



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la newsletter N°11 di aggiornamento sui farmaci antiepilettici; questo mese, considerato l'impatto mediatico e le numerose risposte del mondo accademico sull'articolo di *Taipale e colleghi*, sono stati selezionati solo articoli riguardanti la correlazione tra Epilessia e Demenza.

Si fa presente come gli articoli di seguito riportati siano una breve e non esaustiva selezione di articoli pubblicati su riviste internazionali ai quali approcciarsi con una ottica critica soprattutto per gli studi "real-life" che spesso necessitano ulteriori studi per validare le conclusioni ottenute.

La newsletter ha il fine di mantenere un aggiornamento costante sulle novità terapeutiche nell'epilessia e dare supporto ed informazioni utili nella gestione clinica-farmacologica dei pazienti senza sostituirsi alla Buona Pratica Clinica ed al giudizio degli specialisti.

La Commissione Farmaco coglie l'occasione per augurare a tutti un sereno Natale ed un felice anno nuovo.

Epilessia, farmaci Antiepilettici e Demenza

L'epilessia di lunga durata aumenta il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer/demenze o le modifiche patologiche di questi pazienti sono alla base dell'inizio delle crisi? Che ruolo ha il trattamento con farmaci antiepilettici?

L'ipotesi implicita, e talvolta esplicita, è che l'epilessia causi danni cerebrali ed alterazioni cognitivo-comportamentali; non è chiaro però se l'epilessia preceda le comorbidità cognitive o viceversa. Problemi cognitivi spesso esistono sin dall'insorgenza dell'epilessia o esordiscono prima, ed è essenziale discriminare la patologia ed il sintomo. Una visione unidirezionale dei problemi cognitivi causati dall'epilessia è ormai obsoleta.

Epilessia e Cognizione: una relazione bilaterale?

Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? Seizure. 2017

I disturbi cognitivi, i problemi dell'umore e comportamentali, sono comorbidità molto comuni dell'epilessia; infatti nelle epilessie croniche i deficit cognitivi sono osservati in circa il 70-80% dei pazienti, mentre la depressione è presente nel 60% circa dei pazienti. I disturbi cognitivi nell'epilessia hanno una causa multifattoriale in quanto determinati da lesioni strutturali, dall'epilessia attiva, dal trattamento e dalle capacità individuali. Mentre le problematiche cognitive ictali e post-ictali sono reversibili, è noto che il susseguirsi di crisi durante tutta la vita, nelle epilessie croniche e non trattate, porti ad un declino cognitivo progressivo. Tuttavia, una patologia come l'epilessia e le sue comorbidità (ad esempio umore depresso e deficit di memoria) possono ma non devono essere sempre correlate; il termine comorbidità non implica né esclude un'associazione causale.

La visione centrale dell'epilessia in cui le crisi ricorrenti sono implicitamente intese come la principale causa dei problemi cognitivi, è stata recentemente messa in dubbio da varie osservazioni quali: le comorbidità determinano gli outcome dell'epilessia, spesso precedono l'insorgenza dell'epilessia ed esistono condizioni in cui sia l'epilessia che le comorbidità comportamentali devono essere considerate come sintomi o espressioni di una patologia sottostante comune.

Storicamente, l'idea che l'epilessia causi un progressivo declino cognitivo risale al termine "*Demenza epilettica*" coniato alla fine del diciannovesimo secolo; psichiatri e neurologi tedeschi descrivevano l'insorgenza di una "*strana demenza*", caratterizzata da sonnolenza e riduzione delle capacità psichiche nel 50% dei pazienti epilettici. I neuropsichiatri dell'epoca suggerivano che un'epilessia pura causasse declino cognitivo e modificazioni della personalità. Sebbene fossero ben riconosciuti gli effetti collaterali comportamentali negativi da trattamento (del bromuro erano ben noti: astenia, sonnolenza e problemi di memoria), ed anche i danni transitori e reversibili postictali, è stato notato che frequenti crisi possono causare deficit intellettivi permanenti. Tuttavia, il quesito irrisolto è se queste problematiche si verificano insieme o se un fenomeno dipenda dall'altro.

