nausea e vomito. Non bisogna, però, tentare di forzare il mangiare durante questo periodo di transizione di adattamento alla dieta. È utile ricordare che il ghiaccio tritato può alleviare i sintomi.

Gli elementi fondamentali della dieta chetogena.

Le calorie sono determinate individualmente, per ogni bambino, in base alla loro età e al livello dell'attività fisica del bambino.

Ogni pasto indica gli esatti grammi di ogni cibo che sono pesati con una bilancia con scala in grammi. Un pasto tipico include una piccola quantità di frutta o verdura, un alimento ricco in proteine e una fonte di grassi come crema, burro o olio vegetale.

Nella dieta chetogena è essenziale avere:

- un' elevata percentuale di lipidi (85-90%),
- il fabbisogno energetico pari a 75-100%,
- fabbisogno proteico 1-1,5 g/kg di peso corporeo,
- integrazione di calcio , ferro e vitamine.

Affinché le proteine siano contenute in larga parte in glucosio, l'intake deve essere ristretto. Comunque sia, siccome sono essenziali alla costruzione e al riparo dei tessuti, nonché al supplemento energetico, l'intake proteico non dovrebbe essere inferiore al fabbisogno minimo per una buona nutrizione.

È necessario mantenere un alto grado di chetosi, per ottenere il massimo effetto. Questo, infatti, è un importante fattore nel controllo degli spasmi.

Le calorie richieste devono, inoltre, rispettare la richiesta dell'organismo alla crescita del bambino;

ANNI	CALORIE (Per kg di peso corporeo)
Dai 2 ai 3	Da 100 a 80
Dai 3 ai 5	Da 80 a 60
Dai 5 ai 10	Da 79 a 55

La dieta chetogena classica prevede un rapporto tra i nutrienti di 4:1, ovvero 4 grammi di lipidi per 1 grammo di proteine + carboidrati; questo rapporto deve essere mantenuto ad ogni pasto, ma si può fare precedere questo rapporto con il rapporto 3:1 per un periodo di qualche giorno, il tempo generalmente richiesto per rovesciare il normale rapporto 3:1 fra carboidrati e lipidi. Si passa al rapporto 4:1 quando il rapporto 3:1 risulta insufficiente per produrre chetosi.

1. Le proteine vengono calcolate come in una dieta normale, ovvero 1 g/kg di peso corporeo, in modo d'andare incontro ai bisogni minimi per i muscoli e altri tessuti in crescita. Ai bambini più grandi si può arrivare a dargli 1,5 g/kg di peso corporeo.

La quota proteica viene raggiunta utilizzando quasi esclusivamente proteine di origine animale ad alto valore biologico per coprire i fabbisogni di amminoacidi essenziali.

2. Le fonti di grasso utilizzate consentono d'introdurre grassi d'origine sia animale sia vegetale, come panna liquida, mascarpone, burro, olio d'oliva, e di semi, lecitina di soia, maionese.
3. Le quantità minime di carboidrati viene raggiunta con l'utilizzo di verdure, di frutta oltre alla quota presente nei latticini.
4. Viene data, in aggiunta, una preparazione multivitaminica e minerali acquosa, privi di zuccheri, che include il complesso della vitamina B e l'acido Ascorbico. 0,6 ml è sufficiente. Questo per sopperire alle inevitabili carenze, fino a soddisfare i fabbisogni raccomandati dai LARN.

Si cerca di evitare di dare al bambino preparati in sciroppi, in quanto contengono carboidrati aggiunti. Inoltre, il ferro, minerale molto importante in generale, specie nella crescita, deve essere integrato.

Il programma dietetico si basa su una serie di liste alimentari suddivisi per categoria (amidi, proteine animali, latticini, verdura e frutta).

Tabella 10.2 – LISTA DI SCAMBIO PROTEINE ANIMALI				
Razione chetogena 4:1				
Calorie	245			
Proteine	6 g			
Lipidi	24 g			
ALIMENTO	Peso (grammi)	Olio (grammi)	BURRO (grammi)	MAIONESE (grammi)
Vitellone	30,0	24,0	28,7	34,0
Coniglio	26,0	24,0	28,7	34,0
Maiale	30,0	24,0	28,7	34,0
Petto di pollo	27,0	24,0	28,7	34,0
Coscio pollo	33,0	24,0	28,7	34,0
Agnello	30,0	24,0	28,7	34,0
Cavallo	28,5	24,0	28,7	34,0
Prosciutto crudo	27,0	16,0	19,0	23,0
Mortadella	43,0	10,5	12,5	15,0
Prosciutto cotto	28,5	13,7	16,0	19,5
Salame	16,0	18,0	22,0	26,0
Wurstel	43,0	14,0	16,6	18,4
Salsiccia	39,0	14,0	16,6	18,4
Simmenthal	48,0	24,0	28,7	34,0
Alici	36,0	24,0	28,7	34,0
Calamari	46,0	24,0	28,7	34,0
Gamberi	44,0	24,0	28,7	34,0
Merluzzo	35,0	24,0	28,7	34,0
Rombo	35,0	24,0	28,7	34,0
Sogliola	35,0	24,0	28,7	34,0
Spigola	35,0	24,0	28,7	34,0
Tonno nat.	26,0	24,0	28,7	34,0
Salmone aff.	24,0	24,0	28,7	34,0
Uovo	46,0	24,0	28,7	34,0

Tabella 10.3 – LISTA DI SCAMBIO AMIDI				
Razione chetogena 4:1				
Calorie	240			
Proteine + glucidi	5,75 g (proteine 0,75 g + glucidi 5 g)			
Lipidi	24 g			
ALIMENTO	Peso (grammi)	Olio (grammi)	BURRO (grammi)	MAIONESE (grammi)
Biscotti	8,0	24,0	28,7	34,0
Fette Biscottate	6,0	24,0	28,7	34,0
Corn Flakes	11,3	24,0	28,7	34,0
Pasta	7,0	24,0	28,7	34,0
Riso	7,0	24,0	28,7	34,0
Pizza bianca	10,0	24,0	28,7	34,0
Pane integrale	10,0	24,0	28,7	34,0
Grissini	10,0	24,0	28,7	34,0
Cracker	8,0	24,0	28,7	34,0
Patate	30,0	24,0	28,7	34,0
Fagiolli freschi	20,0	24,0	28,7	34,0
Piselli	20,0	24,0	28,7	34,0

Tabella 10.4 – LISTA DI SCAMBIO LATTICINI E FORMAGGI

Razione chetogena 4:1

Calorie 216

Proteine + glucidi 5,3 g (proteine 4,7 g + glucidi 0,5 g)

Lipidi 21,7 g

ALIMENTO	Peso (grammi)	Olio (grammi)	BURRO (grammi)	MAIONESE (grammi)
Latte vaccino	80	21,7	26,0	31,0
Yogurt bianco	80	21,7	26,0	31,0
Formaggino	31	13,4	16,0	19,1
Caciottina	26	16,0	19,1	22,8
Mozzarella	22	19,0	22,7	27,1
Parmigiano	13	18,0	21,5	25,7
Ricotta	39	16,0	19,1	22,8
Stracchino	25	15,5	18,5	22,1
Jocca	47	19,0	22,7	27,1
Sottilette	26	16,0	19,0	22,8
Mascarpone	60	0,0	0,0	0,0

Tabella 10.5 – LISTA DI SCAMBIO VERDURA

Razione chetogena 4:1

Calorie 143

Proteine + glucidi 3,6 g (proteine 0,9 g + glucidi 2,7 g)

Lipidi 14,5 g

ALIMENTO	Peso (grammi)	Olio (grammi)	BURRO (grammi)	MAIONESE (grammi)
Agretti	90	14,5	17,3	20,7
Asparagi	42	14,5	17,3	20,7
Bieta	90	14,5	17,3	20,7
Broccoli	72	14,5	17,3	20,7
Carciofi	72	14,5	17,3	20,7
Carote	42	14,5	17,3	20,7
Cavolfiori	61	14,5	17,3	20,7
Cavoli	70	14,5	17,3	20,7
Cetrioli	144	14,5	17,3	20,7
Cicoria	180	14,5	17,3	20,7
Cipolla	54	14,5	17,3	20,7
Finocchi	164	14,5	17,3	20,7
Fiori di zucca	164	14,5	17,3	20,7
Funghi	90	14,5	17,3	20,7
Lattuga	106	14,5	17,3	20,7
Melanzane	98	14,5	17,3	20,7
Peperoni	72	14,5	17,3	20,7
Pomodori	90	14,5	17,3	20,7
Pomodori pel.	86	14,5	17,3	20,7
Radicchio	120	14,5	17,3	20,7
Spinaci	56	14,5	17,3	20,7
Zucca	78	14,5	17,3	20,7
Zucchini	133	14,5	17,3	20,7

