



*The Italian minimum EEG standards (Peltola et al., 2023)*

**Routine and sleep EEG: The Italian language translation of the minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy**

Gionata Strigaro<sup>1</sup>, Oriano Mecarelli<sup>2</sup>, Gaetano Cantalupo<sup>3,4</sup>, Lara Alvisi<sup>5,9</sup>, Antonello Grippo<sup>6</sup>, Silvia Lori<sup>6</sup>, Giovanni Assenza<sup>7</sup>, Laura Tassi<sup>8</sup>, Francesca Bisulli<sup>5,9</sup>, Stefano Meletti<sup>10</sup>; Committee on "Epilepsy and Neurophysiological Techniques" of the Italian League Against Epilepsy (LICE) and the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC).

Affiliations:

1. Neurology Unit, Department of Translational Medicine, University of Piemonte Orientale, and Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara, Italy.
2. Retired Professor, Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome and Past President of LICE, Italian League Against Epilepsy, Rome, Italy.
3. Sezione Biomedicina di Innovazione, Dipartimento di Ingegneria per la Medicina di Innovazione (DIMI), Università di Verona, Verona, Italy.
4. Centro Ricerca per le Epilessie in età Pediatrica (CREP) e U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento ad Attività Integrata Materno Infantile - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (full member of the European Reference Network EpiCARE), Verona, Italy
5. IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna, Italy; Full Member of the European Reference Network EpiCARE.
6. Neurophysiology Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy.
7. Unit of Neurology, Neurophysiology and Neurobiology Department of Medicine and Surgery, Università Campus Bio-Medico di Roma, Via Alvaro del Portillo, 21 - 00128 Roma, Italy.
8. "Claudio Munari" Epilepsy Surgery Centre, ASST Niguarda Hospital, Milano, Italy.
9. Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Italy.
10. Neurophysiology Unit and Epilepsy Centre, OCB Hospital, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena, Modena, Italy; Department of Biomedical, Metabolic and Neural Science, University of

*Corresponding authors:*

Prof. Stefano Meletti: referent of the Italian Clinical Neurophysiology Society (SINC). Department of Biomedical, Metabolic, and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. Email: [stefano.meletti@unimore.it](mailto:stefano.meletti@unimore.it)

Prof. Francesca Bisulli: referent of the Italian League Against Epilepsy (LICE). Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Italy; IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna, Italy. Email: [francesca.bisulli@unibo.it](mailto:francesca.bisulli@unibo.it)

## **Preface to the Italian translation**

The Italian translation of "Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy (Peltola et al., 2023a, 2023b)", is the result of the effort of a panel of experts from the Committee on "Epilepsy and Neurophysiological Techniques" of the Italian League Against Epilepsy (LICE) and the Italian Clinical Neurophysiology Society (SINC). The document is of utmost importance to provide a guide on recording routine and sleep EEG to every EEG service worldwide. Therefore, the Italian translation appears an essential step favouring a widespread dissemination of these standards in the local/National context. The goal is to increase the quality of the service and rational allocation of resources, EEG data comparison/collection and consequently increase the overall quality of evidence for recording EEG that is still needed. The reader is referred to the original English articles (Peltola et al., 2023a, 2023b) for the Appendix and supplementary materials.

## **Sommario**

Questo documento propone delle raccomandazioni sugli standard minimi per la registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG), di routine ("standard") e in sonno. Il gruppo di lavoro della Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica (IFCN) e della Lega Internazionale Contro l'Epilessia (ILAE), ha definito questi standard seguendo la metodologia per la stesura delle linee guida per pratica clinica in epilessia proposta dal Gruppo di Lavoro sulle Linee Guida in Epilessia. Sono state esaminate le evidenze pubblicate e conformi agli standard PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). La qualità delle evidenze disponibili per i metodi di induzione del sonno è stata valutata con il metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations). Per la valutazione della qualità degli studi diagnostici è stato utilizzato uno strumento (QUADAS-2) che stima il rischio di bias negli studi tecnici e metodologici. In mancanza di evidenze di alta qualità, è stata utilizzata la metodologia Delphi modificata per raggiungere il consenso degli esperti. Per formulare le raccomandazioni è stato utilizzato il sistema GRADE. La qualità delle evidenze è stata bassa o moderata.

Sono state formulate 16 raccomandazioni per gli standard minimi di registrazione dell'EEG di routine e in sonno. Esse comprendono i seguenti aspetti: indicazioni, standard tecnici, durata della registrazione, induzione del sonno e metodiche di attivazione.

### **Punti chiave**

1. Standard minimi sono necessari per migliorare accuratezza, efficacia e affidabilità delle registrazioni EEG di routine e in sonno.
2. A causa della complessiva bassa qualità delle evidenze scientifiche, le raccomandazioni emerse sono “condizionali” e basate sul consenso.
3. Sono stati formulate 16 raccomandazioni per gli standard minimi della registrazione dell’EEG di routine e in sonno.
4. Le strategie di applicazione devono essere adattate dagli enti preposti o dalle sezioni nazionali delle società scientifiche.

## **1. Introduzione**

La registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG) è una metodica fondamentale e non invasiva per l'analisi dell'attività elettrofisiologica cerebrale, sia nell'epilessia che in alcune malattie caratterizzate da disfunzione cerebrale (Beniczky et al., 2017; Tatum et al., 2018). Sebbene la definizione pratica di epilessia sia di tipo clinico (Fisher et al., 2014), l'EEG di scalp ha un ruolo importante non solo nella diagnosi di epilessia, ma anche nel follow-up in caso di evoluzione della malattia e nella classificazione delle sindromi epilettiche (Tatum et al., 2018; Koutroumanidis et al., 2017a, 2017b).

Il gruppo di lavoro di Neurofisiologia della Lega Internazionale Contro l'Epilessia (ILAE) ha recentemente valutato l'utilizzo dell'EEG come strumento clinico nella classificazione delle sindromi epilettiche (Koutroumanidis et al., 2017a, 2017b). Considerando la difformità in termini di risorse dei laboratori EEG in tutto il mondo, sono stati individuati due livelli di registrazione EEG: di base ed avanzata. L'EEG di routine con metodiche di attivazione corrisponde al livello base, mentre l'induzione del sonno viene utilizzata per un livello di registrazione più avanzato. Le anomalie epilettiformi sono modulate dal sonno e mostrano una frequenza maggiore nel sonno non-REM (NREM) rispetto alla veglia (Ng and Pavlova, 2013; Frauscher and Gotman, 2019; Nobili et al., 2021). La maggior parte degli studi clinici è concorde nell'attribuire un valore diagnostico aggiuntivo all'EEG in sonno rispetto all'EEG standard (Carpay et al., 1997; Leach et al., 2006; Giorgi et al., 2013; Meritam et al., 2018), sebbene una minoranza di studi ne contesti l'utilità (Gilbert et al., 2004; DeRoos et al., 2009). La sensibilità dell'EEG per le anomalie epilettiformi aumenta con il numero delle registrazioni (Salinsky et al., 1987) e, qualora si ripeta l'esame, la seconda volta si raccomanda di eseguirlo in sonno. Inoltre, in alcuni pazienti (soprattutto bambini), la quantità di artefatti che mascherano l'EEG di routine in veglia può essere tale da inficiarne l'interpretazione e anche in questo caso si raccomanda l'esecuzione di un EEG in sonno.

Lo scopo nel raggiungere e mantenere standard tecnici è volto a garantire l'alta qualità degli esami di laboratorio. Gli standard minimi rappresentano un insieme di raccomandazioni che possono essere facilmente adottate dai laboratori di qualsiasi Paese e sistema sanitario (WHO, 2011).

Nel 2002 la Commissione per gli Affari Europei dell'ILAE ha pubblicato delle raccomandazioni per la registrazione dell'EEG in Europa (Flink et al., 2002) che non sono state più aggiornate. Un'indagine organizzata nel 2017 tra i 28 membri della Rete di Riferimento Europea per le Epilessie Rare e Complesse (ERN EpiCARE), ha mostrato che quasi tutti i centri utilizzavano protocolli locali per la registrazione dell'EEG (Beniczky, 2017). Inoltre, la mancanza di standard condivisi per la registrazione dell'EEG di routine, impedisce la realizzazione di progetti di ricerca multicentrici di alta qualità, come è stato osservato nello Human Epilepsy Project 1, recentemente concluso (dati non pubblicati).

Le Società di Neurofisiologia Clinica americana, canadese, francese e la Lega Francese Contro l'Epilessia hanno pubblicato recentemente un aggiornamento delle raccomandazioni nazionali degli standard di registrazione dell'EEG (André-Obadia et al., 2014; Tsuchida et al., 2016; Dash et al., 2017). La mancanza di standard minimi per la registrazione dell'EEG, fondati su revisioni sistematiche e sulla pratica di esperti internazionali, limita lo sviluppo degli standard globali per una buona pratica clinica (Gschwind et al., 2018).

La Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica (IFCN) e l'ILAE hanno individuato la necessità della costituzione di un gruppo di lavoro per definire gli standard minimi di registrazione dell'EEG secondo queste indicazioni. La task force per le linee guida dell'ILAE ha approvato il protocollo di lavoro basato sulla metodologia raccomandata dall'ILAE per lo sviluppo di linee guida per la pratica clinica (Sauro et al., 2015). Il protocollo ha seguito gli standard PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Appendice S1 in Peltola et al., 2023a, 2023b).

L'obiettivo di questo documento congiunto ILAE-IFCN è quello di fornire raccomandazioni sugli standard minimi per la registrazione dell'EEG di routine e in sonno.

**I destinatari della linea guida sono tutte le figure sanitarie coinvolte nella prescrizione dell'EEG e/o nell'esecuzione della registrazione e/o nell'analisi e refertazione dei tracciati.**

## **2. Metodi**

### *2.1 Costituzione di un gruppo di lavoro*

L'IFCN e l'ILAE hanno nominato rispettivamente i membri del Gruppo di Lavoro congiunto. Il gruppo di lavoro era composto da dieci esperti: neurologi dell'adulto e pediatrici, con sottospecialità in epilettologia e neurofisiologia clinica. I membri rappresentavano quattro delle sei regioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il gruppo di lavoro IFCN-ILAE è stato approvato dalla Task Force Linee Guida dell'ILAE.

### *2.2 Sviluppo dei quesiti clinici*

Per raggiungere l'obiettivo generale, il gruppo di lavoro ILAE-IFCN ha definito cinque domande che sono state esaminate da cinque sottogruppi contenenti ciascuno 2-3 membri del gruppo di lavoro (**Tabella 1**). Quando possibile, per organizzare i quesiti clinici è stato utilizzato il modello PICO (paziente/popolazione, intervento, confronto/controllo, outcome).

**TABELLA 1. Quesiti clinici analizzati secondo il metodo PICO (paziente/popolazione, intervento, confronto e risultato)**

<b>Domande</b>	<b>Popolazione</b>	<b>Intervento</b>	<b>Confronto</b>	<b>Risultati</b>
<b>1. Quali sono le indicazioni per l'EEG di routine e in sonno?</b>	Paziente in EEG	Registrazione EEG	Nessuna registrazione EEG	Impatto sulla diagnostica, sulle scelte di gestione e/o sulla prognosi
<b>2. Quali sono gli standard tecnici minimi per l'EEG di routine e in sonno?</b>	Non applicabile			
<b>3. Quali prove di attivazione devono essere utilizzate nell'EEG di routine e in sonno e come?</b>	Paziente in EEG	Stimolazione luminosa Iperventilazione Altri metodi	Nessuna prova di attivazione	Anomalie epilettiformi  Crisi: epilettiche/non epilettiche  Eventi avversi
<b>4. Quale dovrebbe essere la durata minima dell'EEG di routine e in sonno per una diagnosi ottimale?</b>	Paziente in EEG	Durata EEG 1	Durata EEG 2	Riscontro di alterazioni/anomalie all'EEG
<b>5. Per ottenere il sonno si deve ricorrere alla privazione del sonno (parziale o per tutta la notte/24 ore)?</b>	Paziente in EEG	Privazione di sonno	Sonno naturale	Sonno  Eventi avversi  Costo-beneficio
<b>6. È possibile utilizzare la melatonina o altri farmaci per l'induzione del sonno?</b>	Paziente in EEG	Melatonina  Altri farmaci ipnoinducanti	Privazione di sonno  Farmaci ipnoinducanti	Sonno  Eventi avversi  Costo-beneficio

Abbreviazione: EEG, elettroencefalografia.