Un altro motivo della presunta determinazione unidirezionale dei danni cognitivi causati dall'epilessia può essere visto come un bias di ricerca. La stragrande maggioranza degli studi neuropsicologici sull'epilessia riguardano epilessie croniche di vecchia data; infatti, queste ricerche sono prevalentemente eseguite nel contesto della chirurgia e trial farmacologici (principalmente studi in *add-on*). Nelle epilessie di lunga durata, è complicato comprendere retrospettivamente l'origine, lo sviluppo e le determinanti del deficit cognitivo reale. Ciò che è stato comunemente evidenziato negli studi retrospettivi in pazienti con epilessia cronica è che più lunga è la durata della patologia, peggiore è il deficit cognitivo.

Perciò, la nozione che le crisi ricorrenti siano la causa principale di modifiche comportamentali e cognitive è una nozione comunemente diffusa in tutto il mondo, ma studi presenti in letteratura, soprattutto epidemiologici, dimostrano che le comorbidità psichiatriche possono precedere l'inizio dell'epilessia e che possono anche essere viste come un *biomarker* per lo sviluppo dell'epilessia stessa. Tuttavia, considerazioni simili possono essere fatte anche per quanto riguarda la demenza e le sue comorbidità; infatti la depressione, un lieve deficit cognitivo e persino un deficit della memoria soggettiva possono essere biomarcatori per il rischio di sviluppare demenza.

Problemi cognitivi e comportamentali nell'epilessia devono essere visti all'interno di un modello multifattoriale che, oltre le caratteristiche demografiche dei pazienti ed il tipo di epilessia, tenga in considerazione anche degli aspetti morfologici strutturali, delle crisi, dell'attività epilettica inter-ictale, dei trattamenti e delle comorbidità psichiatriche. Pertanto, i problemi cognitivi nell'epilessia possono avere molteplici cause che, se osservate individualmente od in combinazione, determinano le modifiche dello sviluppo cognitivo e, quando considerate come sintomi, non sono specifici per la malattia stessa. Lo stesso vale per i problemi comportamentali; la depressione può essere causata da diversi fattori: può essere principalmente reattiva a problemi correlati ad avere l'epilessia di per sé, può essere indotta dal trattamento con farmaci antiepilettici, potrebbe essere dovuta a danno strutturale od essere il risultato di una patologia sottostante o la combinazione di uno o più di questi fattori. Diversamente dai problemi cognitivi, la depressione è di solito considerata una patologia a sé stante ma nell'epilessia, può anche essere vista come un sintomo.

Come già affermato, l'idea che l'epilessia danneggi il cervello e conduca ad un progressivo declino mentale è per lo più supportata da studi trasversali incentrati sulla relazione tra cognizione e la durata dell'epilessia. Ne risulta che, più lunga è la durata dell'epilessia peggiore è lo stato cognitivo; ciò è stato dimostrato in particolare con test che valutano l'intelligenza in pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE), ipotizzando che un accumulo di *noxae* e danni comporti un declino cognitivo lento in un periodo di circa 30 anni. Un basso punteggio al test del quoziente intellettivo (QI) in un paziente con un'epilessia di vecchia data può essere dovuto a vari fattori: epilessia cronica ed effetto cumulativo negativo delle crisi, una menomazione iniziale ed i suoi effetti negativi sullo sviluppo mentale od un deficit iniziale che interagisce con il normale invecchiamento.

Nonostante i tempi di osservazione limitati, anche gli studi longitudinali forniscono evidenze di un declino cognitivo, che tuttavia non sembra essere la regola. I determinanti di un trend negativo sono le crisi attive e generalizzate in particolare quelle tonico-cloniche, i traumi cranici, l'epilessia strutturale ed il trattamento farmacologico; questi fattori sono indicatori per epilessie più gravi. Studi postoperatori che permettono lo studio del decorso cognitivo in epilessie controllate mostrano che dopo il declino iniziale dovuto all'intervento chirurgico, nel *follow-up* a lungo termine vi è una tendenza piuttosto stabile od un miglioramento dovuto al controllo delle crisi ed al ridotto numero di farmaci antiepilettici somministrati.