Tabella 10.6 – LISTA DI SCAMBIO FRUTTA

Razione chetogena 4:1

Calorie 168

Glucidi 4,2 g

Lipidi 1,7 g

ALIMENTO	Peso (grammi)	Olio (grammi)	BURRO (grammi)	MAIONESE (grammi)
Albicocche	62,0	17,0	20,3	24,2
Ananas	42,0	17,0	20,3	24,2
Arance	54,0	17,0	20,3	24,2
Banana	27,0	17,0	20,3	24,2
Ciliegie	47,0	17,0	20,3	24,2
Cocomero	113,5	17,0	20,3	24,2
Fichi	37,5	17,0	20,3	24,2
Fragole	80,0	17,0	20,3	24,2
Kiwi	47,0	17,0	24,2	20,3
Mandaranci	33,0	17,0	20,3	24,2
Mandarini	24,0	17,0	20,3	24,2
Mela	38,0	17,0	20,3	24,2
Melone	57,0	17,0	20,3	24,2
Nespole	70,0	17,0	20,3	24,2
Pesca	70,0	17,0	20,3	24,2
Pompelmo	70,0	17,0	20,3	24,2
Prugne	40,0	17,0	20,3	24,2
Uva	27,0	17,0	20,3	24,2
Arachidi	11,2	11,4	13,3	13,5
Nocciole	21,0	3,6	4,2	4,7
Pistacchi	16,0	8,0	9,5	10,5

Ogni alimento inserito nelle liste, costituisce di per sé una razione chetogena in quanto è accompagnato dall'assunzione di lipidi (a scelta tra olio, burro, maionese), in modo da rispettare ad ogni pasto il rapporto chetogeno stabilito.

P = Proteine;

C = Carboidrati

Rapporto 3:1

1 grammo di grasso = $9 C \times 3 = 27$ Calorie

1 grammo di P + C = $4 C \times 1 = 4$ Calorie.



= 31 Calorie

Rapporto 4:1

1 grammo di grasso = $9 C \times 4 = 36$ Calorie

1 grammo di P + C = $4C \times 1 = 4$ Calorie.



= 40 Calorie

Esempio

17 kg di peso x 70 calorie per kg = 1,190 o 1200 calorie al giorno.

Rapporto 4:1

1. dividere le unità di **calorie** (40) per il totale delle calorie (1200):

- $1200 / 40 = 30$ unità

2. **Grassi** : moltiplicare il numero di unità (30) x 4:

- $30 \times 4 = 120$ grammi

3. **P + C** : moltiplicare il numero delle unità (30) x 1:

- $30 \times 1 = 30$ grammi

4. **Proteine** : 1 grammo per kg di peso corporeo:

- $17 \times 1 = 17$ grammi

5. **Carboidrati** : sottrarre il numero di grammi delle proteine dal totale del numero della unita ottenuto con la somma di Proteine e Carboidrati (30) :

- $30 - 17 = 13$ grammi

La prescrizione dietetica dovrà, quindi, seguire i seguenti parametri:

Grassi **120 grammi o 40 grammi a pasto**

Proteine **17 grammi o 5,66 grammi a pasto**

Carboidrati **13 grammi o 4,45 grammi a pasto**

Vi è un metodo alternativo, più rapido, per il calcolo della dieta;

il numero dei grammi di grassi è 1/10 il numero di calorie che servono giornalmente.

✚ $1/10$ di 1200 calorie = 120 grammi di grassi;

✚ 1 grammo di grasso = 9 calorie; quindi $120 \times 9 = 1,080$ calorie;

✚ sottrarre questo dal totale delle calorie: $1200 - 1,080 = 120$ calorie, date dalle proteine + i carboidrati;

✚ entrambi proteine e carboidrati = 4 calorie; quindi $120 \div 4 = 30$ grammi di proteine + carboidrati;

✚ proteine (1 grammo per kilogrammo) viene sottratto dal totale dei grammi di proteine e carboidrati; quindi $30 - 17 = 13$ grammi di carboidrati.[1]

Infine, c'è un ulteriore metodo:

Calorie	3:1 (grammi)		4:1 grammi	
	F	C + P	F	C + P
800	78	26	80	20
900	87	29	90	23
1,000	96	32	100	25
1,100	108	36	110	28
1,200	117	39	120	30
1,300	129	43	130	33
1,400	135	45	140	35
1,500	144	48	150	38
1,600	156	52	160	40
1,700	165	55	170	43
1,800	174	58	180	45
1,900	183	61	190	48
2,000	198	66	200	50
2,100	204	68	210	53
2,200	213	71	220	55
2,300	222	74	230	58
2,400	231	77	240	60
2,500	243	81	250	63

- Determinare il numero di calorie da dare al paziente;
- Decidere quale razione sia giusto dargli;

- Seguire la tabella e cercare i grammi di grassi e di carboidrati più le proteine.
- Sottrarre il numero di grammi di proteine richieste dal totale dei numeri di grammi di carboidrati più le proteine, il numero restante sono i grammi di carboidrati;
- Dividere i grammi di proteine, grassi e carboidrati per tre per determinare i grammi da utilizzare durante i pasti;

Il medico può documentare l'efficacia della dieta in 6 settimane; se questa risulta non essere efficace, l'uso della dieta può essere interrotta. Se la terapia trova successo, questa è continuata approssimativamente da 1 a 3 anni, dopodiché c'è un graduale ritorno alla dieta normale [1].

Ketocal

Se non ci dovesse essere la possibilità di assumere quello che viene prescritto, si possono utilizzare prodotti commerciali, appositamente studiati per coprire il fabbisogno richiesto dalla dieta. Vi sono in commercio prodotti come il "KETO CAL", un prodotto in polvere nutrizionalmente completo, che può essere usato per amministrare il classico rapporto 4:1 della dieta chetogenica per i bambini oltre 1 anno di età.



Caratteristiche principali

- Nutrizionalmente completo
- Rapporto 4:1
- Denso di nutrienti per i bambini con basso fabbisogno energetico
- Osmolalità: 197 mOsm / kg
- Distribuzione Energetica

Nutrienti	Per 100 g di polvere	Per 100 ml *
Calorie	720	144
Proteine, g	15	3
Carboidrati, g	3	0.6
Grasso, g	72	14.4

Problematiche più comuni.

Durante l'esecuzione della dieta chetogena possono presentarsi problemi di vario tipo:

Fame: il pasto risulta visivamente più piccolo del normale. La dieta è calcolata sul 75% - 100% del fabbisogno calorico per età e peso ideale. I bambini possono avvertire la fame soprattutto durante le prime due settimane di dieta.

Considerando che lo stato di chetosi di per se diminuisce l'appetito è difficile avvertire questo bisogno. Se questo dovesse accadere si consigliano alcuni cibi che non modificano l'apporto calorico e che possono essere considerati alimenti free, ad esempio lattuga, cetrioli, brodo, bevande prive di zuccheri.

Sonnolenza: questa è provocata da farmaci anticonvulsivanti, la cui azione sedativa può essere potenziata. Per questo motivo vengono costantemente monitorati i livelli ematici dei farmaci antiepilettici.

Stipsi: questa è dovuta essenzialmente allo squilibrio di nutrienti, ridotto volume dei pasti, alla scarsa introduzione di fibra, di amidi e di zuccheri. Per apportare un rimedio a questa condizione si può aumentare l'introduzione di liquidi di 100-150 cc oppure, nei casi più ostinati ricorrere a farmaci come supposte di glicerina, clisteri, o tisane lassative prive di zuccheri.