### **2.3 Strategia di ricerca**

La ricerca nella letteratura è stata eseguita secondo le linee guida PRISMA. È stata effettuata una ricerca elettronica nei database PubMed ed Embase per la letteratura inglese tra il 1990 e settembre-dicembre 2019. Le strategie di ricerca complete per PubMed e le date dell'ultimo accesso al database sono riportate nell'Appendice S2 (in Peltola et al., 2023a, 2023b)

### **2.4 Selezione degli studi, estrazione dei dati e sintesi dei risultati**

Sono stati definiti criteri di inclusione specifici per ognuno dei cinque quesiti clinici. Sono stati esclusi gli studi sull'EEG neonatale, sull'EEG in emergenza, sul monitoraggio in terapia intensiva e sul monitoraggio a lungo termine dell'epilessia, in quanto esulano dallo scopo di questa linea guida. Sono stati inclusi i seguenti:

1. Studi che hanno analizzato l'utilità dell'EEG non urgente nella diagnostica o nel follow-up dei pazienti; sono stati ricercati studi randomizzati controllati, ma anche studi che hanno valutato l'utilità dell'EEG in presenza di un adeguato gruppo di controllo (senza EEG) e misure di follow-up (impatto sulla cura del paziente).
2. Studi che hanno valutato la disposizione e il montaggio degli elettrodi registranti, l'impedenza degli elettrodi, la sincronizzazione del video, la frequenza di campionamento e la banda di frequenza, le apparecchiature ausiliarie, le impostazioni di visualizzazione, l'archiviazione dei dati ed il formato dei dati EEG.
3. Studi che hanno confrontato l'impatto delle registrazioni EEG di diversa durata e che hanno utilizzato la presenza di anomalie EEG come misura di outcome primario e il rapporto costi-benefici come outcome secondario.
4. Studi che hanno confrontato le registrazioni EEG con la privazione di sonno (per 24 ore o parziale), studi senza privazione di sonno, studi che hanno confrontato la privazione di sonno con l'induzione farmacologica e studi che hanno confrontato gli EEG con diversi tipi di induzione farmacologica del sonno, e studi con l'induzione del sonno come outcome. Gli outcome secondari includevano gli effetti avversi e il rapporto costi-benefici dell'induzione del sonno.
5. Studi che hanno affrontato l'utilità di metodiche di attivazione diverse dal sonno e che avevano come outcome la comparsa di anomalie epilettiformi, crisi epilettiche e crisi psicogene non-epilettiche. Gli outcome secondari includevano gli effetti avversi.

Almeno due membri dei sottogruppi hanno esaminato in modo indipendente i titoli e gli abstract per identificare gli studi potenzialmente idonei. Sono state poi vagliate le referenze bibliografiche degli articoli selezionati per individuare altri studi potenzialmente idonei. Gli articoli con testo integrale

sono stati esaminati da due revisori indipendenti per l'inclusione. L'estrazione dei dati è stata pianificata in modo indipendente per ciascun quesito clinico.

### **2.5 Valutazione della qualità dei singoli studi e sintesi dei risultati**

Per valutare il rischio di bias dei singoli studi sull'induzione del sonno qualificabili come studi interventistici (farmacologici e non farmacologici), è stato utilizzato il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Sauro et al., 2015; Guyatt et al., 2011). Negli altri studi (non interventistici), il rischio di bias è stato valutato utilizzando uno strumento di valutazione della qualità per gli studi di accuratezza diagnostica (QUADAS-2, Quality Assessment of Diagnostic Studies), sviluppato originariamente per gli studi di accuratezza diagnostica, ma che rileva al meglio le potenziali limitazioni degli studi EEG dal punto di vista tecnico e metodologico, pur non essendo studi di accuratezza diagnostica (Whiting et al., 2011). La valutazione del rischio di bias è stata effettuata da due revisori che hanno risolto eventuali disaccordi tramite discussione.

Inoltre, gli studi sono stati classificati come meta-analisi, revisioni sistematiche, studi randomizzati controllati (RCT), studi osservazionali, compresi gli studi di accuratezza diagnostica, serie di casi e linee guida. Gli studi osservazionali sono stati ulteriormente classificati, utilizzando criteri predefiniti per valutare le evidenze che riflettono il rischio di bias, data la scarsità di evidenze di alto livello (Tatum et al., 2018; Gronseth et al., 2017). Gli studi osservazionali di categoria I comprendevano studi prospettici ad ampio spettro di grandi dimensioni (N>50) e studi tecnici in cieco di grandi dimensioni con un "gold standard" accettabile. Gli studi di categoria II erano studi prospettici a spettro ristretto di grandi dimensioni, studi retrospettivi ad ampio spettro di grandi dimensioni e studi tecnici in cieco di piccole dimensioni (N=10-50) con un "gold standard" accettabile. Gli studi di categoria III erano grandi studi retrospettivi a spettro ristretto, piccoli studi prospettici e retrospettivi o studi tecnici non in cieco o senza uno standard di riferimento accettabile. La categoria IV era costituita da studi di simulazione matematica.

A causa della grande eterogeneità degli studi, non è stato possibile condurre una meta-analisi e la nostra sintesi è stata qualitativa.

### **2.6 Metodi di raccomandazione**

È stata valutata la qualità complessiva delle evidenze per i metodi di induzione del sonno e la resa del sonno durante la registrazione EEG utilizzando il metodo GRADE e per gli esiti di altri quesiti clinici in base al rischio di bias e alla classificazione e categoria dei singoli studi. A causa della bassa qualità complessiva delle evidenze, è stato utilizzato un processo Delphi modificato per formulare raccomandazioni per ogni sottogruppo (Dalkey and Helmer, 1963). Il processo Delphi modificato consisteva in una serie di questionari scritti a cui si rispondeva in forma anonima (Appendice S3 in Peltola et al., 2023a, 2023b), seguiti da discussioni aperte su ciascun quesito clinico. L'interazione



è proseguita fino al raggiungimento del consenso tra almeno i due terzi dei membri del gruppo di lavoro IFCN-ILAE. Un membro di ciascun sottogruppo ha progettato le domande Delphi, ha fornito un'analisi di supporto della letteratura, non ha risposto alle domande scritte ma ha analizzato i risultati e presieduto la discussione di consenso, organizzata come video conferenza. La forza della raccomandazione è stata valutata seguendo le linee guida dell'ILAE per lo sviluppo di linee guida di pratica clinica (Sauro et al., 2015).

### **3. Risultati**

#### **3.1 Indicazioni dell'EEG di routine e in sonno**

Attraverso la ricerca nei database abbiamo trovato 121 articoli e sei articoli aggiuntivi da altre fonti. Dopo aver rimosso i duplicati, sono rimasti 99 articoli per lo screening degli abstract. Quattordici articoli a testo integrale sono stati valutati per l'ammissibilità. Sono state incluse tre linee guida. Nessuno degli 11 studi di ricerca rispondeva ai criteri di ammissibilità. Il motivo dell'esclusione era la mancanza di un disegno e di una metodologia di studio adeguata a studiare le indicazioni per l'EEG di routine e in sonno. Gli studi selezionati descrivevano le caratteristiche EEG di specifiche malattie, dimostrando indirettamente l'utilità della metodica. Tuttavia, ampliare la revisione sistematica per includere nei termini di ricerca specifiche malattie avrebbe reso il lavoro esaustivo ma meno obiettivo. Il diagramma PRISMA è incluso nell'Appendice S4A (in Peltola et al., 2023a, 2023b).

Le precedenti linee guida, basate sul consenso sulle migliori pratiche di registrazione e refertazione dell'EEG negli adulti e nei bambini, includono le indicazioni generali per l'EEG (Beniczky et al., 2017; Flink et al., 2002; Dash et al., 2017). Tutte pongono particolare enfasi sul sospetto clinico di epilessia come principale indicazione all'esecuzione dell'EEG. Le revisioni cliniche più recenti stabiliscono il valore dell'EEG per la diagnosi delle crisi epilettiche, dell'epilessia e per il monitoraggio dell'epilessia (Tatum et al., 2018; Koutroumanidis et al., 2017a, 2017b; Benbadis et al., 2020). Esse riportano la sensibilità e la specificità delle anomalie epilettiformi intercritiche, il valore dell'EEG di routine e in sonno nella diagnosi e nella classificazione del tipo di epilessia e il ruolo dell'EEG nel prendere decisioni sulla sospensione dei farmaci anti-crisi epilettiche (FAE).

##### **3.1.1 Raccomandazione**

La qualità delle evidenze sulle indicazioni all'esecuzione dell'EEG di routine e in sonno è molto bassa. Tramite metodologia Delphi modificata, abbiamo raggiunto un consenso che giustifica una raccomandazione debole (condizionale) alle indicazioni per l'esecuzione dell'EEG di routine e in sonno in elezione, in condizioni quindi che non costituiscono un'emergenza (**Tabella 2**).

**TABELLA 2. Indicazioni per l'elettroencefalografia (EEG) non urgente, registrato in elezione**

<b>Indicazioni relative all'epilessia</b>	<b>Altre indicazioni per la diagnosi differenziale</b>
Sospetto clinico di crisi epilettiche o epilessia	Crisi psicogene non epilettiche
Rivalutazione della diagnosi iniziale di epilessia	Eventi parossistici non epilettici
Classificazione sindromica dell'epilessia	Sospetta encefalopatia
Cambiamento del pattern critico (tipo di crisi o semiologia)	Demenza acuta e subacuta
Ricerca dell'eziologia dell'epilessia	
Prima della sospensione dei FAE in pazienti liberi da crisi	
Follow-up di specifiche sindromi epilettiche (ad esempio sindrome degli spasmi epilettici infantili ed encefalopatia epilettica con ponte-onda attivate in sonno).	

Abbreviazione: FAE, Farmaci Anti-crisi Epilettiche

### **3.2 Standard tecnici**

Nella revisione sono stati trovati 18 articoli e altri 14 sono stati identificati attraverso altre fonti. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati valutati 30 abstract per verificarne l'ammissibilità e 10 articoli integrali sono stati inclusi nella sintesi qualitativa. Il diagramma PRISMA è incluso nell'Appendice S4B (Peltola et al., 2023a, 2023b). Quattro articoli erano linee guida (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al., 2016; Seeck et al., 2017) e sei erano studi osservazionali di categoria III (Ferree et al., 2001; Rosenzweig et al., 2014; Koessler et al., 2015; Halford et al., 2016; Keller et al., 2018; Kappenman and Luck, 2010) (Tabella S1 in Peltola et al., 2023a, 2023b). I singoli studi presentavano un basso rischio di bias (Tabella S2 in Peltola et al., 2023a, 2023b). Tuttavia, la bassa categoria di studi osservazionali e l'eterogeneità (esiti variabili) hanno declassato la qualità delle evidenze. Nelle precedenti linee guida sulla registrazione dell'EEG (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al.,

2016), gli standard tecnici erano basati sull'opinione di esperti, in assenza di una revisione sistematica o una valutazione della qualità degli studi scientifici.

La qualità delle evidenze sugli standard tecnici dell'EEG risultante è bassa. Le nostre raccomandazioni sono condizionali e formulate attraverso un consenso derivante dal confronto mediante la metodologia Delphi modificata. La **Tabella 3** riassume le raccomandazioni relative agli standard tecnici. La valutazione della sicurezza della cute (*N.d.T.: nell'applicazione degli elettrodi sullo scalpo*) va oltre lo scopo di questo studio, pertanto si rimanda alle precedenti raccomandazioni pubblicate in materia (ASET, 2016a, 2016b).