Attualmente non esiste alcuna chiara evidenza che dimostri che l'attività epilettica e le crisi da sole possano causare un significativo declino mentale o un danno cognitivo irreversibile nelle epilessie croniche. Sembra più probabile che il tempo antecedente l'insorgenza dell'epilessia abbia un'importanza maggiore per il declino cognitivo di quanto precedentemente ipotizzato. Di conseguenza, **è essenziale esaminare la cognizione al momento dell'inizio dell'epilessia.**

Esiste perciò una certa relazione bidirezionale tra epilessia e cognizione; da un lato le crisi possono essere limitate nel tempo con un impatto reversibile sulla cognizione (disfunzione cognitiva ictale e postictale) ed anche le scariche interictali potrebbero influenzare le performance cognitive. Tuttavia, crisi e deficit cognitivi possono anche rappresentare sintomi distinti di un comune patologia cerebrale sottostante come nell'encefalite limbica. **Attualmente non ci sono prove convincenti nell'uomo che le crisi ricorrenti, da sole, portino ad un declino progressivo e irreversibile delle funzioni cognitive.** Per una maggiore comprensione del fenomeno sarebbe necessaria una valutazione neuropsicologica per determinare: se i problemi cognitivi e comportamentali derivino dall'epilessia attiva o dal suo trattamento, se i deficit siano coerenti con la patologia cerebrale acquisita precocemente o tardivamente e se i problemi riflettano ostacoli evolutivi od un declino cognitivo accelerato.

La depressione è stata trattata come una patologia a sé ed il trattamento dei deficit cognitivi non dovrebbe essere diversa. Per i pazienti con epilessia che mostrano problemi cognitivo-comportamentali, istruzione aggiuntiva, training, terapia occupazionale e/o la psicoterapia dovrebbero essere prese in considerazione. Finché si considera che le crisi

causino tutti i problemi riscontrati nell'epilessia, tutti gli sforzi di trattamento saranno diretti verso le crisi stesse; questo presuppone che tutti i problemi del paziente sarebbero risolti se le crisi fossero controllate; tuttavia ciò non è ancora possibile e sono necessarie ulteriori ricerche per individuare qualsiasi sottostante processo patologico che, una volta individuato e trattato, possa migliorare le condizioni generali del paziente, compresi i problemi cognitivi e comportamentali.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28284559>

L'associazione tra demenza ed epilessia: una review sistematica con meta-analisi

Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2017

L'epilessia, una tra le più comuni patologie neuro-degenerative, ha una prevalenza in tutto il mondo di circa 10 per 1000 soggetti ed è caratterizzata da crisi epilettiche e conseguenze in ambito clinico, cognitivo e psicologico. La demenza è una patologia neurologica di natura cronica e progressiva con problematiche nelle funzioni cerebrali superiori; la prevalenza globale, in individui maggiori di 60 anni di età, è circa del 5.2% e nel 2015, 46.8 milioni di persone in tutto il mondo erano affette da demenza. Molti outcome negativi sono associati ad entrambe le patologie e vi è una maggiore prevalenza di comorbidità come la depressione; inoltre, è più probabile che questi pazienti vadano incontro a complicanze postoperatorie.

È stata effettuata una ricerca sui database *Embase, PsycINFO, MEDLINE e Cochrane*, includendo gli studi che hanno segnalato l'incidenza e/o la prevalenza di demenza ed epilessia.

Solo studi con più di 100 partecipanti sono stati inclusi nell'analisi e per rappresentare il più possibile le stime globali, non sono state applicate restrizioni linguistiche, di luogo o di data di pubblicazione. Dei 19 articoli inclusi, 18 hanno riportato il periodo di prevalenza ed uno il tasso di incidenza. Lo score mediano al *Quality Assessment Tool* è stato di 5 con una media di 4.68 (n = 19). Nessuno degli studi identificati ha riportato fattori di rischio per la demenza nell'epilessia, quattro studi hanno esaminato i fattori di rischio per l'epilessia nella demenza e solo uno ha valutato questi fattori nelle comorbidità di epilessia e demenza. La prevalenza di demenza era compresa tra 8.1 e 17.5 per 100 persone tra i pazienti con epilessia. Tre studi hanno riportato una stima di prevalenza per pazienti con epilessia che hanno successivamente sviluppato demenza. **La prevalenza cumulativa dell'epilessia nella demenza è stata di 5 per 100 soggetti (95% CI 1-9) negli studi di popolazione mentre è stata del 4 per 100 soggetti negli studi clinical-based (95% CI 1-6).**