Errori più frequenti

- Bere e mangiare senza misurare le quantità. Questo è necessario ad attenersi al rapporto prestabilito della dieta chetogena, onde evitare l'alterazione dell'equilibrio della razione alimentare.
- Utilizzare i cibi confezionati dei quali non si conoscono gli ingredienti. Attenzione va data all'etichetta e alla composizione degli alimenti. Per il consumo di nuovi alimenti va sempre consultato il dietista.
- Modificare la terapia anticonvulsiva in coincidenza dell'inizio della dieta chetogena. Tra gli eccipienti dei farmaci sono spesso presenti zuccheri.
- Fare attenzione ai prodotti igienici specie quelli di igiene dentale che devono essere privi di zuccheri, così come supplementi vitaminici e minerali.

- Evitare la monotonia dei pasti, variare in base ai gusti del paziente. Per migliorare la palatabilità possono essere aggiunti limone, aceto, spezie, aromi naturali, cacao e panna.

Dieta chetogena modificata con olio MCT

La dieta può essere strutturata in due modi:

con o senza olio di trigliceridi a media catena (MCT).

I trigliceridi a catena media (MCT, *Medium Chain Triglycerides*) sono trigliceridi formati da acidi grassi a catena media, mentre i lipidi maggiormente presenti nella dieta sono costituiti da acidi grassi a 16-18 atomi di carbonio.

Si trovano tra i lipidi del latte e in piccole quantità nell'olio di cocco (tra il 6% e l'8%), in altri oli vegetali e in alcuni oli estratti dai semi. L'olio MCT, ottenuto per via sintetica, si ottiene attraverso un processo di frazionamento e ri esterificazione degli acidi grassi a catena media con il glicerolo.

Sono quindi grassi saturi, ma presentano molte differenze rispetto a quelli a catena lunga, infatti:

- non innalzano il livello di colesterolo LDL nel sangue;
- non necessitano di scissione tramite idrolisi per essere assimilati, ma possono essere assorbiti direttamente dalla mucosa intestinale;
- possono essere utilizzati dai mitocondri per produrre energia senza che sia necessaria la carnitina, con un processo più efficiente, vanno quindi incontro ad una più rapida β -ossidazione, quindi più rapidamente sono metabolizzati e più alta sarà la chetogenesi epatica (generando una gran quantità di acetil-coenzima A, che si può trasformare in acetoacetil-coenzima A e quindi in aceto acetato, che, per la grande quantità di NADH prodotto nella β -ossidazione, può essere convertito in un ulteriore chetone, il β -idrossibutirrato).

In pratica, gli MCT vengono digeriti e utilizzati dall'organismo in modo simile ai carboidrati, ma apportano una energia più che doppia [51]. Questa caratteristica li rende utili per alimentare quei pazienti con gravi disturbi digestivi, come il mancato assorbimento dei grassi a livello intestinale.

Fornisce 8,3 kcal per grammo.

La maggior parte degli MCT diffondono passivamente all'interno degli enterociti e la demolizione è indotta da una lipasi microsomiale intracellulare. Vengono degradati

completamente a glicerolo ed acidi grassi all'interno dell'enterocita, vengono immessi direttamente nel sistema portale e sono veicolati al fegato mediante le albumine plasmatiche.

Per strutturare questo tipo di dieta si procede come per la dieta chetogena senza MCT.

L'introduzione troppo rapida di quest'ultimo deve essere evitato perché può causare diarrea, vomito e dolori addominali, quindi l'introduzione deve essere fatta a piccoli passi, partendo da 10/15 ml/die e incrementando di 10-20 ml/die. Se il paziente non dovesse tollerare l'olio, occorre ridurlo alla metà ed incominciare nuovamente ad incrementare il quantitativo giornaliero. Ognuno dei tre pasti deve contenere 1/3 dell'olio MCT previsto[26].

Può essere utilizzato a fine cottura come condimento o mescolato insieme al latte.

Effetti collaterali della dieta chetogena

Gli effetti collaterali si possono classificare così :

- *complicanze a breve termine*; diarrea, nausea, vomito, anoressia, ipoglicemia.
- *Complicanze a lungo termine*: da 2 settimane a due anni : nefrolitiasi, infezioni ricorrenti, alterazioni metaboliche (iperuricemia, ipocalcemia ipercolesterolemia), irritabilità, letargia, rifiuto di mangiare, calcoli renali, irritabilità.
- *Complicanze a termine molto lungo*: con comparsa dopo 2 anni.

La più comune complicanza ad esordio precoce è stata la disidratazione, specialmente nei pazienti che hanno iniziato la dieta chetogena con il digiuno iniziale, con disturbi gastrointestinali, come nausea / vomito, diarrea e costipazione, anche stati spesso notato, talvolta associata a gastrite e l'intolleranza di grassi.

La dieta è estremamente monotona, è può essere difficile mantenerla per un lungo periodo. È essenziale, quindi, che i genitori siano cooperativi e disposti a seguire il bambino passo per passo nel suo iter terapeutico, senza rimorsi, in quanto i loro bambini sono privati del normale intake di cibo. Inoltre, affinché questa abbia successo , è chiaro che ci vorrà del tempo, di conseguenza le motivazioni e la voglia di provare devono essere convinzioni saldamente radicate.

Nel contempo, il medico dovrà assicurarsi della stabilità emotiva dei genitori (affinché questi presi dal rimorso non smettano la dieta del bambino), come anche sondare l'ambiente familiare in cui il piccolo cresce.

Il bambino, inizialmente, presenterà una perdita di peso piuttosto importante, e anche una forte risposta urinaria chetonica, quest'ultimo sia inizialmente che durante tutto il percorso terapeutico.

L'inizio improvviso della dieta può provocare nausea e vomito, per cui si preferisce invertire il rapporto tra alimenti chetogeni e antichetogeni in un periodo di almeno quattro giorni. Se, comunque si presentassero nausea e vomito, si possono saltare uno o due pasti e dare piccole quantità di succo di frutta, prima di riprendere la dieta.

La restrizione dei carboidrati nella dieta chetogena richiede il supporto dei genitori.

L'eliminazione di cibi ricchi in carboidrati come zuccheri semplici, pane, pasta, grano cereale e latte rende questa dieta particolarmente difficoltosa da seguire.

Altre complicanze ad esordio precoce, in ordine di frequenza, sono l'ipertrigliceridemia, iperuricemia transitoria, ipercolesterolemia, varie malattie infettive, ipoglicemia sintomatica, ipoproteinemia, ipomagnesemia, iponatremia ripetitivo, basse concentrazioni di lipoproteine ad alta densità, polmonite lipoidea a causa di aspirazione, l'epatite acuta pancreatite, acidosi metabolica e persistente.

La dieta, inoltre, restringe l'intake di micronutrienti come la vitamina D, calcio e fosforo. complicanze ad insorgenza tardiva anche osteopenia, calcoli renali, cardiomiopatia, hypocarnitinemia secondario e anemia da carenza di ferro.

Le complicanze ad insorgenza tardiva sono stati transitori e gestito con successo da attento follow-up e strategie conservatrici.

La maggior parte delle complicanze della dieta chetogena sono transitori e possono essere gestiti facilmente con vari trattamenti conservativi.

Tuttavia, le complicazioni pericolose per la vita devono essere strettamente monitorati durante il follow-up.

Tra gli effetti collaterali citati negli studi risultano comuni lievi sintomi gastrointestinali, verificatisi da un terzo alla metà dei bambini trattati; altri effetti collaterali, quali calcolosi renale e alterazioni metaboliche, compaiono in meno del 5% dei bambini. Letargia, acidosi,

costipazione, vomito e una maggior frequenza di infezioni vengono segnalate con una frequenza complessiva tra il 4% e l'8%.

In uno studio retrospettivo è stata calcolata specificatamente l'incidenza di calcolosi renale in 120 pazienti trattati con la dieta chetogena per un periodo di 10 anni; questo studio riporta la presenza di calcolosi renale nel 5% dei pazienti (6/120).

Non sono noti gli effetti sulla crescita e sullo sviluppo durante il trattamento con la dieta (solitamente almeno di 2-3 anni) . alcuni autori riferiscono che i bambini possono presentare un ritardo nella crescita, ma questo dato non è stato esaminato.

Ci si aspetta che i livelli di colesterolo e trigliceridi ematici salgano in seguito alla dieta. In uno studio è stato invece notato che 5 su 17 pazienti svilupparono una significativa ipercolesterolemia (superiore a 250 mg/dl) durante la dieta, e 4 su 17 (24%), svilupparono un'ipertrigliceridemia. La colesterolemia media dei 5 bambini con ipercolesterolemia era di 367 mg /dl , con un range tra 253 e 512 mg/dl; l'eventuale rischio di salute correlato a questo livello di colesterolemia nei bambini, protratto per 2-3 anni , non è noto.