**TABELLA 3. Sintesi degli standard minimi per la registrazione dell'elettroencefalogramma di routine e in sonno (EEG)**

<b>Tipi di elettrodo</b>	Elettrodi a coppetta, d'oro o d'argento/cloruro d'argento, applicati con pasta o gel per elettrodi, cuffia precablata, elettrodi compatibili con la RM ed elettrodi ad ago in casi selezionati/circostanze specifiche.
<b>Montaggio degli elettrodi</b>	Il montaggio IFCN a 25 elettrodi, quando possibile. Altrimenti: sistema 10-20.
<b>Canali poligrafici</b>	1 ECG.  Almeno due canali EMG, se si sospettano eventi motori di interesse clinico.  Almeno un canale EOG se è necessario un aiuto nella differenziazione tra movimento oculare e attività lenta EEG.
<b>Impedenza degli elettrodi</b>	<5 kΩ raccomandata  <10 kΩ considerata accettabile
<b>Frequenza minima di campionamento</b>	256 Hz
<b>Filtro per la visualizzazione:</b>	
<b>EEG</b>	Passa alto 0.5 Hz; passa basso 70 Hz
<b>EOG</b>	Passa alto 0.3 Hz; passa basso 35 Hz
<b>EMG</b>	Passa alto 10 Hz; passa basso 100 Hz
<b>Video</b>	Almeno una videocamera quando si sospettano eventi di interesse clinico
<b>Visualizzazione</b>	Sensibilità 7 µV/mm per EEG negli adulti, 10 µV/mm per EEG nei bambini. Possibilità di regolare le impostazioni di visualizzazione, l'amplificazione di ciascun canale, la risoluzione temporale, i filtri e le annotazioni. Possibilità di visualizzare le mappe di voltaggio.
<b>Archiviazione dei dati</b>	L'intero EEG e il video degli eventi clinicamente rilevanti.

<b>Esportazione dei dati</b>	Formato dati CSV (Comma Separated Value [Dati Separati da Virgola]) o EDF (European Data Format [Formato Dati Europeo]) oppure DICOM (Digital Communication in Medicine [Comunicazione Digitale in Medicina])
<b>Durata della registrazione</b>	<p>EEG di routine 20 min</p> <p>EEG in sonno 30 min</p> <p>Personalizzare il tempo e la durata della registrazione EEG in sonno quando se ne prevede un maggiore beneficio.</p> <p>Il periodo post-prandiale aumenta le possibilità di sonno nei bambini.</p>
<b>Induzione del sonno</b>	<p>Privazione di sonno parziale per adulti e bambini di età <math>\geq 12</math> anni. Melatonina o privazione di sonno nei bambini di età <math>&lt; 12</math> anni. Dose di melatonina: 1-3 mg somministrati 30-60 minuti prima della registrazione EEG. Se la melatonina non è disponibile, si può usare il cloralio idrato quando la privazione di sonno parziale non è sufficiente nell'indurre il sonno.</p>
<b>Iperventilazione (IPV) o Iperpnea</b>	<p>All'inizio dell'EEG di routine o in sonno <math>\geq 3</math> min dopo la SLI. Eccezioni: se l'indicazione all'EEG è epilessia generalizzata genetica, eseguire l'IPV alla fine della registrazione.</p> <p>Registrare almeno 2 minuti di EEG in veglia dopo l'IPV.</p> <p>Metodo: 15-30 respiri profondi/min per <math>\geq 3</math> min.</p> <p>Nei bambini, una girandola è utile per accentuare la respirazione.</p> <p>Il Tecnico EEG deve incoraggiare il paziente e valutare se lo sforzo respiratorio sia adeguato o inadeguato.</p> <p>Utilizzare una checklist per le controindicazioni.</p> <p>Testare il paziente in caso di crisi.</p>
<b>Stimolazione luminosa intermittente (SLI)</b>	<p>Eseguire la SLI all'inizio dell'EEG di routine o in sonno <math>\geq 3</math> min prima dell'IPV.</p> <p>Nei bambini, eseguire la SLI alla fine dell'EEG in sonno.</p> <p>Metodo: Linea guida ILAE sulla metodologia rivisitata della stimolazione luminosa.<sup>a</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interrompere immediatamente la stimolazione luminosa non appena compaiono delle anomalie epilettiformi generalizzate. La risposta fotomiogenica non deve essere confusa con una crisi epilettica.</li> <li>- Utilizzare frequenze di flash: 1-2-8-10-15-18-20-25-40-50-60 Hz. Se si verifica una risposta generalizzata a una certa frequenza (soglia inferiore): saltare il resto della serie e ricominciare con 60 Hz e ridurre la frequenza di stimolo (60-50-40-25 Hz- ...) finché non si verifica di nuovo una risposta fotoparossistica generalizzata (soglia superiore).</li> </ul> <p>Determinare la sensibilità alla SLI con treni separati di flash della durata di 5s ciascuno durante la chiusura degli occhi, ad occhi chiusi e occhi aperti. Se il tempo a disposizione è limitato, preferire la stimolazione coincidente con la chiusura degli occhi su comando all'inizio di un treno di flash e stimolare per almeno 7s per ogni frequenza di flash.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Osservare i segni clinici e testare la crisi.</li> </ul> <p>Controindicazione: gravidanza.</p>

<b>Chiedere al paziente di ammicciare, chiudere e aprire gli occhi per diversi secondi.</b>	All'inizio dell'EEG di routine. Nel periodo di veglia alla fine dell'EEG in sonno (valutazione del ritmo dominante posteriore). Nei bambini può essere necessaria una chiusura oculare assistita.
---------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abbreviazioni: ECG, elettrocardiografia; EMG, elettromiografia; EOG, elettrooculografia; IPV, iperventilazione; IFCN, International Federation of Clinical Neurophysiology; SLI, stimolazione luminosa intermittente; RM, risonanza magnetica.

<sup>a</sup> Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*, 2012;53(1):16–24.

### 3.2.1 Elettrodi e montaggi

Per l'EEG di routine, si suggerisce l'uso di elettrodi a coppetta d'oro oppure d'argento/cloruro d'argento applicati singolarmente con pasta o gel per elettrodi. Le cuffie precablate sono sempre più utilizzate e sono accettabili se le impedenze degli elettrodi sono controllate e rispettano gli standard. L'uso dei sistemi EEG con elettrodi a secco non è ancora raccomandato, perché gravati da maggiori artefatti da movimento e da sudore. L'efficacia dei metodi per attenuarli, come la rimozione automatica degli artefatti, non è ancora stata studiata a fondo (Halford et al., 2016). Gli elettrodi compatibili con la risonanza magnetica (RM) e gli elettrodi ad ago sono accettabili in casi specifici. Ove possibile, si suggerisce l'uso del montaggio IFCN a 25 elettrodi, che include 6 elettrodi sovranumerari subtemporali, aggiuntivi rispetto allo schema 10-20, usando la nomenclatura dello schema 10-10 (Seeck et al., 2017), perché è dimostrato migliorare la capacità di rilevare le scariche epilettiformi sia critiche (Rosenzweig et al., 2014) che intercritiche (Krauss and Lesser, 2018; Bach Justesen et al., 2018; Bach Justesen et al., 2019). In alternativa, il sistema 10-20 rimane comunque accettabile (Seeck et al., 2017; Rosenzweig et al., 2014; Koessler et al., 2015, 2018).

Inoltre, dovrebbe essere sempre utilizzato un canale elettrocardiografico (ECG). Infine, nel caso si sospettino eventi motori di interesse clinico, si suggerisce di registrare almeno due canali di elettromiografia (EMG). Due canali EMG (se gli elettrodi sono posizionati sulle estremità bilateralmente) forniscono una misura oggettiva del movimento corporeo che può essere correlato all'EEG e può aiutare nell'identificazione della semiologia delle crisi motorie elementari (miocloni, spasmi, crisi cloniche, toniche, tonico-cloniche) e nella differenziazione tra crisi toniche ed atoniche (Mothersill et al., 2000; Beniczky et al., 2014, 2016, 2017).

È fortemente raccomandata la registrazione di routine di un video sincronizzato con l'EEG per documentare le manifestazioni critiche e le sorgenti di artefatti, con almeno una videocamera. Il video è essenziale in tutti i pazienti con sospetta epilessia o eventi clinici parossistici di altra natura.

Nei casi in cui sia difficile distinguere gli artefatti da movimento oculare dalle onde lente dell'EEG, possono essere posizionate due derivazioni per elettro-oculogramma (EOG), secondo le raccomandazioni dell'IFCN (Seeck et al., 2017) e dell'American Academy of Sleep Medicine (Berry et al., 2020): un cm al di sopra e lateralmente al canto esterno dell'occhio destro e 1 cm lateralmente e al di sotto del canto esterno dell'occhio di sinistra.

### **3.2.2 Impedenze degli elettrodi**

Oltre alla verifica visiva della qualità del segnale, è consigliabile controllare l'impedenza scalpo-elettrodo all'inizio di ogni registrazione EEG. Impedenze inferiori a 100  $\Omega$  sono inaccettabili, poiché spesso indicano un artefatto da ponte salino interelettrodo sullo scalpo. Per ridurre l'impatto dei disturbi e ottenere un'impedenza scalpo-elettrodo inferiore a 5 k $\Omega$ , è ancora necessaria una lieve abrasione della pelle, sebbene si possa evitare in casi selezionati (Ferree et al., 2001). È stato dimostrato che un'impedenza cuoio capelluto-elettrodo di 10 k $\Omega$  o superiore è accettabile perché i moderni amplificatori EEG hanno un'impedenza di ingresso relativamente alta (Ferree et al., 2001; Kappenman and Luck, 2010). Questi studi hanno misurato solo l'ampiezza del segnale EEG, l'ampiezza dell'artefatto a 60 Hz (*N.d.T.: in Italia 50 Hz*) e la capacità di distinguere i potenziali ottenuti su elettrodi con impedenze diverse. Mancano studi sulla qualità del segnale EEG, intesa come qualità percepita visivamente dagli esperti, con elettrodi a diverse impedenze. Gli elettrodi con impedenza più elevata possono essere maggiormente influenzati dal sudore, dal movimento e dagli artefatti da "electrode-pop" (*N.d.T.: da brusca variazione di potenziale a corrente continua, detto anche "artefatto a tipo colpo secco"*). Inoltre, consentendo valori di impedenza fino a 10 k $\Omega$ , aumenta la possibilità che si verifichi uno squilibrio significativo tra le impedenze degli elettrodi usati nel montaggio. Lo squilibrio delle impedenze può compromettere la capacità di un amplificatore EEG di reiezione dei potenziali che coinvolgono in modo simultaneo e identico una coppia di elettrodi e di amplificare quelli che sono diversi (reiezione di modo comune). Pertanto, si suggeriscono valori di impedenza inferiori a 5 k $\Omega$ , ma un valore di impedenza inferiore o uguale a 10 k $\Omega$  è considerato accettabile.

### **3.2.3 Impostazioni di registrazione e revisione**

Per l'EEG di routine nella pratica clinica abituale, le oscillazioni del segnale a frequenze superiori a 100 Hz non sono ad oggi considerate di interesse clinico. Ciò potrebbe cambiare in futuro, con l'aumento dell'utilizzo di sistemi commerciali di riduzione degli artefatti che utilizzano le tecniche di separazione in cieco delle sorgenti del segnale (blind source separation), che potrebbero funzionare meglio se vengono forniti segnali EEG con un contenuto in frequenza più elevato. Il teorema di Nyquist specifica che la massima frequenza misurabile è pari alla metà della frequenza di campionamento. Ad esempio, con una frequenza di campionamento di 256 Hz, la frequenza più alta che può essere risolta è 128 Hz. In realtà, a causa dell'allineamento di fase, è necessario

campionare (digitalizzare) il segnale in modo discreto a una frequenza pari ad almeno 2,5 volte la componente di frequenza più alta del segnale (Srinivasan and Tucker, 1993). Pertanto, sulla base dell'esperienza degli esperti e del contenuto in frequenza dei segnali EEG clinicamente rilevanti, la frequenza di campionamento minima proposta è di 256 Hz.

Per la visualizzazione dell'EEG, si suggerisce di impostare il filtro passa-basso (alta frequenza) a 70 Hz ed il filtro passa-alto (bassa frequenza) a 0,5 Hz. La risoluzione di visualizzazione proposta è di 7  $\mu\text{V}/\text{mm}$ , tranne che per le registrazioni dei bambini per le quali si suggerisce un valore di 10  $\mu\text{V}/\text{mm}$ . È auspicabile che chi rivede l'EEG possa comunque, se necessario, modificare l'amplificazione dei canali singolarmente, regolare la risoluzione temporale, visualizzare la mappa di voltaggio in un punto temporale specifico, aggiungere e modificare le annotazioni durante la revisione, applicare filtri notch e regolare i filtri passa-basso e passa-alto.