Uno studio, dopo aggiustamento del rischio, ha rilevato che la presenza di demenza ha aumentato il rischio di otto volte di sviluppare l'epilessia. Un altro studio ha dimostrato che pazienti con AD ed iperlipemia erano ad alto rischio di sviluppare epilessia e che i pazienti maschi con AD erano più suscettibili a sviluppare le crisi, ma non è chiaro se vi sia significatività statistica in questo caso. Il terzo studio ha evidenziato che pazienti con AD per più di 3 anni avevano un rischio più alto di sviluppare epilessia. Numerose altre variabili che sono state esaminate non sono risultate coinvolte nell'aumentare il rischio nel sviluppare l'epilessia in pazienti con demenza, inclusa età, uso di inibitori di acetil-colinesterasi o insorgenza in giovane età di demenza. Al contrario, due altri studi hanno trovato che pazienti più giovani con demenza erano maggiormente suscettibili di sviluppare crisi epilettica in futuro.

L'epilessia e la demenza in comorbidità sono stati esaminati in sei studi che hanno utilizzato database amministrativi o registri. Una prevalenza cumulativa non è stata effettuata per la grande differenza di età nei gruppi esaminati in ogni studio. Uno studio ha esaminato i fattori di rischio evidenziando che più giovani sono i pazienti più alto è il rischio di sviluppare epilessia. Nessuno di questi studi di demenza nell'epilessia ha riportato i fattori di rischio (età, fattori socio-economici o clinici) per lo sviluppo di demenza in epilessia.

Quindi, ci sono ancora significativi *gap* di conoscenza soprattutto per i fattori di rischio di sviluppare demenza nell'epilessia mentre, al contrario, multipli studi esaminano i fattori di rischio associati con lo sviluppo di epilessia nella demenza. **Questi studi sembrano suggerire che la durata, la severità e l'età di insorgenza della demenza potrebbero essere dei fattori per lo sviluppo di epilessia.**

L'epidemiologia della demenza ed i fattori di rischio per il suo sviluppo in pazienti con epilessia, e viceversa, non è ben caratterizzata. Capire l'epidemiologia della demenza e dell'epilessia sono essenziali nel determinare le strategie di prevenzione e comprendere il reale fabbisogno di risorse sanitarie per questa popolazione e, ad oggi, pochi studi sono stati effettuati a riguardo. Questa mancanza di dati rappresenta una sfida particolare perché non vi sono singoli criteri diagnostici utilizzati per la demenza e quindi le stime di prevalenza cumulative potrebbero essere sopravvalutazioni o sottostime.

Incidenza ed impatto dell'attività epilettiforme subclinica nella patologia di Alzheimer

Vossel KA, Ranasinghe KG et al. *Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. Ann Neurol.* 2016

La malattia di Alzheimer (AD) è la patologia neurodegenerativa più comune ed è associata con un aumentato rischio di crisi epilettiche. Lo stesso *Alois Alzheimer* descrisse crisi epilettiche in un uomo di 56 anni con demenza. Da allora, è diventato evidente che **crisi non provocate si verificano nei pazienti con AD a tassi da otto a dieci volte superiori rispetto alla popolazione generale**; percentuali ancora più elevate vi sono nei casi di patologia autosomica dominante o ad insorgenza precoce.