La remissione spontanea può verificarsi nell'epilessia pediatrica.

In uno studio prospettico è stata riportata la frequenza di remissioni spontanee in relazione al livello di intelligenza dei bambini.

In conclusione è stato ottenuto che la remissione spontanea può verificarsi in un piccolo numero di pazienti, tra quelli che migliorano seguendo la dieta chetogena, ma non si può spiegare il miglioramento clinico della maggioranza dei casi.

In uno **studio pubblicato sulla rivista *Epilepsia*** per la ricerca delle complicanze nella dieta chetogena, sono stati ottenuti i seguenti risultati;[7]

Materiali e metodi

Dal novembre del 1994 all'agosto del 1996, è stata iniziata la dieta chetogena in 52 bambini con epilessia refrattaria di anni compreso tra 18 mesi e 16,5. È stato usato il protocollo della John Hopkins, e i bambini sono stati costantemente monitorati. L'intake calorico oscillava tra le 40 e le 75 Kcal /kg per i bambini più grandi. Il minimo proteico è prescritto per i bambini <12 anni era 1 gr/kg/die. Molti pazienti hanno cominciato la dieta con un rapporto 4:1, i bambini al di sotto dei 2 anni e gli adolescenti con un rapporto minore.

Risultati

Un bambino di 2 anni e mezzo, con un' epilessia mioclonica intrattabile dalla prima settimana di vita e un severo deperimento con un quadro di paresi spastica. Nel periodo di inizio della dieta, era stato trattato con Felbamato. La dieta è stata iniziata a 68 Kcal/kg/die con un rapporto 4:1.

Inizialmente, i dati di laboratorio (le proteine seriche, l'ematocrito, l'albumina serica) erano tutti nella norma. Nel corso di 2 settimane, il bambino sviluppo un edema al piede. 21 giorni dopo l'inizio della dieta, le proteine plasmatiche erano diminuite, come anche l'albumina e i trigliceridi saliti >500 mg/dl. Non vi era diarrea e proteine nelle urine, ma al tempo stesso sviluppo un'anemia emolitica. I livelli di ematocrito erano di 19,7 %. Il bambino è stato trattato con trasfusioni ematiche, e la dieta fu cessata.

Di 5 pazienti, 4 pazienti ebbero complicazioni sviluppatosi dopo un mese dall'inizio della dieta. Al quinto le complicazioni arrivarono al settimo mese dopo l'inizio della dieta.

Cinque pazienti ebbero brevi episodi di crescita del fegato, che è comunemente associato all'uso di Valproato, anche in pazienti che avevano ricevuto una scarsa dose di questo medicinale. Comunque sia, si pensa che questa complicazione sia dovuta alla dieta chetogena. Due pazienti avevano avuto una diminuzione precipitosa nelle proteine seriche totali. Un possibile motivo per creare epatotossicità in questi pazienti è la deficienza di carnitina.

La dieta chetogena è un utile ed efficace trattamento dell'epilessia refrattaria nei bambini, comunque sia è un rigoroso regime che porta con sé una significativa tossicità.

Bisogna stare ben attenti come usarla, poiché essa presenta significanti problemi di interazione con alcuni farmaci.

Un possibile meccanismo di sviluppo dell'epato-tossicità in questi pazienti è la deficienza di carnitina. È stato dimostrato che la deficienza di carnitina, in alcuni pazienti e con trattamento di Valproato, induce epato-tossicità. Questa deficienza è stata dimostrata in bambini che seguivano la dieta chetogena. Le risorse dietetiche che sono particolarmente ricche in carnitina includono la carne rossa e il latte. L' intake di carne rossa è molto ristretta nella dieta chetogena e il latte è completamente assente. Quindi c'è una

diminuzione dietetica di carnitina. Abbiamo, allora, una deficienza di carnitina abbastanza significativa da causare un' epato-tossicità aggravata[7].

Effetti benefici della dieta chetogena

La dieta chetogena ha un'utilità anticonvulsivante e un effetto favorevole sull'irritabilità, sulla maturazione del sistema nervoso e l'iper mobilità, spesso presente nei bambini con disordini convulsivi.

Inoltre, un vantaggio in più rispetto ai farmaci, è il suo non attenuare le capacità mentali. È opinabile che l'uso della dieta durante la crescita prevenga il deterioramento mentale e il danneggiamento strutturale al cervello, dato dalla prevenzione degli spasmi.

Questa teoria è confermata dall'evidenza che molti bambini, ritenuti ritardati mentalmente, sono stati scoperti essere brillanti e sociali nel momento in cui gli spasmi sono attenuati dalla dieta.

Generalmente l'effetto antiepilettico compare dopo alcuni giorni dall'inizio della dieta, importante è quindi anche la capacità del cervello ad utilizzare i corpi chetogeni come fonte di energia.

La dietoterapia è indirizzata soprattutto ai bambini e agli adolescenti, sia per la migliore applicabilità della dieta, sia per una migliore capacità, da parte del bambino, ad utilizzare i corpi chetonici

L'efficacia della dieta chetogena : i risultati ottenuti.

In letteratura compaiono molti studi di bambini trattati con la dieta chetogena.

I pazienti presi in esame hanno, per la maggior parte, un'epilessia refrattaria alla terapia farmacologica, in generale tutti i pazienti non rispondono o sono risultati intolleranti al trattamento poli farmaceutico.

L'approccio è stato efficace, come visto in uno studio di 43 pazienti del Children's Hospital, tra i dodici mesi e i 15 anni. Di questi bambini che cominciarono la dieta chetogena tra il 2002 e il 2006, la metà ebbe una riduzione del 90% nella frequenza degli spasmi.

La maggior parte dei bambini che rispondevano alla dieta avevano una severa forma di epilessia infantile chiamata sindrome di Lennox- Gastaut, o epilessia generalizzata sintomatica.

La loro attività mentale, misurata tramite l'elettroencefalogramma, risultava migliorata, contemporaneamente al controllo degli spasmi. E' tanto importante il continuo monitoraggio quanto la comunicazione tra il dietista e il medico nella formulazione della dieta.

Lo screening metabolico viene generalmente fatto dopo il primo mese, e dopo di lì ogni 3 mesi a seguire. La famiglia spesso compila dettagliatamente un diario. La crescita e il peso richiedono un continuo monitoraggio, come anche gli effetti collaterali che spesso sono caratterizzati da nausea e letargia.

Da un articolo pubblicato su "Pediatrics" nel novembre del 1998 dai ricercatori del Johns Hopkins Medical Institutions, di Baltimora, nel Maryland, abbiamo **la prima e vera valutazione dell'efficacia della dieta chetogena** applicata ad un gruppo di bambini, tenuti in osservazione per dodici mesi.[2]

✚ **Tre mesi** dopo l'inizio della dieta:

- **125** degli iniziali 150 bambini (**83%**) *continuarono la dieta.*
- **4 bambini (3%)**, *erano guariti dagli spasmi e*
- **46 (31%)** *erano nettamente migliorati, con un calo del 90% degli attacchi.*
- **39 bambini (26%** di quelli che avevano iniziato la dieta) *avevano avuto una diminuzione della frequenza degli spasmi che andava da un 50% ad un 90%.*

Così, **89 dei 150 bambini** sottoposti alla dieta (**59%**) avevano un *miglioramento nel controllo degli spasmi >50%*.