### **3.2.4 Archiviazione ed esportazione dei dati**

Si consiglia di archiviare l'intera registrazione EEG e il video sincronizzato, o interamente o parzialmente selezionando solo gli eventi clinicamente rilevanti, preferibilmente con una copia di backup. È necessario garantire una buona "policy" per la sicurezza dei dati. È auspicabile che gli utenti possano esportare i dati EEG a scopo di ricerca in formato Comma Separated Values (CSV) o European Data Format (EDF). La IFCN sta lavorando con la Digital Communication in Medicine (DICOM) per creare un formato moderno per l'archiviazione e lo scambio di dati EEG, che sarà disponibile nei prossimi anni (Halford et al., 2021).

### **3.3 Durata della registrazione**

La ricerca nei database ha prodotto 156 articoli e 19 ulteriori articoli sono stati identificati utilizzando altre fonti. Dopo aver eliminato i duplicati, sono stati analizzati 152 abstract. Quarantuno articoli completi sono stati considerati ammissibili. Dodici articoli, di cui tre linee guida per la registrazione EEG, sono stati inclusi nell'analisi qualitativa. La tabella PRISMA è inclusa nell'Appendice S4C (in Peltola et al., 2023a, 2023b).

Abbiamo identificato nove articoli di ricerca originali eleggibili, di cui due di categoria I (Reardon et al., 1999; Burkholder et al., 2016) e sette studi osservazionali di categoria II-III (Losey and Uber-Zak, 2008; Agbenu et al., 2012; Lee et al., 2013; Craciun et al., 2014; Miskin et al., 2015; Doudoux et al., 2018; Mahuwala et al., 2019). Le caratteristiche degli studi sono riassunte nella Tabella S3 (in Peltola et al., 2023a, 2023b). Solo due studi di categoria II hanno valutato la durata ottimale dell'EEG in sonno (Losey and Uber-Zak, 2008; Craciun et al., 2014). Tutti gli studi includevano domini QUADAS-2 ad alto rischio di bias (Tabella S4 in Peltola et al., 2023a, 2023b). La maggior parte degli studi era ad elevato rischio di bias nello standard di riferimento.

Le precedenti linee guida condivise da ILAE (Rapporto della Commissione Affari Europei: Subcommittee on European Guidelines), American Clinical Neurophysiology Society e Canadian Society of Clinical Neurophysiologists, raccomandano almeno 20 minuti di registrazione tecnicamente soddisfacente per l'EEG di routine (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al., 2016) e almeno 30 minuti per l'EEG in sonno (Dash et al., 2017).

Uno studio di categoria I, condotto su bambini e adulti, ha rilevato che la sensibilità dell'EEG di routine di 15 minuti rispetto all'EEG di 25 minuti per anomalie epilettiformi o non epilettiformi era del 94,1% (intervallo di confidenza [IC]: 88,7-97,4%) e la specificità del 99,3% (IC: 97,5-99,9%) (Reardon et al., 1999). La sensibilità dell'EEG di 15 minuti aumentava se si consideravano solo le anomalie epilettiformi (97,1%, IC: 92,6-99,2%). Gli autori hanno ritenuto che l'EEG di routine di 15 minuti fosse economicamente vantaggioso, ma la procedura di registrazione doveva essere rigorosa per includere anche le attivazioni. A conferma di ciò, uno studio di categoria II sui bambini ha rilevato che la riduzione del tempo di registrazione dell'EEG di routine da 20 a 15 minuti può far perdere anomalie epilettiformi nel 2,36% (IC: 0,63-4,09%) degli EEG (Agbenu et al., 2012). Il più ampio studio retrospettivo di categoria II, condotto in un centro di epilessia di terzo livello, ha riscontrato una significativa riduzione dell'accuratezza diagnostica per le registrazioni di durata inferiore a 20 minuti (Craciun et al., 2014). Non sono state riscontrate differenze significative tra l'accuratezza di un EEG di routine di 20 e 30 minuti o tra un EEG in sonno di 30 e 60 minuti nei pazienti adulti.

In uno studio di categoria I su bambini e adulti, le anomalie epilettiformi interictali sono diventate evidenti solo dopo i 30 minuti iniziali nel 4,5% dei pazienti (81/1803) (Burkholder et al., 2016). L'aumento relativo della sensibilità nel registrare anomalie epilettiformi interictali è stato del 19,1% (IC: 15,6-23%). Inoltre, in uno studio di categoria II, la sensibilità nel registrare anomalie epilettiformi è aumentata dell'11% ( $p=0,001$ ) allungando la registrazione dai 20 standard a 40 minuti (Miskin et al., 2015). Uno studio di categoria II ha osservato il 51% di anomalie epilettiformi entro 20 minuti di EEG in assenza di sonno, il 71% entro 30 minuti e il 93% entro 90 minuti (Losey and Uber-Zak, 2008).

### **3.3.1 Raccomandazioni**

La qualità delle prove sulla durata ottimale dell'EEG di routine e dell'EEG in sonno è bassa. Pertanto, le nostre raccomandazioni sono condizionali. Il consenso raggiunto con metodologia Delphi modificata suggerisce una durata di 20 minuti per l'EEG di routine e di 30 minuti per l'EEG del sonno, esclusi i tempi di preparazione (**Tabella 3**). È consigliabile programmare la registrazione del sonno dei neonati e dei bambini nel periodo postprandiale, quando esiste una maggiore probabilità di addormentarsi.

In base all'esperienza clinica, si consiglia di personalizzare l'orario e la durata della registrazione quando se ne prevede un maggiore beneficio (Koutroumanidis et al., 2017a, 2017b). Alcuni dei



seguenti accorgimenti probabilmente aumentano la sensibilità dell'EEG: prenotare l'orario mattutino per i pazienti con sospetta epilessia mioclonica giovanile, dare priorità alla registrazione del sonno nei pazienti con epilessia focale autolimitantesi dell'infanzia (sospetta o diagnosticata) o nella sindrome degli spasmi epilettici infantili in cui prolungare la registrazione di almeno 10 minuti dopo il risveglio per aumentare la probabilità di registrare le manifestazioni critiche.

### **3.4 Metodi per indurre il sonno**

La ricerca nei database ha generato 360 articoli e 20 articoli aggiuntivi sono stati identificati da altre fonti. Dopo aver rimosso i duplicati, sono stati esaminati 259 documenti. Sessantanove articoli full text sono stati valutati per l'ammissibilità. Diciassette studi soddisfacevano i criteri di ammissibilità e tre di essi erano linee guida. Il diagramma PRISMA è riportato nell'Appendice S4D (Peltola et al., 2023a, 2023b)

Tutti gli studi, tranne uno, hanno valutato l'efficacia dell'induzione del sonno in bambini e giovani adulti fino a 18 anni (Milstein et al., 1998). Le precedenti linee guida per la registrazione EEG (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al., 2016) non raccomandano particolari metodi di induzione del sonno negli adulti, ma raccomandano il sonno naturale nei bambini (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017) e, in caso di fallimento, la privazione parziale del sonno o la melatonina (Dash et al., 2017).

Un trial randomizzato controllato (RCT) con confronti indiretti e tre studi osservazionali di categoria II senza rilevanti limiti metodologici, hanno confrontato la resa del sonno nelle registrazioni EEG con privazione parziale di sonno rispetto agli EEG senza privazione di sonno in bambini e giovani adulti (Tabelle S5-S8). Gli studi non rappresentavano tutte le regioni dell'OMS. L'impatto della privazione di sonno sul paziente, la famiglia e la società è molto probabilmente influenzato dalla cultura. Nessuno degli studi ha utilizzato una stressante privazione di sonno per 24 ore. Dieci studi, tra cui sei RCT con alto rischio di bias e quattro studi osservazionali con alto rischio di bias, hanno esplorato l'efficacia dell'induzione del sonno della melatonina o di un altro farmaco (Tabelle S6-S11). Gli studi hanno mostrato incoerenza ed imprecisioni a causa dell'eterogeneità dei metodi, del numero ridotto di studi e della ridotta dimensione del campione in molti studi. Il bias di pubblicazione è stato considerato possibile per la privazione di sonno per 24 ore e per l'uso di farmaci sedativi diversi dalla melatonina, utilizzati più comunemente prima del 1990 ma abbandonati a causa degli effetti avversi.

I dati sugli effetti avversi dei metodi di induzione del sonno sono stati valutati in nove studi che hanno utilizzato farmaci per indurre il sonno (Tabelle S9-S11). Tuttavia, questi studi erano gravati da importanti limiti metodologici (Tabelle S6-S7).

#### **3.4.1 Efficienza dell'induzione del sonno**

È stato dimostrato che la privazione parziale di sonno aumenta la probabilità di registrare il sonno durante l'EEG (Carpay et al., 1997; Gilbert et al., 2004; DeRoos et al., 2009; Liamsuwan et al., 2000) (Tabella S3 in Peltola et al., 2023a, 2023b).

Uno studio di categoria I e uno di categoria II hanno dimostrato che la melatonina e la privazione parziale del sonno sono ugualmente efficienti nell'indurre il sonno (Wassmer et al., 2001; Gustafsson et al., 2015). Uno studio di categoria II ha suggerito che la melatonina sembra essere più efficace nei bambini più piccoli, di età compresa tra 1 e 4 anni, rispetto ai più grandi (Gustafsson et al., 2015).

Uno studio multicentrico di categoria I ha rilevato che l'intervento combinato di privazione del sonno e melatonina è significativamente più efficace nell'indurre il sonno rispetto a uno dei due metodi da solo in pazienti pediatriche (Alix et al., 2019). Tuttavia, uno studio più piccolo di categoria I ha mostrato una maggiore probabilità di osservare anomalie in sonno quando la melatonina è stata associata ad una parziale privazione di sonno (Sander et al., 2012).

In uno studio di categoria I (Wassmer et al., 2001), la latenza del sonno è risultata significativamente più breve con la melatonina (latenza media di 21 minuti) rispetto alla privazione parziale di sonno (latenza media di 34 minuti), ma il risultato non è stato confermato da un altro studio di categoria I (Sander et al., 2012). Inoltre, in uno studio di categoria I, la latenza del sonno è risultata significativamente ridotta combinando la melatonina con la privazione parziale del sonno rispetto alla sola melatonina e alla privazione parziale del sonno (Alix et al., 2019).

Non è stata riscontrata alcuna differenza nell'induzione di anomalie epilettiformi tra i gruppi di intervento in nessuno degli studi inclusi.

Non sono stati riscontrati effetti avversi significativi della melatonina negli studi osservazionali di categoria I e negli studi controllati randomizzati che li hanno valutati sistematicamente nei pazienti pediatriche (Milstein et al., 1998; Wassmer et al., 2001; Sander et al., 2012; Fallah et al., 2014a). Gli svantaggi della privazione di sonno comprendevano le difficoltà a tenere svegli i bambini durante la notte e a svegliarsi al mattino nel 50% dei pazienti (Wassmer et al., 2001). In due studi si sono verificate crisi tonico-cloniche generalizzate in concomitanza della privazione di sonno in un paziente (Carpay et al., 1997; Liamsuwan et al., 2000).

Abbiamo anche raccolto dati sulla dose di melatonina utilizzata negli studi. La dose variava da 2 mg a 10 mg. Non esistono studi sulla dipendenza dalla dose per l'uso ipnotico o ansiolitico acuto della melatonina nei bambini. Nei giovani adulti sani, l'aumento della dose da 1,0 a 10 mg non ha ridotto significativamente la latenza di insorgenza del sonno o la sonnolenza soggettiva (Dollins et al., 1994). La raccomandazione di consenso clinico di un gruppo di neurologi pediatriche europei suggerisce una dose di 1-3 mg 30 minuti prima dell'esame (Bruni et al., 2015).

Non ci sono prove di un vantaggio nell'uso di altri farmaci ipnoinducenti rispetto alla melatonina quando i potenziali benefici ed effetti avversi sono compensati (Tabelle S10, S11) (Milstein et al., 1998; Fallah et al., 2014a, 2014b; Sezer and Alehan, 2013; Bektas et al., 2014; Gumus et al., 2015).

### 3.4.2 Raccomandazioni

La qualità delle prove sull'efficacia della privazione parziale di sonno per indurre il sonno durante la registrazione EEG è moderata nei bambini e nei giovani adulti. Inoltre, è molto bassa per i metodi farmacologici di induzione del sonno a causa delle limitazioni degli studi, alle piccole dimensioni dei campioni, e degli effetti avversi. Sugeriamo la privazione parziale del sonno come metodo primario di induzione del sonno negli adulti e nei bambini di 12 anni o più, che possono collaborare alla privazione del sonno (**Tabella 3**). La privazione del sonno è un metodo fattibile indipendentemente dalla disponibilità di farmaci e dal personale necessario per la loro somministrazione. Nella **Tabella 4** è riportato un esempio di protocollo di privazione parziale del sonno. Tuttavia, è importante notare che in nessun gruppo di età esistono studi che valutino la sicurezza della privazione parziale o totale del sonno. La privazione del sonno può peraltro causare un disagio significativo al bambino e alla famiglia.

**TABELLA 4. Protocollo per la privazione di sonno parziale proposto per l'elettroencefalogramma in sonno (EEG) al mattino.**

Gruppi di età	Età <6 anni	Età 6–12 anni	Età >12 anni	Adulti
<b>Istruzioni</b>	Accorciare il sonno di 1-3 ore rispetto all'abituale o della quantità di ore che si ritiene necessarie per aumentare la probabilità di addormentarsi al momento dell'EEG.	Andare a dormire 2 ore più tardi del solito e svegliarsi 2 ore prima del solito. Rimanere svegli fino all'EEG.	Andare a dormire 2 ore più tardi del solito, ma al massimo alle 24. Restare svegli dalle 4 fino all'EEG.	Andare a dormire alle 24. Restare svegli dopo le 4 fino all'EEG.

### 3.5 Prove di attivazione

La ricerca nei database ha prodotto 3483 record, mentre 13 ulteriori articoli sono stati identificati da altre fonti. Dopo aver eliminato i duplicati, sono stati esaminati 3049 abstract. Centoventotto articoli integrali sono stati esaminati per verificarne l'ammissibilità. Quarantadue studi di ricerca originali e

quattro linee guida (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al., 2016; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2012) sono stati inclusi per la revisione (diagramma PRISMA nell'Appendice S4E in Peltola et al., 2023a, 2023b). Diciotto studi osservazionali hanno valutato l'uso dell'iperventilazione (Tabella S12 in Peltola et al., 2023a, 2023b), 24 la stimolazione luminosa intermittente (SLI) (Tabella S13 in Peltola et al., 2023a, 2023b) e nove studi (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012; Dhamija et al., 2018; Gelz'iniene et al., 2015; De Marchi et al., 2017; El Shakankiry and Kader, 2012; Brinciotti et al., 1994; Lunardi et al., 2016; Sevgi et al., 2007) hanno confrontato altre prove di attivazione con la SLI, l'iperventilazione e/o il sonno. Una parte degli studi ha esaminato più metodi di attivazione. Tutti gli studi erano ad alto rischio di bias a causa delle limitazioni dei test indice e di riferimento (Tabelle S14 e S15).

### **3.5.1 Iperventilazione (o iperpnea)**

#### Protocollo e standard tecnici

Solo due studi hanno valutato il protocollo di iperventilazione (Craciun et al., 2015; Watemberg et al., 2015). In uno studio di categoria I, il 16% delle crisi, il 30,4% delle anomalie EEG intercritiche e il 30% delle scariche epilettiformi si sono verificate durante gli ultimi 2 minuti dei 5 di iperventilazione (Craciun et al., 2015). D'altra parte, in uno studio di categoria III, l'85,5% delle crisi di assenza si sono verificate entro 1,5 minuti dall'inizio della prova (Watemberg et al., 2015).

Le precedenti linee guida EEG raccomandano un minimo di tre minuti di iperventilazione, che dovrebbe essere prolungata o ripetuta in caso di forte sospetto di crisi di assenza tipica (Flink et al., 2002; Dash et al., 2017; Sinha et al., 2016).

#### Contributo diagnostico dell'iperventilazione

Tre studi di categoria I hanno dimostrato un valore diagnostico aggiuntivo dell'iperventilazione (Craciun et al., 2015; Siddiqui et al., 2011; Kane et al., 2014). L'iperventilazione ha favorito la comparsa di anomalie epilettiformi che non erano presenti nell'EEG basale nello 0,92% (3/326) (Siddiqui et al., 2011), nell'1,1% (10/877) (Craciun et al., 2015), e nel 3,0% (95/3170) (Kane et al., 2014) dei pazienti adulti e pediatrici. Due studi di categoria II supportano questi risultati, riportando anomalie epilettiformi solo durante l'iperventilazione nello 0,86% (5/580) (Angus-Leppan, 2007) e nel 5,7% (8/141) dei pazienti (Ahdab and Riachi, 2014). In uno studio di categoria III su pazienti con epilessia di nuova diagnosi, l'iperventilazione ha provocato anomalie epilettiformi non presenti al basale nel 7,7% (25/325) dei pazienti (Baldin et al., 2017). La sensibilità è stata maggiore per i pazienti di età compresa tra 1 e 19 anni (10,3%). In uno studio comprendente le registrazioni EEG di 100 giovani uomini sani, l'iperventilazione non ha provocato alcuna attività epilettiforme (Jabbari et al., 2000).

Un aumento significativo della frequenza delle anomalie epilettiformi rispetto al basale è stato riscontrato nel 23,7% (14/59) dei pazienti con epilessia generalizzata genetica (idiopatica) in uno studio di categoria III (Gelz'iniene et al., 2015).

### Sicurezza

In uno studio di categoria I che ha valutato la sicurezza dell'iperventilazione, non sono stati osservati eventi cerebrovascolari, cardiovascolari o respiratori significativi (Kane et al., 2014). Le crisi epilettiche durante l'iperventilazione sono state relativamente rare. Due studi di categoria I hanno riportato crisi epilettiche provocate dall'iperventilazione nel 2,2% (69/3170) ed esclusivamente dall'iperventilazione nel 2,9% (25/877) dei pazienti che hanno eseguito un EEG per sospetta epilessia (Craciun et al., 2015; Kane et al., 2014). Solo 1 su 3170 pazienti ha presentato una crisi tonico-clonica generalizzata (Kane et al., 2014). In uno studio di categoria II su un campione casuale di 580 referti di EEG di routine con iperventilazione, sono state riportate crisi epilettiche indotte dall'iperventilazione nel 2,1% (12/580) delle registrazioni (Angus-Leppan, 2007). Un'incidenza comparabile o inferiore di crisi epilettiche durante l'iperventilazione è stata riportata in studi più piccoli di categoria II e III, tra cui studi ristretti allo spettro fenotipico dei pazienti con epilessia generalizzata genetica (idiopatica) (De Marchi et al., 2017; Ahdab and Riachi, 2014; Raybarman, 2009).

Tre studi di categoria I hanno osservato "crisi psicogene non-epilettiche" durante l'iperventilazione rispettivamente nell'1,1% (10/877), nello 0,9% (31/3475) dei pazienti (Craciun et al., 2015; Kane et al., 2014) e in nessun caso (0/326) (Siddiqui et al., 2011). Uno studio di categoria III ha mostrato un aumento della frequenza di crisi psicogene non-epilettiche quando i pazienti sono stati informati di un potenziale effetto di induzione di crisi da parte dell'iperventilazione (Hoepner et al., 2013).

### **3.5.2 Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI)**

#### Protocollo e norme tecniche

Solo due studi di categoria II (de Falco et al., 1992; Nagarajan et al., 2003) e uno di categoria III (Leijten et al., 1998) valutavano il protocollo di SLI. Su 45 pazienti con risposta fotoparossistica (PPR), questa si è manifestata solo alla chiusura degli occhi durante la SLI nel 24,4% (de Falco et al., 1992). La risposta fotoparossistica si è verificata nell'8,0% (21/263) dei bambini e il 45% delle risposte è stato riscontrato dopo 9 secondi di stimolazione, il che ha portato alla raccomandazione di utilizzare 10 o più secondi per ogni frequenza di stimolo (Nagarajan et al., 2003). Nei pazienti fotosensibili, l'intervallo di fotosensibilità per le frequenze di 25-60 Hz era significativamente più alto (massimo) nella condizione "occhi aperti con filtro diffusore" rispetto a "occhi aperti", "occhi chiusi" e "chiusura degli occhi" ( $p=0,0002$ ) (Leijten et al., 1998). Le linee guida EEG precedenti includono la raccomandazione di un gruppo di esperti europei sulla metodologia della stimolazione luminosa (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2012).

### Contributo diagnostico della SLI

Uno studio di categoria I ha fornito prove di un valore diagnostico aggiuntivo della SLI (Whitehead et al., 2016). La stimolazione luminosa intermittente ha rivelato anomalie epilettiformi generalizzate che non erano presenti nell'EEG prima della stimolazione nell'1,5% (79/5383) dei pazienti e ha fornito l'unica informazione utile per la diagnosi (scariche epilettiformi, crisi epilettiche o non epilettiche) nel 2,3% (122/5383) dei pazienti (Whitehead et al., 2016).

In linea con questi risultati, in studi di categoria II la SLI ha evocato scariche epilettiformi generalizzate (una reazione fotoparossistica di tipo IV) (Waltz et al., 1992) come unica attività epilettiforme nello 0,68% (5/732) degli EEG (Angus-Leppan, 2007) e anomalie epilettiformi che si sono verificate solo con la stimolazione luminosa nel 5,3% (12/226) degli EEG (Ahdab and Riachi, 2014). In confronto, lo 0,32% (44/13658) dei candidati dell'Aeronautica Militare ha mostrato anomalie epilettiformi esclusivamente indotte dalla stimolazione luminosa (Gregory et al., 1993). D'altra parte, in uno studio di categoria III la SLI ha elicitato le uniche anomalie epilettiformi nel 30,5% dei pazienti con epilessia generalizzata genetica (idiopatica) di età compresa tra 14 e 17 anni (Gelziniene et al., 2015).

Uno studio di categoria III ha mostrato valore diagnostico aggiuntivo della SLI nel 3,7% (15/406) dei pazienti con epilessia di nuova diagnosi rispetto al basale (Baldin et al., 2017). La SLI ripetuta nel secondo EEG dopo il primo normale, ha documentato anomalie epilettiformi nel 3,0% (5/164) dei pazienti. La sensibilità è stata maggiore per i pazienti di età inferiore ai 20 anni e per i pazienti con crisi generalizzate.

In uno studio di categoria II, una risposta fotoparossistica è stata riscontrata nel 2,3% di 2.888 registrazioni EEG consecutive e nel 10% dei pazienti con epilessia (de Falco et al., 1992).

Uno studio di categoria III ha riscontrato una risposta fotoparossistica tra tipo I e tipo IV (Waltz et al., 1992), variabile da punte occipitali focali a punta-onda generalizzate, nel 74% dei pazienti con epilessia con crisi tonico-cloniche generalizzate al risveglio, nel 56% dei pazienti con epilessia con assenze giovanile, nel 50% dei pazienti con epilessia mioclonica giovanile e nel 44% dei pazienti con epilessia con assenze dell'infanzia, rispetto al 23% dei pazienti con epilessia autolimitantesi dell'infanzia con punte centro-temporali e al 16% dei pazienti con epilessia sintomatica/criptogenica (Lu et al., 2008). Tra tutte le risposte fotoparossistiche, la frequenza relativa della risposta di tipo IV era significativamente più alta nelle epilessie generalizzate idiopatiche (59%) in confronto all'epilessia autolimitantesi dell'infanzia con punte centro-temporali (38%). In uno studio condotto a livello nazionale in Gran Bretagna, l'incidenza annuale di pazienti con epilessia e scariche di punta-onda generalizzate alla SLI al primo EEG è stata di circa 1,1 su 100.000, pari a circa il 2% di tutti i nuovi casi di epilessia (Quirk et al., 1995).