- **36 bambini (24%)** *rimasero in dieta al terzo mese, malgrado una riduzione del <50% del controllo degli attacchi.*

✚ **Sei mesi** dopo cominciata la dieta:

- **106** dei 150 bambini (**71%**) , *erano ancora in dieta.*
- **5 bambini (3%)** erano *guariti dagli attacchi e*
- **43 bambini (29%)** avevano un grande *diminuzione degli spasmi del 90%.*
- **29 bambini (19%)** avevano una *riduzione degli spasmi dal 50 al 90 %.*

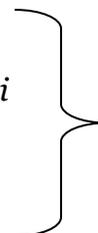


Così, a 6 mesi dall'inizio della dieta, **77 bambini (51%)** avevano ottenuto una *decrescita del >50% nei loro attacchi.*

- **29 pazienti (19%** del gruppo d'origine) avevano avuto sufficienti benefici apportati dalla dieta, tali che fossero motivati a restare in dieta per gli ultimi 6 mesi, malgrado avessero avuto una *decrescita degli spasmi <50%.*

✚ **Un anno dopo** l'inizio della dieta:

- **83** degli iniziali bambini (**55%**) , *rimasero in dieta.*
- **11 (7%)** erano *guariti e*
- **30 bambini (20%)** avevano avuto un miglioramento con la *diminuzione degli spasmi superiore al 90%.*
- **34 bambini (23%)** avevano una *diminuzione che andava dal 50 al 90 %.*



Così, un anno dopo l'inizio della dieta, **75 bambini (50%)** avevano ottenuto un *miglioramento nel controllo degli spasmi >50%.*

41 bambini (27%) avevano ottenuto un *miglioramento superiore al 90%.*

Solo **8 bambini (5%)** avevano ottenuto una *riduzione degli spasmi <50% restando in dieta.*

<u>Anni</u>	<u>Numero iniziale</u>	<u>Controllo degli attacchi e stato della dieta</u>	<u>3 mesi</u>	<u>6 mesi</u>	<u>12 mesi</u>
<2	27	Guariti	0	1 (4%)	1 (4%)
		>90%	6 (22%)	8 (30%)	6 (22%)
		50-90%	11 (41%)	7 (26%)	9 (33%)
		<50%	7 (26%)	7 (26%)	1 (4%)
		Continua la dieta	24 (89%)	23 (86%)	17(63%)
2-5	50	Guariti	3 (6%)	2 (4%)	4 (8%)
		>90%	18(36%)	15 (30%)	13 (26%)
		50-90%	9 (18%)	11 (22%)	11 (22%)
		<50%	10 (20%)	5 (10%)	2 (4%)
		Continua la dieta	40 (80%)	33 (66%)	30 (60%)
5-8	32	Guariti	1 (3%)	2 (6%)	4 (12%)
		>90%	6 (19%)	9 (28%)	4 (12%)
		50-90%	12 (38%)	5 (16%)	8 (25%)
		<50%	8 (25%)	8 (25%)	3 (9%)
		Continua la dieta	27 (84%)	24 (75%)	19 (59%)
8-12	25	Guariti	0	0	1 (4%)
		>90%	9 (36%)	6 (24%)	4 (16%)
		50-90%	6 (24%)	5 (20%)	5 (20%)
		<50%	8 (32%)	6 (24%)	1 (4%)
		Continua la dieta	23 (92%)	17 (68%)	11 (44%)
>12	16	Guariti	0	0	1 (6%)
		>90%	7 (44%)	5 (31%)	3 (19%)
		50-90%	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
		<50%	3 (19%)	3 (19%)	1 (6%)
		Continua la dieta	11 (69%)	9 (56%)	6 (37%)
TOTALE	150	<u>Guariti</u>	<u>4 (3%)</u>	<u>5 (3%)</u>	<u>11 (7%)</u>
		<u>>90%</u>	<u>46 (31%)</u>	<u>43 (29%)</u>	<u>30 (20%)</u>
		<u>50-90%</u>	<u>39 (26%)</u>	<u>29 (19%)</u>	<u>34 (23%)</u>
		<u><50%</u>	<u>36 (24%)</u>	<u>29 (19%)</u>	<u>8 (5%)</u>
		<u>Continua la dieta</u>	<u>125 (83%)</u>	<u>106 (71%)</u>	<u>83 (55%)</u>

Non ci sono statisticamente differenze significative basate sul controllo degli spasmi basate sull'età, sul sesso, sul tipo di attacco.

I bambini più grandi degli 8 anni sono leggermente più fortunati nell'ottenere >50% del miglioramento del controllo degli attacchi.

Molti bambini avevano un misto di attacchi del tipo Lennox -Gastaut.

I bambini con <10 attacchi al mese in dieta erano rimasti in dieta al terzo, sesto e dodicesimo mese, e ottenuto >50% del controllo degli attacchi come quelli che inizialmente avevano 10 di 100 attacchi al mese e quelli che avevano >100 attacchi al mese.

Molti bambini che portavano avanti la dieta in maniera discontinua avevano <50% del controllo.

I risultati ottenuti possono essere così raggruppati:

- scomparsa delle crisi epilettiche;
- riduzione delle crisi epilettiche superiore al 90%;
- riduzione delle crisi epilettiche superiore al 50%;

Diminuzione e farmaci cessati

I farmaci erano diminuiti e cessati in una maniera non sistemica. A meno che il bambino era in una terapia con tre o più farmaci, o era chiaramente tossico, si aspettò 2 o più settimane ,per stabilire e quindi cominciare ad assottigliare un farmaco con dose cambiata ogni 2 settimana.

C'era spesso una piccola agitazione degli attacchi nel momento in cui il farmaco era diminuito, ma a meno che gli attacchi persistessero attraverso il corso della settimana, il bambino continuava ad abbassare la dose e ad assottigliare il farmaco.

12 pazienti erano senza farmaci all'inizio della dieta.

Di questi, 5 hanno smesso la dieta al dodicesimo mese, 7 restarono in dieta.

Di 50 bambini con un farmaco a dieta prescritta, 31 restarono in dieta al dodicesimo mese e 2/3 smisero di prendere farmaci.

Di 52 bambini con 2 farmaci a dieta prescritta, 27 rimasero in dieta al dodicesimo mese.

Il 30 % erano con un farmaco e il 40 % senza farmaci.

Di 32 bambini con tre farmaci, 18 (56%) rimasero in dieta al

dodicesimo mese.

Il 22 % continuò la terapia con 2 farmaci, 44 con solo un farmaco, e il 22 % senza farmaci.

	<u>All'inizio della dieta</u>	<u>12 mesi</u>
<u>Senza farmaci</u>	12	5 hanno smesso la dieta; 7 rimasero in dieta;
<u>Con un farmaco</u>	50	19 smisero la dieta; 31 rimasero in dieta; 65% smise di prendere il farmaco; 35% continuò il farmaco.
<u>Con 2 farmaci</u>	52	25 smisero la dieta; 27 rimasero in dieta; 41% smise di assumere farmaci; 30% continuò con il farmaco; 26% continuò con 2 farmaci.
<u>Con 3 farmaci</u>	32	14 smisero la dieta; 18 rimasero in dieta; 22% smisero la terapia farmacologica; 44% continuò con un solo farmaco; 22% continuò con 2 farmaci.

Effetti collaterali riscontrati durante lo studio

I calcoli renali sono stati riportati, associati con l'utilizzo della dieta chetogena.

4 dei 150 bambini avevano avuto calcoli di acido urico e calcoli di ossalato di calcio / e fosfato di calcio.

Ematuria e/o renella erano usualmente presenti. 2 bambini svilupparono calcoli molto grandi.

Al momento della cessazione della dieta, solo 2 avevano una decrescita $>50\%$ negli spasmi. Acidosi severa e persistente vomito erano le ragioni per smettere la dieta di 5 bambini. Loro erano i soli casi di malnutrizione, stato epilettico, atassia e aritmia cardiaca.

25 bambini (17%) cessa la dieta durante i primi 3 mesi, un totale di 44 bambini (29% di quelli che hanno iniziato la dieta), avevano cessato nei 6 mesi, e ad un anno, 67 bambini (45% del gruppo iniziale) aveva cessato la dieta.

La maggior ragione data per la cessazione della dieta era o l'inefficacia o la sua restrittività.

Se la dieta era sufficientemente efficace nella diminuzione del numero di attacchi raramente era molto restrittiva.

Se essa era meno efficace, la dieta era più probabilmente considerata restrittiva.

Sebbene i bambini più grandi trovassero la dieta restrittiva, 41% dei bambini >8 anni rimasero in dieta al dodicesimo mese.

La correlazione tra il controllo degli spasmi e la durata della dieta è legato dalla percentuale di miglioramento:

quelli che avevano una diminuzione $>90\%$ degli spasmi era più probabile che restassero in dieta di quelli che avevano una diminuzione inferiore al $<90\%$., ed entrambi quelli che $>50\%$ nel controllo e quelli con controllo tra il 50% e il 90% erano più probabilmente propensi a in dieta di quelli con una percentuale $<50\%$.