## Sicurezza

In uno studio di categoria I condotto nel Regno Unito, lo 0,72% (39/5383) dei pazienti ha avuto crisi epilettiche causate dalla SLI, tra cui crisi tonico-cloniche generalizzate nello 0,04% dei pazienti (Whitehead et al., 2016). Nello 0,9% (49/5383) dei pazienti, la SLI ha provocato una “crisi psicogena non-epilettica” (Whitehead et al., 2016). Due studi di categoria II hanno riportato crisi esclusivamente durante la SLI nello 0,53% (1/189) e nello 0,68% (5/732) dei pazienti (Angus-Leppan, 2007; Ahdab and Riachi, 2014). La SLI ha causato crisi epilettiche nello 0,068% (4/5.893) dei soggetti candidati ad un impiego in Aeronautica, ed in 3 casi su 4 si è trattato di crisi tonico-cloniche generalizzate (Trojaborg, 1992). In uno studio di categoria III, il tasso di crisi psicogene non-epilettiche è aumentato significativamente dopo aver informato i pazienti sui potenziali effetti di induzione di crisi da parte della prova di attivazione, sia in un gruppo di pazienti con sole crisi psicogene non-epilettiche che in un gruppo di pazienti con crisi sia psicogene che epilettiche (Hoepner et al., 2013). In particolare, nel gruppo informato, il 17,6% dei pazienti (6/34) ha manifestato crisi psicogene non-epilettiche a causa della SLI, due terzi dei quali (4/6) esclusivamente durante la SLI.

### **3.5.3 Altre prove di attivazione**

Non vi sono evidenze a sostegno dell'uso standard di altri metodi di attivazione diversi dall'iperventilazione e dalla SLI nelle registrazioni EEG di routine (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012; Dhamija et al., 2018; Gelziniene et al., 2015; De Marchi et al., 2017; El Shakankiry and Kader, 2012; Brinciotti et al., 1994; Lunardi et al., 2016; Sevgi et al., 2007). Sono comunque riconosciute due indicazioni principali per altri metodi di attivazione: le epilessie generalizzate genetiche (idiopatiche) con un tratto distintivo riflesso e nelle epilessie ad esordio focale con crisi indotte da uno stimolo specifico. Tre studi osservazionali di categoria III hanno confrontato l'effetto dei compiti cognitivi con quello della privazione di sonno, della SLI e dell'iperventilazione nel favorire la comparsa di anomalie epilettiformi nell'epilessia mioclonica giovanile (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012; Dhamija et al., 2018) e due studi nelle epilessie generalizzate genetiche (idiopatiche) (Gelziniene et al., 2015; De Marchi et al., 2017). La durata del protocollo cognitivo è stata di almeno 15 minuti, ma in genere oltre 30 minuti. L'effetto favorente è risultato maggiore per i compiti cognitivi rispetto all'iperventilazione e alla SLI, ma non rispetto al sonno (Gelziniene et al., 2015; De Marchi et al., 2017). Durante i compiti cognitivi non sono state osservate crisi in due studi (Dhamija et al., 2018; Gelziniene et al., 2015), mentre si sono verificate in tre (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012; De Marchi et al., 2017). Nei pazienti con epilessia mioclonica giovanile, i compiti cognitivi hanno dimostrato un maggior effetto favorente la comparsa di mioclonie rispetto ai metodi convenzionali (Guaranha et al., 2009; Beniczky et al., 2012; De Marchi et al., 2017).

Altri studi di categoria II-III hanno esaminato l'effetto attivante della stimolazione da pattern visivi in pazienti non selezionati di età compresa tra i 4 e i 12 anni (El Shakankiry and Kader, 2012) e in

pazienti pediatriche con crisi indotte da stimoli visivi (Brinciotti et al., 1994) nonché l'effetto attivante di stimoli olfattivi nell'epilessia del lobo temporale (Lunardi et al., 2016), non rilevando un valore diagnostico aggiuntivo rispetto all'EEG di routine.

#### **3.5.4 Raccomandazioni**

In conclusione, la qualità delle evidenze per l'iperventilazione nel provocare anomalie epilettiformi è da considerarsi moderata, nonostante i limiti (metodologici) degli studi (tre studi osservazionali di categoria I), e bassa per la stimolazione fotica (SLI) e altri tipi di stimolazione. Le nostre raccomandazioni condizionali sono state formulate mediante un consensus secondo il metodo Delphi modificato. La **Tabella 3** riporta una sintesi delle prove di attivazione. In base al consenso, suggeriamo che l'iperventilazione e la stimolazione luminosa intermittente, in aggiunta alla registrazione basale ad occhi aperti e ad occhi chiusi, facciano parte dell'EEG di routine in veglia o dell'EEG in sonno, a meno che esistano controindicazioni. Chiedere al paziente di ammiccare e di chiudere ed aprire gli occhi per diversi secondi, permette di documentare gli artefatti, di valutare il ritmo posteriore dominante ed è un metodo scatenante del fenomeno di "sensibilità alla chiusura degli occhi" ("eye-closure sensitivity") (Wolf, 2017). Si suggerisce di personalizzare le prove di attivazione e di utilizzare altri semplici metodi di stimolazione, ad esempio la stimolazione tattile, i rumori improvvisi o la lettura ad alta voce di un testo difficile, qualora questi stimoli siano anamnesticamente in grado di scatenare le crisi nello specifico paziente (Koutroumanidis et al., 2017).

Il paziente e/o il caregiver debbono essere preventivamente informati riguardo i potenziali benefici ma anche i possibili effetti negativi delle prove di attivazione, in particolare in riferimento al possibile scatenamento di crisi epilettiche, con conseguenze ad esempio sulla patente di guida.

Una corretta informazione può anche aumentare la probabilità di insorgenza di crisi non-epilettiche. Il paziente ha comunque il diritto di sapere che può rifiutarsi di sottoporsi alle prove di attivazione.

Il **Tecnico di Neurofisiopatologia** è responsabile della sicurezza del paziente e della qualità della registrazione EEG, che deve essere eseguita monitorando un paziente alla volta. Il paziente dovrebbe essere costantemente sorvegliato durante la registrazione. Il Tecnico di Neurofisiopatologia dovrebbe essere nelle condizioni di poter gestire una situazione di emergenza. Durante le crisi epilettiche è consigliabile **testare il paziente con un metodo standardizzato**.

Suggeriamo di utilizzare versioni semplificate delle Linee Guida ILAE e delle Linee Guida nazionali UK riguardanti la valutazione durante le crisi dei pazienti sottoposti a monitoraggio Video-EEG prolungato (**Tabella 5**) (Beniczky et al., 2016; Pressler et al., 2017). Per testare una potenziale crisi di assenza durante una scarica generalizzata di complessi punta-onda di durata superiore a 3-4



secondi, suggeriamo il metodo proposto dalla Task Force di Neurofisiologia dell'ILAE "The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice." (Koutroumanidis et al., 2017). Il Tecnico impartisce comandi elementari o chiede di ripetere parole semplici quando inizia la scarica generalizzata e continua a farlo per tutta la sua durata. Occorre monitorare le eventuali risposte spontanee del paziente durante la scarica e dopo la sua fine chiedere se ricorda cosa gli/le è stato detto in precedenza.

**TABELLA 5. Protocollo proposto per testare i pazienti durante le crisi epilettiche registrate in corso dell'elettroencefalogramma (EEG) di routine e in sonno**

Bambini <6 anni	Bambini ≥6 anni e adulti
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chiamare il paziente per nome</li> <li>2. "Stai bene?"</li> <li>3. "Alza entrambe le braccia/come Superman o tocca il giocattolo con la mano destra e sinistra/batti le mani". <ul style="list-style-type: none"> <li>● Inizialmente solo con ordine verbale</li> <li>● Se non reagisce, mostrare l'azione</li> </ul> </li> <li>4. Nel post critico chiedere: "Sai cosa è successo?"</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chiamare il paziente per nome <ul style="list-style-type: none"> <li>● Se reagisce, chiedere: "Cosa senti?"</li> <li>● Se no, toccare il suo braccio</li> </ul> </li> <li>2. "Solleva le braccia" <ul style="list-style-type: none"> <li>● Prima solo verbalmente</li> <li>● Se non reagisce, mostrare l'azione</li> </ul> </li> <li>3. "Per favore, ripeti e ricorda le seguenti parole: cavallo, tavolo" (<i>per esempio</i>)</li> <li>4. Nel post critico chiedere: <p>"Hai avuto una crisi?"</p> <p>"Puoi descrivere cosa è successo?"</p> <p>"Che cosa hai provato prima/all'inizio della crisi?"</p> <p>"Riesci a ricordare le parole che ti ho detto/quello che ti ho chiesto di fare?"</p> </li> </ol>
<p>Per testare una possibile crisi di assenza durante una scarica generalizzata di punta-onda di durata superiore a 3-4 s, suggeriamo di impartire comandi o pronunciare parole quando la scarica generalizzata inizia e di continuare per tutta la durata dell'assenza. Viene monitorata la possibilità di una risposta spontanea e, dopo la fine della scarica, viene chiesto loro cosa gli è stato detto.</p>	

Note: Modificato da Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, Dobesberger J, Trinka E, Mameniskiene R, et al. *Epilepsia*. 2016;57(9). Wiley Periodicals, Inc. and Pressler R, Seri S, Kane N, Martland T, Goyal S, Iyer A, et al. *Seizure*. 2017;50.

Negli adulti, si consiglia di eseguire la SLI prima dell'iperventilazione all'inizio dell'EEG, a distanza di almeno 3 minuti l'uno dall'altro (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2012). Tuttavia, se la diagnosi di riferimento è un'epilessia generalizzata genetica (idiopatica), è consigliabile eseguire le attivazioni alla fine della registrazione a causa della maggiore probabilità di crisi. La SLI spesso aumenta il livello di vigilanza e diminuisce la probabilità di dormire, mentre l'iperventilazione ha un effetto opposto (Kaleyias et al., 2006). Pertanto, nei bambini, si consiglia di eseguire l'iperventilazione all'inizio della registrazione dell'EEG in sonno e la SLI alla fine (*N.d.T.: dopo il risveglio*).

#### Protocollo di iperventilazione

Il paziente viene istruito a respirare profondamente per 15-30 volte al minuto per almeno tre minuti. Nei bambini è utile una girandola per accentuare la respirazione. In alcuni pazienti possono verificarsi intorpidimento o formicolio della regione periorale e delle dita, ma questo non è un motivo per interrompere l'iperventilazione. Il Tecnico di Neurofisiopatologia deve incoraggiare il paziente e valutare se lo sforzo respiratorio è adeguato o inadeguato. È preferibile continuare a registrare l'EEG in veglia per almeno due minuti dopo la fine dell'iperventilazione in tutti i gruppi di pazienti.

Le controindicazioni all'iperventilazione sono: - l'anemia falciforme; - la sindrome di Moya-Moya; - le malformazioni cerebrovascolari, compresi gli aneurismi; - accidenti cerebrovascolari avvenuti negli ultimi tre mesi; - l'aumento della pressione intracranica; - l'infarto del miocardio; - le aritmie cardiache e le altre forme gravi di disturbi cardiaci; - i disturbi polmonari gravi; - la gravidanza. Preferibilmente, il medico inviante dovrebbe avere a disposizione una lista di controindicazioni in modo da indicare quelle esistenti. Il Tecnico dovrebbe comunque chiedere al paziente stesso se presenta delle controindicazioni all'esecuzione della prova e documentare la risposta, specie se è passato molto tempo tra prescrizione e l'esecuzione dell'EEG.

#### Protocollo di stimolazione luminosa intermittente

Sugeriamo di eseguire la SLI in conformità con la linea guida ILAE sulla revisione della metodologia per la stimolazione luminosa nella registrazione EEG (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2012). Non è necessario ripetere la SLI durante la stessa registrazione EEG se la risposta è inequivocabile. La SLI è controindicata nelle donne in gravidanza per i rischi elevati correlati all'eventuale occorrenza di una crisi epilettica.

### **3.6 Conclusioni**

L'EEG di routine e l'EEG in sonno hanno un ruolo consolidato nella diagnosi clinica delle epilessie e forniscono la documentazione in tempo reale della disfunzione cerebrale. Tuttavia, la qualità complessiva delle evidenze relative agli standard di registrazione degli EEG di routine e in sonno è

bassa, il che rappresenta un limite importante. Questo articolo è la seconda linea guida EEG congiunta IFCN-ILAE, oltre a quella recentemente pubblicata sul monitoraggio video-EEG prolungato ("Minimum standards for inpatient long-term video-electroencephalographic monitoring: a clinical practice guideline of the International League Against Epilepsy and International Federation of Clinical Neurophysiology") (Tatum et al., 2022). Gli standard minimi riassumono le evidenze disponibili ricavate dalle revisioni sistematiche e riportano per la prima volta gli standard globali basati sul consenso degli esperti per la registrazione dell'EEG (**Tabella 6**). Sebbene si tratti di raccomandazioni "condizionali", esse forniscono alcuni standard internazionali di fattibilità per i nuovi laboratori EEG e costituiscono uno stimolo a rivalutare i protocolli e ad adattare le strategie di implementazione delle raccomandazioni al contesto locale per i laboratori EEG già attivi (Harrison et al., 2010). In futuro appare comunque necessario lo sviluppo di ulteriori ricerche e di studi sull'accuratezza diagnostica, nonché mirati a stabilire il rapporto costo-beneficio dell'EEG di routine e in sonno.

**TABELLA 6. Sommario delle raccomandazioni degli standard minimi per la registrazione dell'elettroencefalogramma (EEG) di routine e in sonno**

**Le indicazioni** per l'esecuzione di un EEG non urgente in elezione includono quelle relative all'epilessia, alle crisi epilettiche, alla disfunzione cerebrale e alle diagnosi differenziali, come dettagliato nella Tabella 2.

**Gli standard tecnici** sono riassunti nella Tabella 3.

**Durata dell'EEG:** si suggeriscono 20 minuti per l'EEG di routine e 30 minuti per l'EEG in sonno, esclusa la preparazione. È consigliabile programmare la registrazione in sonno dei neonati e dei bambini nel periodo postprandiale, quando esiste una maggiore possibilità di addormentarsi.

Si suggerisce di personalizzare l'orario e la durata della registrazione in base a quando se ne preveda un maggiore beneficio. Programmare l'orario mattutino per i pazienti con sospetta epilessia mioclonica giovanile, dare priorità alla registrazione in sonno nei pazienti con epilessia focale autolimitantesi dell'infanzia, sospetta o già diagnosticata, o con sindrome degli spasmi epilettici infantili. Nel caso in cui si sospetti una sindrome degli spasmi epilettici infantili prolungare la registrazione almeno 10 minuti dopo il risveglio per aumentare la probabilità di registrarli e verosimilmente la sensibilità diagnostica dell'EEG.

**Induzione del sonno:** si suggerisce la privazione parziale di sonno come metodo principale negli adulti e nei bambini di età  $\geq 12$  anni che possono collaborare con la privazione di sonno. Un esempio di protocollo per la privazione parziale di sonno è riportato nella Tabella 4. Tuttavia, è importante notare che non esistono studi che valutino la sicurezza della privazione parziale o totale di sonno in qualsivoglia gruppo di età. La privazione di sonno può anche causare un disagio significativo al bambino e alla famiglia. La melatonina o la privazione di sonno sono suggerite come metodo principale di induzione del sonno nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Se la privazione di sonno o la melatonina non riescono a indurre il sonno, la loro combinazione può essere più efficace. Si propone la melatonina come metodo primario di induzione del sonno nei bambini e negli adulti che non possono collaborare con la privazione parziale di sonno. La dose suggerita di melatonina è di 1-3 mg, somministrata 30-60 minuti prima dell'inizio della registrazione EEG. Se la melatonina non è disponibile sul mercato, quando la privazione parziale di sonno non riesce a indurre il sonno, si può utilizzare il cloralio idrato purché sia garantita la sicurezza del paziente.

**Metodi di attivazione:** a meno che non sia controindicato, si suggerisce di utilizzare l'iperventilazione, la stimolazione fotometrica intermittente (IPS), compresa la registrazione di base ad occhi aperti e degli occhi chiusi. Chiedere al paziente di sbattere le palpebre, chiuderle e aprirle per alcuni secondi documenta gli artefatti, permette di valutare il ritmo dominante posteriore ed è un metodo provocatorio per la sensibilità alla chiusura degli occhi.

Si propone di utilizzare altri semplici metodi di stimolazione, per esempio il tatto, i rumori improvvisi o la lettura ad alta voce di un testo difficile, quando sono noti per provocare le crisi.

Negli adulti, si suggerisce di eseguire l'IPS prima dell'iperventilazione all'inizio dell'EEG, a distanza di almeno 3 minuti l'uno dall'altro. Tuttavia, se la diagnosi di riferimento è l'epilessia idiopatica generalizzata, è consigliabile eseguire le attivazioni alla fine della registrazione a causa di una maggiore probabilità di crisi.

L'IPS spesso aumenta il livello di vigilanza e diminuisce la probabilità di dormire, mentre l'iperventilazione ha un effetto opposto.

Pertanto, nei bambini è utile eseguire l'iperventilazione all'inizio dell'EEG del sonno e l'IPS alla fine. Il paziente e chi lo assiste devono essere informati in anticipo sui potenziali benefici e sugli effetti avversi delle attivazioni, in particolare sulle crisi epilettiche e sulla potenziale perdita del permesso di guida. Il paziente ha il diritto di conoscere l'opzione di rifiutare le attivazioni.

L'iperventilazione e i protocolli IPS sono descritti in dettaglio nella Tabella 3.

Controindicazioni per l'IPS: gravidanza.

Controindicazioni per l'iperventilazione sono la malattia o il tratto falciforme; la malattia e la sindrome di Moya-Moya; le malformazioni cerebrovascolari, compresi gli aneurismi, gli eventi cerebrovascolari negli ultimi 3 mesi, l'aumento della pressione intracranica, l'infarto del miocardio, le aritmie cardiache e altre forme gravi di disturbi cardiaci; i disturbi polmonari gravi; la gravidanza.

È preferibile che il medico di riferimento disponga di un elenco di controindicazioni per segnalare quelle esistenti.

Il tecnico di Neurofisiopatologia deve chiedere al paziente le controindicazioni e documentare la risposta. La responsabilità del tecnico di Neurofisiopatologia è quella di garantire la sicurezza del paziente e la qualità della registrazione, che richiede il monitoraggio continuo di una registrazione alla volta. Il paziente deve essere costantemente sorvegliato durante la registrazione. Il tecnico deve essere in grado di chiedere aiuto. Durante le crisi epilettiche, è consigliabile testare il paziente con un metodo standardizzato (Tabella 5).

## References

Agbenu J, Newton RW, Martland T, Ismayl O, Hargreaves S. Effect of reducing the recording time of standard EEGs on the detection of EEG-abnormalities in the management of the epilepsies of childhood. *Seizure* 2012;21(6):422–5

Ahdab R, Riachi N. Reexamining the added value of intermittent photic stimulation and hyperventilation in routine EEG practice. *Eur Neurol* 2014;71(1–2):93–8.

Alix JJP, Kandler RH, Pang C, Stavroulakis T, Catania S. Sleep deprivation and melatonin for inducing sleep in paediatric electroencephalography: a prospective multicentre service evaluation. *Dev Med Child Neurol* 2019;61 (2):181–5.

André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française., Ligue Française Contre l'Épilepsie. Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme. *Neurophysiol Clin* 2014;44(6):515–612.

Angus-Leppan H. Seizures and adverse events during routine scalp electroencephalography: a clinical and EEG analysis of 1000 records. *Clin Neurophysiol* 2007;118(1):22–30.

ASET. Position statement on skin safety during EEG procedures – a guideline to improving Outcomeo title. *Neurodiagn J.* 2016; 56(4): 296–300.

ASET. Position statement skin safety during EEG procedures – a guideline to improving outcome. 2016. <https://www.aset.org/wp-content/uploads/2022/01/Skin-Safety-During-EEG-Procedures—A-Guideline-to-Improving-Outcome.pdf>.

Bach Justesen A, Eskelund Johansen AB, Martinussen NI, Wasserman D, Terney D, et al. Added clinical value of the inferior temporal EEG electrode chain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(1):291–5.

Bach Justesen A, Foged MT, Fabricius M, Skaarup C, Hamrouni N, Martens T, et al. Diagnostic yield of high-density versus low-density EEG: The effect of spatial sampling, timing and duration of recording. *Clin Neurophysiol* 2019;130 (11):2060–4.

Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Utility of EEG activation procedures in epilepsy: a population-based study. *J Clin Neurophysiol* 2017;34(6):512–9.

Bektas O, Arica B, Teber S, Yilmaz A, Zeybek H, Kaymak S, et al. Chloral hydrate and/ or hydroxyzine for sedation in pediatric EEG recording. *Brain Dev* 2014;36 (2):130–6.

Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, Maciver S, Moshé SL. Seminar in Epileptology The role of EEG in patients with suspected epilepsy. *Epileptic Disord* 2020;22 (2):143–55.

Beniczky S, Guaranha MSB, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 2012;53(5):832–9.

Beniczky S, Conradsen I, Moldovan M, Jennum P, Fabricius M, Benedek K, et al. Quantitative analysis of surface electromyography during epileptic and nonepileptic convulsive seizures. *Epilepsia* 2014;55(7):1128–34.

Beniczky S, Conradsen I, Pressler R, Wolf P. Quantitative analysis of surface electromyography: biomarkers for convulsive seizures. *Clin Neurophysiol* 2016;127(8):2900–7.

Beniczky S, Neufeld M, Diehl B, Dobesberger J, Trinka E, Mameniskiene R, et al. Testing patients during seizures: a European consensus procedure developed by a joint taskforce of the ILAE – commission on European affairs and the European epilepsy monitoring unit association. *Epilepsia* 2016;57(9):1363–8.

Beniczky S, Aurlien H, Brøgger JC, Hirsch LJ, Schomer DL, Trinka E, et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE – second version. *Clin Neurophysiol* 2017;128(11):2334–46.

Beniczky S, Conradsen I, Wolf P. Detection of convulsive seizures using surface electromyography. *Epilepsia* 2017;2018(59):23–9.

Beniczky S. The EpiCARE -a network for rare and complex epilepsies survey. Report on the availability and standard of EEG investigations across centres in EpiCARE. 2017; 1–8. [https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2021/04/WP4\\_D.4.1-deliverable\\_-Report-on-availability-and-standard-of-EEG-investigationsacross-centres-in-EpiCARE.pdf](https://epi-care.eu/wp-content/uploads/2021/04/WP4_D.4.1-deliverable_-Report-on-availability-and-standard-of-EEG-investigationsacross-centres-in-EpiCARE.pdf).

Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, DelRosso L, Harding SM, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. v2.6. Durien, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Brinciotti M, Matricardi M, Pelliccia A, Trasatti G. Pattern sensitivity and photosensitivity in epileptic children with visually induced seizures. *Epilepsia* 1994;35(4):842–9.

Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(2):122–33.

Burkholder DB, Britton JW, Rajasekaran V, Fabris RR, Cherian PJ, Kelly-Williams KM, et al. Routine vs extended outpatient EEG for the detection of interictal epileptiform discharges. *Neurology* 2016;86(16):1524–30.

Carpay JA, De Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters ACB, et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997;38(5):595–9.

Craciun L, Gardella E, Alving J, Terney D, Mindruta I, Zarubova J, et al. How long shall we record electroencephalography? *Acta Neurol Scand* 2014;129(2):9–11.

Craciun L, Varga ET, Mindruta I, Meritam P, Horváth Z, Terney D, et al. Diagnostic yield of five minutes compared to three minutes hyperventilation during electroencephalography. *Seizure* 2015;30:90–2.

Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Manage Sci* 1963;9(3):458–67.

Dash D, Dash C, Primrose S, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F, Ladino LD, et al. Update on minimal standards for electroencephalography in Canada: a review by the Canadian Society of Clinical Neurophysiologists. *Can J Neurol Sci* 2017;44(6):631–42.

de Falco FA, Roberti R, Florio C, Franzese G. Photoparoxysmal response on eye closure in photosensitive patients. *Acta Neurol (Napoli)* 1992;14(4–6):290–6.