È interessante notare che quelli con una decrescita del 90% degli spasmi aveva virtualmente una probabilità identica di rimanere in dieta al dodicesimo mese come quelli con solo la diminuzione $>50\%$.

I bambini che avevano una diminuzione $>50\%$ restavano in dieta al dodicesimo mese.

Quelli con miglioramento $<50\%$ probabilmente cessavano la dieta.

Sebbene la dieta possa essere cessata a discrezione dei genitori in ogni momento, si tende a pensare che i carichi che competono alla dieta eccedano nei benefici, quindi sponiamo a provare la dieta per le ultime sei settimane.

Morte

2 bambini che avevano iniziato la dieta sono morti.

Un bambino aveva anomalie congenite al cervello e una aritmia cardiaca prima dell'inizio della dieta. Egli aveva ottenuto un buon controllo degli spasmi, ma un mese dopo ebbe un arresto cardiaco.

Malgrado la cessazione della dieta e l'applicazione di un pacemaker, il bambino morì un mese dopo per complicazioni cardiache.

È impensabile che l'uso della dieta abbia avuto un ruolo nella sua morte.

Un secondo bambino, di 4 anni, aveva un profondo ritardo mentale e una severa ipotonia, legato a problemi peritoneali. Egli aveva ben seguito la dieta per 9 mesi e infine era morto per polmonite. La dieta non aveva avuto un ruolo in questo.

Conclusioni

Sebbene dal 1994 ci fu un rinato interesse nei confronti della dieta chetogena, molti credevano che la dieta fosse una terapia da usare come ultima chance ed era molto difficile per bambini e familiari mantenerla e tollerarla. La dieta è stata usata continuamente al John Hopkins dal 1930, e con un solo dietista per i dieci anni a seguire.

Dal 1994, più di 300 pazienti erano stati inseriti in questo protocollo. Questo rapporto dimostrava l'efficacia e la tollerabilità alla dieta in 150 bambini che erano stati seguiti per un minimo di un anno o mentre avevano cessato la dieta.

L'efficacia e la tollerabilità ai farmaci si erano inevitabilmente intrecciati.

La dieta chetogena, sebbene rigorosa ed esigente, è tollerata da molti genitori e da molti bambini di qualsiasi età- se questa era efficace. 71% dei bambini che avevano iniziato la dieta continuarono per 6 mesi, il 55% rimasero in dieta per un anno.

La tolleranza alla dieta non sembrava affatto dipendere dall'età del bambino. 73% dei bambini <5 anni al tempo dell'inizio della dieta rimasero in dieta per i successivi 6 mesi, mentre il 68% >5 anni rimasero in dieta per 6 mesi.

Il 61% dei bambini più piccoli rimasero in dieta per un anno, comparato con il 49% dei bambini più grandi.

La ragione più grande per smettere la dieta non era né la mancanza di accettazione alla dieta né la difficoltà alla preparazione, quanto più di tutti la dieta non fosse sufficientemente efficace.

Se gli spasmi erano sufficientemente ridotti (>50%), la probabilità di restare in dieta al dodicesimo mese è dell'80%.

Se il controllo degli spasmi è <50%, notiamo una riduzione in percentuale dei pazienti che continuano la dieta nel tempo.

Praticamente, quelli che restavano in dieta per un anno avevano un controllo degli spasmi >50%. E praticamente tutti quelli che avevano un buon controllo degli spasmi restavano in dieta.

Casistica italiana anno 2000 [3].

Sono stati selezionati, in base ad una valutazione clinico- epilettologica e nutrizionistica, 41 pazienti con epilessia farmaco resistente, di età compresa tra 1 e 18 anni. A tutti è stata somministrata una dieta chetogena classica con rapporto 4:1, senza modificare la terapia farmacologica, e ricordando di integrare la dieta con preparati multivitaminici.

Il protocollo prevede:

- Iniziale graduale introduzione della dieta in ambito ospedaliero
- Successivo follow up di 15 mesi o fino all'interruzione della dieta.

La chetonuria è monitorizzata giornalmente e la chetonemia è controllata periodicamente ad 1-3-6 mesi , come anche il lipogramma, la funzionalità epato-renale e l'EEG.

Sono stati attentamente posti sotto osservazione eventuali effetti collaterali e compliance alla dieta dei pazienti e delle famiglie.

Se il trattamento sarebbe risultata inefficace, si sarebbe proceduto alla sua graduale sospensione, se invece, la dieta fosse stata efficace, si sarebbe provveduto all'abbassamento della dose farmaceutica se non alla sospensione di alcuni di questi.

Risultati.

A tre mesi la dieta è risultata efficace, (riduzione delle crisi >50%) in 13 dei pazienti trattati, tra i quali 6 sono risultati liberi da crisi.

I pazienti comprendono:

- 5 casi con epilessia parziale sintomatica;
- 1 caso con epilessia parziale cripto genica;
- 6 casi con epilessia generalizzata sintomatica;
- 1 caso con epilessia generalizzata cripto genica;

A sei mesi la dieta è risultata efficace in 10 pazienti, tra i quali 3 liberi in crisi .

Guida per medici e dietisti nella formulazione della dieta chetogenica.

Ci si avvale di regole fondamentali nella formulazione di questa dieta che i medici e i dietisti devono seguire. Più che regole, sono consigli che portano ad una facile e corretta pianificazione della terapia dietetica.

- Importante sarà usare le tabelle di composizione degli alimenti. Poiché i valori in grammi degli alimenti della dieta chetogena sono piccoli, nel calcolo devono essere presi di un punto decimale.
- Il valore di cibo per ogni pasto nonché per l'intera giornata deve essere designata nella razione. Ci può essere solo qualche piccola variazione, di cui il medico e il dietista devono essere al corrente.
- Se il paziente, durante la prima settimana, accusa fame, non incrementare la dieta, poiché questo è un periodo di passaggio in cui il paziente si deve abituare alla terapia dietetica, e se vengono aggiunti cibi, questi, quando la dieta diventerà più rigida, potrebbe rifiutarla. Inoltre, siccome vi è un decrescente volume data dalla dieta, i movimenti intestinali si riducono ogni 2-3 giorni.
- La terapia dietetica parte con la prima intervista fatta ai genitori, documentandosi sull'ambiente familiare, reddito, "l'apertura mentale" dei genitori, età, membri della famiglia, il ruolo dei nonni ..etc etc. questi fattori favoriranno l'efficacia della gestione dietetica.
- Bisognerà esporre ai genitori l'importanza delle proteine, dei carboidrati, grassi e vitamine e la loro relazione nella produzione dei chetoni. Parlargli dell'importanza della regolarità dei pasti, spiegare la severità della dieta e i cambiamenti che il seguirla porteranno. Importante fornire ai genitori e ai pazienti delle liste con gli alimenti da utilizzare. Suggestire semplici ricette, non molto complicate. Inoltre ricordarsi l'importanza delle grammature.

Guida per i genitori

I genitori saranno istruiti sulla composizione dietetica, l'adattamento della dieta alla situazione familiare, l'uso delle grammature, pianificazioni del menù e le ricette. Le istruzioni devono essere efficaci e capibili.

Bisognerebbe fornire sempre i genitori di un manuale in modo che essi possano consultarlo e avere una sorta di guida. Essa è scandita in punti, dalla quale i genitori possono trarre informazioni sulla dieta che sta effettuando il bambino e farsi guidare negli alimenti maggiormente consigliati.

1. La dieta che promuove la formazione dei corpi chetonici è chiamata "dieta chetogena".
2. La quantità di proteine della dieta serve al bambino per provvedere al fabbisogno dell'organismo e contribuire alla crescita dei tessuti. Supplementi di vitamine, ferro e calcio sono dati al bambino per coprire i suoi fabbisogni nutrizionali.
3. l'acqua si può bere poiché acalorica.
4. il cibo può essere pesato usando una scala che registra il peso in grammi. Il dietista spiegherà come usarla.
5. i pasti sono divisi in tre parti uguali e devono essere consumati generalmente alla stessa ora tutti i giorni.
6. non devono essere conservati i cibi avanzati. Il paziente deve essere incoraggiato a completare il pasto.
7. non aggiungere altri cibi oltre a quelli della dieta e nelle quantità indicate. La maionese non deve essere sostituita da burro e margarina.
8. non usare farmaci o altre preparazioni senza consultare il medico. Tutti i cibi con zucchero, sorbitolo, mannitolo, o alcool aggiunto non sono ammessi. Escludere sciroppi, anticonvulsivi, dentifrici e colluttori.
9. la verdura può essere mangiata in qualsiasi modo.