De Marchi LR, Corso JT, Zetehaku AC, Uchida CGP, Guaranha MSB, Yacubian EMT. Efficacy and safety of a video-EEG protocol for genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2017;70:187–92.

DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. *Pediatrics* 2009;123(2):703–8.

Dhamija K, Chaudhry N, Puri V. Modulation of epileptiform EEG discharges in patients with JME. *Seizure* 2018;60(Feb):139–43.

Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(5):1824–8.

Doudoux H, Skaare K, Geay T, Kahane P, Bosson JL, Sabourdy C, et al. How long should routine EEG be recorded to get relevant information? *Clin EEG Neurosci* 2018;49(5):335–41.

EI Shakankiry HM, Kader AAA. Pattern sensitivity: a missed part of the diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:313–9.

Fallah R, Yadegari Y, Behdad S, Karbasi SA. Melatonin and intravenous midazolam administered orally in drug induced sleep electroencephalography of children: randomized clinical trial of efficacy. *Arch Iran Med* 2014a;17(11):741–5.

Fallah R, Alaei A, Akhavan Karbasi S, Shajari A. Chloral hydrate, chloral hydrate – promethazine and chloral hydrate -hydroxyzine efficacy in electroencephalography sedation. *Indian J Pediatr* 2014b;81(6):541–6.

Ferree TC, Luu P, Russell GS, Tucker DM. Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality. *Clin Neurophysiol* 2001;112(3):536–44.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82.

- Flink R, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommittee on European Guidelines. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International league against epilepsy: commission report. Commission on European affairs: subcommittee on European guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002;106(1):1–7.
- Frauscher B, Gotman J. Sleep, oscillations, interictal discharges, and seizures in human focal epilepsy. *Neurobiol Dis* 2019;127(Jan):545–53.
- Gelz'iniene G, Endziniene M, Jurkevici'iene G. EEG activation by neuropsychological tasks in idiopathic generalized epilepsy of adolescence. *Brain Dev* 2015;37 (4):409–17.
- Gilbert DL, Deroos S, Bare MA. Does sleep or sleep deprivation increase epileptiform discharges in pediatric electroencephalograms? *Pediatrics* 2004;114 (3):658–62.
- Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol* 2013;124(11):2101–7.
- Gregory RP, Oates T, Merry RTG. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86(1):75–7.
- Gronseth G, Cox J, Gloss D, Marillat S, Dittman J, Armstron M, et al. Clinical practice guideline process manual. In: American Academy of Neurology. Minneapolis, MN: The American Academy of Neurology; 2017. p. 1–76.
- Gschwind M, van Mierlo P, Rüegg S. Little effort with big effect – implementing the new IFCN 2017 recommendations on standard EEGs. *Clin Neurophysiol* 2018;129(11):2433–4.
- Guaranha MSB, Da Silva SP, De Araújo-Filho GM, Lin K, Guilhoto LMFF, Caboclo LOSF, et al. Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(11):2446–55.
- Gumus H, Bayram AK, Poyrazoglu HG, Canpolat DG, Per H, Canpolat M, et al. Comparison of effects of different Dexmedetomidine and chloral hydrate doses used in sedation on electroencephalography in pediatric patients. *J Child Neurol* 2015;30(8):983–8.
- Gustafsson G, Broström A, Ulander M, Vrethem M, Svanborg E. Occurrence of epileptiform discharges and sleep during EEG recordings in children after melatonin intake versus sleep-deprivation. *Clin Neurophysiol* 2015;126(8):1493–7.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence – study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407–15.



- Halford JJ, Schalkoff RJ, Satterfield KE, Martz GU, Kutluay E, Waters CG, et al. Comparison of a novel dry electrode headset to standard routine EEG in veterans. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(6):530–7.
- Halford JJ, Clunie DA, Brinkmann BH, Krefting D, Rémi J, Rosenow F, et al. Standardization of neurophysiology signal data into the DICOM® standard. *Clin Neurophysiol* 2021;132(4):993–7.
- Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* 2010;182(2):E78–84.
- Hoepner R, Labudda K, Schoendienst M, May TW, Bien CG, Brandt C. Informing patients about the impact of provocation methods increases the rate of psychogenic nonepileptic seizures during EEG recording. *Epilepsy Behav* 2013;28(3):457–9.
- Jabbari B, Russo MB, Russo ML. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clin Neurophysiol* 2000;111(1):102–5.
- Kaleyias J, Kothare SV, Pelkey M, Harrison G, Legido A, Khurana DS. Achieving sleep state during EEG in children; sequence of activation procedures. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1582–4.
- Kane N, Grocott L, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy. *Seizure* 2014;23(2):129–34.
- Kappenman E, Luck S. The effects of electrode impedance on data quality and statistical significance in ERP recordings. *Psychophysiology* 2010;47(5):888–904.
- Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins Da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia* 2012;53(1):16–24.
- Keller CM, McNeill D, Piper JT, Sinha SR. Use of subtemporal electrode chains and their contribution to Presurgical evaluation. *Neurodiagn J* 2018;58(3):164–73.
- Koessler L, Cecchin T, Vignal SCJ, Georgia V, Louis R, Maillard G, et al. Catching the invisible: mesial temporal source contribution to simultaneous EEG and SEEG recordings. *Brain Topogr* 2015;28:5–20.
- Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE neurophysiology task force (part 1). *Epileptic Disord* 2017a;19(3):233–98.

Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE neurophysiology task force (part 2). *Epileptic Disord* 2017b;19(4):385–437.

Krauss GL, Lesser RP. Optimal use of EEG montages to identify inferior temporal epileptiform activity. *Clin Neurophysiol* 2018;129(1):280–1.

Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(9):1040–2.

Lee CH, Lim SN, Lien F, Wu T. Duration of electroencephalographic recordings in patients with epilepsy. *Seizure* 2013;22(6):438–42.

Leijten FSS, Dekker E, Spekrijse H, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Van Emde BW. Light diffusion in photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106(5):387–91.

Liamsuwan S, Grattan-Smith P, Fagan E, Bleasel A, Antony J. The value of partial sleep deprivation as a routine measure in pediatric electroencephalography. *J Child Neurol* 2000;15(1):26–9.

Losey TE, Uber-Zak L. Time to first interictal epileptiform discharge in extended recording EEGs. *J Clin Neurophysiol* 2008;25(6):357–60.

Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008;10 (2):136–43.

Lunardi MS, Lin K, Mameniškiene R, Beniczky S, Bogacz A, Braga P, et al. Olfactory stimulation induces delayed responses in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;61:90–6.

Mahuwala Z, Ahmadi S, Bozoky Z, Hays R, Agostini M, Ding K. Diagnostic yield of 2- hour EEG is similar with 30-minute EEG in patients with a Normal 30-minute EEG. *J Clin Neurophysiol* 2019;36(3):204–8.

Meritam P, Gardella E, Alving J, Terney D, Cacic Hribljan M, Beniczky S. Diagnostic yield of standard-wake and sleep EEG recordings. *Clin Neurophysiol* 2018;129 (4):713–6.

Milstein V, Small JG, Spencer DW. Melatonin for sleep EEG. *Clin EEG Neurosci* 1998;29(1):49–53.

Miskin C, Carvalho KS, Valencia I, Legido A, Khurana DS. EEG duration: The long and the short of it. *J Child Neurol* 2015;30(13):1767–9.

Mothersill IW, Hilfiker P, Krämer G. Twenty years of ictal EEG-EMG. *Epilepsia* 2000;41(SUPPL. 3):S19–23.

Nagarajan L, Kulkarni A, Palumbo-Clark L, Gregory PB, Walsh PJ, Gubbay SS, et al. Photoparoxysmal responses in children: their characteristics and clinical correlates. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):222–6.

Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat* 2013;2013:1–10.

Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, Beniczky S, Derry C, Eriksson S, et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: an EAN, ESRS and ILAE-Europe consensus review. *Eur J Neurol* 2021;28(1):15–32.

Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, Vinayan KP, Kobayashi K, Pressler RM, et al. Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2023a;64(3):602-618. doi: 10.1111/epi.17448.

Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, Vinayan KP, Kobayashi K, Pressler RM, et al. Routine and sleep EEG: Minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2023b;147:108-120. doi: 10.1016/j.clinph.2023.01.002.

Pressler RM, Seri S, Kane N, Martland T, Goyal S, Iyer A, et al. Consensus-based guidelines for video EEG monitoring in the pre-surgical evaluation of children with epilepsy in the UK. *Seizure* 2017;50:6–11.

Quirk JA, Fish DR, Smith SJM, Sander JWAS, Shorvon SD, Allen PJ. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95(4):260–7.

Raybarman C. Is hyperventilation an effective “activating” procedure in routine clinical EEG studies in children? *J Child Neurol* 2009;24(10):1294–5.

Reardon K, Scheffer I, Smith L, Jolley D, Horne M. How long should a routine EEG be? *J Clin Neurosci* 1999;6(6):492–3.

Rosenzweig I, Fogarasi A, Johnsen B, Alving J, Fabricius M, Scherg M, et al. Beyond the double banana: improved recognition of temporal lobe seizures in longterm EEG. *J Clin Neurophysiol* 2014;31(1):1–9.

Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28(4):331–4.

Sander J, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Gräber S, Meyer S. Melatonin does not influence sleep deprivation electroencephalogram recordings in children. *Eur J Pediatr* 2012;171(4):675–9.

Sauro KM, Wiebe S, Perucca E, French J, Dunkley C, De Marinis A, et al. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: a report from the ILAE epilepsy guidelines working group. *Epilepsia* 2015;56(12):1859–69.

Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol* 2017;128 (10):2070–7.

Sevgi EB, Saygi S, Ciger A. Eye closure sensitivity and epileptic syndromes: a retrospective study of 26 adult cases. *Seizure* 2007;16(1):17–21.

Sezer T, Alehan F. Chloral hydrate versus hydroxyzine HCL for sedation prior to pediatric sleep EEG recording. *Int J Neurosci* 2013;123(10):719–23.

Siddiqui SR, Zafar A, Khan FS, Shaheen M. Effect of hyperventilation on electroencephalographic activity. *J Pak Med Assoc* 2011;61(9):850–2.

Sinha SR, Sullivan L, Sabau D, San-Juan D, Dombrowski KE, Halford JJ, et al. American clinical neurophysiology society guideline 1: minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(4):303–7.

Srinivasan R, Tucker DM. Estimating the spatial Nyquist of the human EEG. *Behav Res Methods, Instruments, Comput* 1993;30(1):8–19.

Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsafari SM, Radhakrishnan K, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1056–82.

Tatum WO, Mani J, Jin K, Halford JJ, Gloss D, Fahoum F, et al. Minimum standards for inpatient long-term video-EEG monitoring: a clinical practice guideline of the international league against epilepsy and international federation of clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2022;134:111–28.

Trojaborg W. EEG abnormalities in 5,893 jet pilot applicants registered in a 20-year period. *Clin EEG Neurosci* 1992;23(2):72–8.

Tsuchida TN, Acharya JN, Halford JJ, Kuratani JD, Sinha SR, Stecker MM, et al. American clinical neurophysiology society: EEG guidelines introduction. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(4):301–2.

Waltz S, Christen H, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response—a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83(2):138–45.

Wassmer E, Carter PFB, Quinn E, McLean N, Welsh G, Seri S, et al. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(11):735–8.

Waternberg N, Farkash M, Har-Gil M, Sezer T, Goldberg-Stern H, Alehan F. Hyperventilation during routine electroencephalography: are three minutes really necessary? *Pediatr Neurol* 2015;52(4):410–3.

Whitehead K, Sherratt M, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Photic stimulation during electroencephalography: efficacy and safety in an unselected cohort of patients referred to UK neurophysiology departments. *Seizure* 2016;34:29–34.

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2 G. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529–1161.

WHO. Laboratory quality management system: handbook. 1.1. Lyon: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2011. 1–247.

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44665/9789241548274\\_eng.pdf;jsessionid=47112-FBB9D0C10B7019005D72360836F?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44665/9789241548274_eng.pdf;jsessionid=47112-FBB9D0C10B7019005D72360836F?sequence=1).

Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy Behav* 2017;71:118–23.