10. la carne, il pollame e il pesce devono essere pesati dopo la cottura. Dovrebbe essere magra o privata del grasso visibile. Il bacon è cucinato e scolato prima della pesatura.

11. la crema è pesata prima di montarla o diluirla.

12. le uova devono essere sbattute leggermente in una miscela e dopo pesate. Possono essere cucinate da sole o unite alla crema

13. della frutta deve essere pesata solo la parte edibile. La frutta essiccata contiene una grande quantità di zucchero e dovrebbe non essere usata.

14. se il paziente non è capace di prendere il cibo solido, si deve consultare il medico. Può permettere una speciale razione formata da crema di zabaione. Questa, da sola, può sostituire un pasto.

15. possono essere usati in quantità moderata senza pesare:

- Brodo di carne;
- Succo di limone;
- Aceto;
- Vaniglia, pepe, aglio ed altre spezie.

Quindi, in conclusione, la dieta chetogena prevede il 90% di lipidi, il 2-3% di glucidi e la restante quota sottoforma di proteine. La teoria più semplice per spiegare la sua efficacia è che i corpi chetonici avrebbero un effetto sedativo dell'attività elettrica neuronale [1].

I genitori devono essere motivati e coinvolti nella somministrazione pratica della dieta e nel monitoraggio, con controlli periodici in ospedale e apposite macchinette per rilevare a casa la glicemia e la chetonemia nel sangue dei loro figli.

Ricette



Pollo al burro indiano

Ingredienti:

- Petto di pollo, senza pelle
- Cipolle, molla o scalogno (top e bulbo)
- Burro
- Olio d'oliva
- Pepe Verde
- Pomodoro, in scatola o in purea succo di pomodoro
- Aglione
- Crema.
- Chili

Garam Masala è una combinazione saporita di verdure e spezie, un piatto popolare nei ristoranti indiani. Se google questa ricetta, troverete molte variazioni di spezie e ingredienti. La ricetta qui è molto mite degustazione che è particolarmente buono per i bambini che non sono abituati a cibi piccanti. I pesi in grammi sono fornite a rivelare la proporzione degli ingredienti. Questa ricetta fa 1000 calorie, 20gm di proteine, carboidrati e 12gm 97gm Fat.



cipolle al forno con parmigiano

Ingredienti:

- Cipolle
- burro
- olio d'oliva
- olio di cocco
- Parmigiano Reggiano – grattugiato

Si tratta di una deliziosa ricetta che si può fare per tutta la famiglia. Le cipolle sono anche a basso contenuto di carboidrati, e il parmigiano fresco rende il gusto di questo piatto particolare.

E quale è quei che cade, e non sa como,
per forza di demon ch'a terra il tira
o d'altra oppilazion che lega l'omo,
quando si leva, che intorno si mira
tutto smarrito dalla grand'angoscia
ch'egli ha sofferta, e guardando sospira.

“La Divina Commedia” (1302-1321), Inferno, Canto XXIV, 112-117

BIBLIOGRAFIA

- 1) E. Marion Mike, B.S.,M.S., “ Diet Management and Therapy: practical guide and dietary management of children with seizures using the ketogenic diet”., Am J Clin Nutr 1965; 17
- 2) Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT., “ The Efficacy of the Ketogenic Diet – 1998: A prospective of intervention in 150 children.” Pediatrics 1998; 102 (6)
- 3) Cusmai R, Lispi ML, Elia D, Dionisi C, Rizzo C, Veggiotti P, Resi C, Cardinali S, Bertoli S, Tagliabue A, Trentani C, Lanzola E, Lanzi G, Coppola G , Distinto J, Scisciò N, Pascotto A., “La dieta chetogena nelle epilessie farmaco resistenti.” Boll Lega It Epil. 1999; 106/107.
- 4) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L ., “ Rischio di fratture associate all’uso de farmaci antiepilettici” Epilepsia, 2004; 45 (11): 1330-1337.
- 5) Zupanc ML, Zupec-Kania B, “ Diet of whipping cream, butter, vegetable oil can help control epileptic seizures in many children”. Epilepsia, 2008; 49: 23-26.
- 6) Wheless JW, “History of the ketogenic diet”. Epilepsia, 2008; 49: 3-5.
- 7) Ballaban –Gill K, Callahan C, O’Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S., “ Complication of the ketogenic diet”. Epilepsia 1998 ; 39 (7).
- 8) Miwa H., “Evidence for diet- triggered seizures” Epilepsia 2001, 42 (2).
- 9) Tsai MH., Chang WN, Lui CC, Chung KJ, Hsu KT, Huang CR, Lu CH, Chuang YC. “ Status epilepticus induced by star fruit intoxication in patients with chronic renal disease” Seizures, 2005; 14 (7).
- 10) Gaby AR (2007): “Natural approaches to epilepsy.” Altern Med Rev. Mar; 12(1):9-24

- 11) Ali A. Asadi-Pooya, Scott Mintzer, and Michael R. Sperling “Nutritional supplements, foods, and epilepsy: Is there a relationship?” *Epilepsia*, 49(11):1819–1827, 2008.
- 12) C. Tilz, Y. Wang-Tilz, A. Jünemann, H. Stefan, G. Michelson., “Visual field defect during therapy with valproic-acid”. 2007; 14: 929-932
- 13) Jörg Klepper “Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet” *Epilepsia* 2008; 49, (8): 46-49
- 14) Joffe H, Hayes FJ, *Ann N Y Acad Sci.*, 2008; 1135 : 219- 229.
- 15) Mula M et al. “Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy”. *Epilepsia*, 2003; 44: 659-663.
- 16) Kanner AM et al. “A past psychiatric history may be a risk factor for Topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events”. *Epilepsy Behavior*. 2003; 4: 548-552.
- 17) Prescrire Editorial Staff. “Topiramate: myopia and glaucoma”. *Prescrire Int*. 2003; 12: 61.
- 18) Stephen LJ et al. “Topiramate in refractory epilepsy: a retrospective observational study” *Epilepsia*, 2000; 41.
- 19) Zaccara G et al, *Seizure* 2008; Epub ahead of print.
- 20) A. M. Pack, M. J. Morrell, A. Randall, J. McMahon, and E. Shane., “Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy”. *Neurology* 2008; 70: 1586-1593
- 21) Pagani R., Carlucci F, Rosi F, Tabucchi A. “ *Biochimica Medica* ”., Edizione Ardenghi, 2003.
- 22) Elia M. “Manuale di nutrizione nelle patologie pediatriche”., Il Pensiero scientifico Editore, 2005.

- 23) Iudice A., Murri L. “Terapia farmacologica dell’epilessia: linee generali”., edizione Primula, 2003.
- 24) Buoni S., Fois A. “Epilessia dell’età evolutiva: diagnosi e terapia.” Felici Editore, 2006.
- 25) Giampietro M. “L’alimentazione per l’esercizio fisico e lo sport”. Il Pensiero Scientifico Editore, 2005.
- 26) Eric H. Kossoff, MD, Paula L. Pyzik, BA, Jane R. McGrogan, RD, Eileen P. G. Vining, MD, John M. Freeman, MD. “Efficacy of the Ketogenic Diet for Infantile Spasms”. *Pediatrics*. 2002; 109 (5) :780-783.
- 27) De vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. “Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrachia, seizures, and developmental delay.” *New Engl J Med* 1991; 325:703-709.
- 28) Eric H. Kossoff, Beth A. Zupec-Kania, Per E. Amark, Karen R. Ballaban-Gil, A. G. Christina Bergqvist, Robyn Blackford, Jeffrey R. Buchhalter, Roberto H. Caraballo, J. Helen Cross, Maria G. Dahlin, Elizabeth J. Donner, Joerg Klepper, Rana S. Jehle, Heung Dong Kim, Y. M. Christiana Liu, Judy Nation, Douglas R. Nordli Jr, Heidi H. Pfeifer, Jong M. Rho, Carl E. Stafstrom, Elizabeth A. Thiele, Zahava Turner, Elaine C. Wirrell, James W. Wheless, Pierangelo Veggiotti, Eileen P. G. Vining. “Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group”. *Epilepsia*. 2009;50 (2): 304-317.
- 29) H. N. Bhagavan, D. B. Coursin, C. N. Stewart., “Monosodium Glutamate induces Convulsive Disorders in Rats”. *Nature*.1971; 232, 275 – 276.
- 30) A.Shovic, R. D. Bart, A. M. Stalculp. “A Case Study of Monosodium Glutamate's Possible Effect on a Child”., *Journal of the American Dietetic Association*., 1997; 97 (7): 793-794.
- 31) Santosh K., Garg, Naresh Kumar, , Vinod K, Bhargava, Sudesh K Prabhakar . “Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy”., *Clin. Pharmacol Ther* 1998; 64 : 286-288.

- 32) M.D. Emanuel Rubin, Ph.D. Henry Gang, M.D. Prem S. Misra, M.D. Charles S. Lieber "Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication: A hepatic microsomal mechanism"., *The American Journal of Medicine*, 1970;49 (6):801-806.
- 33) Cenraud B, Guyot M, Levy RH, et al. "No effect of food intake on clobazam absorption"., *Br J Clin Pharmacol*, 1983;16:728-730.
- 34) DP Lewis, DC Van Dyke, LA Willhite, PJ Stumbo, and MJ Berg "Phenytoin-folic acid interaction" *The Annals of Pharmacotherapy*: 1995; 29,(7):726-735.
- 35) Schmidt D. "Effect of ethanol intake on phenytoin metabolism in volunteers" *Cellular and Molecular Life Sciences.*, 1975; 31,(11): 1313-1314.
- 36) G. Bano, V. Amla, R. K. Raina, U. Zutshi, C. L. Chopra "The Effect of Piperine on Pharmacokinetics of Phenytoin in Healthy Volunteers" *Planta Med* 1987; 53(6): 568-569.
- 37) J.M. Khanna, A.D. Le, A. Gougos, H. Kalant "Effect of chronic pentobarbital treatment on the development of cross-tolerance to ethanol and barbital" *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988; 31, (1): 179-186.
- 38) Walker MC, Patsalos PN. "Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs." *Pharmacol Ther* 1995; 67:351-384.
- 39) Chun AH, Hoffman DJ, Friendmann N, et al., "Bioavailability of valproic acid under fasting/non fasting regimens." *J Clin Pharmacol.*, 1980; 20:30-36.
- 40) De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr, Shields WD, Stafstrom CE, Tein I. "L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives". *Epilepsia*. 1998;39(11):1216-25.
- 41) A. Keyser, S.F.T.M. De Bruijn "Epileptic Manifestations and Vitamin B₁Deficiency"., *Eur Neurol* 1991;31:121-125.

- 42) Botez MI, Botez T, Ross-Chouinard A, Lalonde R. "Thiamine and folate treatment of chronic epileptic patients: a controlled study with the Wechsler IQ scale." *Epilepsy Res* 1993 Oct;16(2):157-163.
- 43) Nicolai J, Vivianne H.J.M. , Ron A. Wevers, Wilfred A.P.T. Hurkx, Johan S.H. Vles, "Folinic Acid-Responsive Seizures Initially Responsive to Pyridoxine" ., 2006; 34, (2):164-167.
- 44) Gaby AR. "Natural approaches to epilepsy". *Altern Med Rev.* 2007;12(1):9-24.
- 45) C. Christiansen, P. Rødbro, O. Sjö "Biochemical status in epileptic study during treatment with vitamin D. A Controlled Therapeutic Trial" ., *Acta Neurologica Scandinavica* 1974; 52(2): 81 – 86.
- 46) Alan W.C. Yuen, Josemir W. Sander, Dominique Fluegel, Philip N. Patsalos, Gail S. Bell, Tony Johnson, Matthias J. Koepp "Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: A randomized trial" *Epilepsy & Behavior* .,2005; 7 (2): 253-258.
- 47) Schwartzkroin P.A., "Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet." *Epilepsy Research*, 1999;34:109-122.
- 48) Kossoff EK, Hedderick E, Turner Z, Freeman JM. "A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new onset infantile spasms". *Epilepsia*, 2008,49(9)1504-09.
- 49) Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. "The Ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial." *Lancet Neurology*.2008, 7(6):500-506.
- 50) Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE. "Guidelines for Epidemiologic studies on Epilepsy" ., *Epilepsia*,1993; 34:592-596.
- 51) Huttenlocher PR, Hapkel R.J., "A follow up study of intractable seizures in childhood" ., *Ann Neurol* 1990; 28.
- 52) Wilson EA, Brodie MJ. "New antiepileptic drugs" ., *Baillares Clin Neurol*.1996;5

- 53) Stead AH, Moffat AC. “Quantification of the interaction between barbiturates and alcohol and interpretation of fatal blood concentrations”., Hum Toxicol 2 : Pharmacother.1993; 27:369.
- 54) Meinardi H, van der Kleijn E, Meijer JW et al. “ Absorption and distribution of antiepileptic drugs”., Epilepsia 1975;16.
- 55) Meador KJ et al, N Engl J Med 2009; 360: 1597-1605.
- 56) Elaine N. Marieb “Elementi di Anatomia e Fisiologia dell’uomo” edizione Zanichelli. 2001;
- 57) S.I.N.U. “Livelli di Assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana”., editore Edra. 2006;

Siti internet

1. www.sunhope.it ;
2. www.malattierare.regione.veneto.it ;
3. www.neurologia.it ;
4. www.syllabus.neuro.it ;
5. www.ilae-epilepsy.org ;
6. www.youtube.com/watch?v=STPOEFfQdjw ;
7. www.charlifoundation.org ;
8. www.epilepsia.com

Ringraziamenti

Il grazie più grande va ai miei genitori .

A mamma Giuseppina e papà Vito, che, nel corso di questi anni, mi hanno permesso di studiare e non mi hanno mai fatto mancare niente, insegnandomi che i sacrifici e i mille ostacoli che si incontrano durante il corso della vita, se affrontati a testa alta e senza mai demoralizzarsi, portano ad avere grandi soddisfazioni, molto più grandi di quanto immaginassi. Grazie, Grazie!

Un grazie a mia nipote Rossella, che essendo più ordinata e giudiziosa della zia, regalava penne e colori per permettermi di continuare a lavorare alla tesi. Grazie!

Grazie ai miei colleghi di università. Sono stati anni di lezioni, tirocini e cene ipotizzate. Abbiamo condiviso insieme le gioie, i dolori, gli appunti della Mara, e le paure pre esame, ma quello che ricorderò di più sono le risate, quelle fatte dopo lezioni incomprensibili, quelle prima della lezione, quando puntualmente arrivavo in ritardo, e, a volte, quelle che scappavano durante la lezione, quelle durante la "gita", quando usavamo le preforme delle bottiglie d'acqua come artigli alla Nightmare, e quelle che ci facevamo tutti insieme prendendoci in giro l'uno con l'altro. Grazie !

Un grazie ai miei due tesori, Cinzia e Sofia. Mi hanno sostenuta in quei momenti in cui non credevo di riuscire a far tutto, standomi

vicine e facendomi scordare i mille casini in corso, regalandomi una delle cose più belle della mia vita: la loro amicizia! Grazie!

Un grazie alla dottoressa Cioni, che benché sia stata più impegnata del solito, e “incasinata da morire”, come dice lei , è venuta a parlare con me nei suoi giorni di “ferie”, e aiutandomi nella lavorazione della mia tesi rendendola, per me, una grande soddisfazione.

Un grazie speciale a Marco, il mio grande amore.

Mi hai aiutato, tranquillizzato, TOLLERATO, e non so come hai fatto. Hai dovuto subire il peggio di me, e l’hai fatto sempre senza arrabbiarti, anzi nel tuo solito modo pacato e sereno, e mi sei sempre riuscito a far sorridere. È stato un periodo allucinante, e tanti giramenti di scatole e isterismi li ripeterei solo perché sono stati fatti per cominciare la nostra vita insieme. È opinabile che mi vorrai uccidere per questa dedica, che è fuorviante ma come faccio a Metter Via Te !! Grazie ! Ti amo.