I pazienti con AD e crisi epilettiche presentano sintomi più imprevedibili, declino clinico più rapido ed una maggiore perdita neuronale rispetto a quelli senza crisi. Un indicatore comune per le crisi è l'attività epilettiforme, che può essere rilevata da registrazioni neurofisiologiche, anche in pazienti senza una storia clinica di crisi. È noto infatti che l'attività epilettiforme possa danneggiare acutamente la cognizione nei pazienti epilettici. Topi transgenici che sovra esprimono la proteina precursore dell'amiloide umana (hAPP), con mutazioni associate all'AD familiare, hanno attività epilettiforme, crisi non convulsive e disfunzione sinaptica e cognitiva. Ridurre la proteina tau od un trattamento cronico con il levetiracetam sopprime l'attività epilettiforme e riduce la disfunzione sinaptica, cognitiva e comportamentale nei topi hAPP. Mentre sono stati raccolti dati sostanziali sulle crisi clinicamente rilevanti nell'AD, studi sull'attività epilettica subclinica sono limitate alle registrazioni elettroencefalografiche (EEG) di routine da 20-30 minuti. Pertanto, non è chiaro quanti pazienti con AD abbiano attività epilettiforme subclinica o se questo influenzi la loro cognizione.

In questo lavoro sono state valutate le ipotesi che: l'attività epilettiforme subclinica si verifica più spesso nei pazienti con AD rispetto ai controlli cognitivi normali per età e che l'insorgenza di questa attività subclinica sia associata a fenotipi clinici distinti o acceleri il declino cognitivo. I pazienti sono stati valutati prospetticamente con due forme di monitoraggio neurofisiologico: il *long term monitoring EEG* (LTM-EEG) e *Magneto-encephalography* (M/EEG).

Tra agosto 2008 e febbraio 2015 sono stati valutati 33 pazienti che rientravano nei criteri del *National Institute of Aging-Alzheimer's Association* per probabile AD e 19 controlli senza problemi cognitivi. I controlli avevano tutti un punteggio ≥ 28 al *Mini-Mental State Examination score* (MMSE), un punteggio di 0 al *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* (CDR-SOB) e nessuna lesione alla risonanza magnetica (MRI).

Al momento del monitoraggio neurofisiologico, i pazienti hanno completato due questionari standardizzati: il *Clinician Assessment of Fluctuation* (range 0–16) ed il *One Day Fluctuation Assessment Scale* (range 0–21) che valutano le fluttuazioni nei mesi e nei giorni precedenti rispettivamente. Le valutazioni cliniche iniziali sono avvenute 1.3 ± 1.7 anni (media \pm SD) prima degli esami LTM-EEG e M/EEG. Il *follow-up* successivo è stato di 3.3 ± 2.2 anni. La cognizione globale è stata determinata con il MMSE, mentre la performance funzionale globale è stata valutata con CDR e CDR-SOB. La morfometria *Voxel-based* (VBM) è stata eseguita in un sottogruppo di pazienti (n=26) mentre i rimanenti 7 pazienti hanno avuto solo analisi alla risonanza magnetica (RM) con differenti protocolli di acquisizione. La coorte di pazienti AD era relativamente giovane e con una malattia allo stadio lieve ed era più frequentemente *carrier* dell'allele dell'apoproteina (APOE) $\epsilon 4$ rispetto ai controlli.

È stata riscontrata un'attività epilettiforme quattro volte di più nei pazienti con AD che nei controlli (42.4% vs 10.5%; $p=0.02$) con LTM-EEG e M-EEG che hanno fornito informazioni complementari (tranne che in pochi casi). Scariche epilettiformi sono state maggiormente riscontrate nel lobo temporale e quelli lateralizzati erano più frequentemente sul lato sinistro quando rilevati dal LTM-EEG e sul lato destro quando rilevati dal M/EEG ($p=0.04$). La frequenza di punte-onda in pazienti con attività epilettiforme è stata da 0.03 a 5.18 per ora all'LTM-EEG e da 1 a 20 per ora all'M/EEG. In particolare, il 9.9% delle scariche epilettiformi nei pazienti AD sono state durante la veglia, il 25.7% durante il primo stadio del sonno ed il 64.4% durante gli stadi successivi. Nove dei 14 pazienti con AD con attività epilettiforme (64.3%) avevano scariche epilettiformi esclusivamente durante il sonno e 5 di 14 (35.7%) avevano scariche epilettiformi solo durante gli stadi del sonno ≥ 2 .

L'attività di background era caratterizzata da *slowing* generalizzato in più pazienti con AD rispetto ai controlli ma non hanno dimostrato differenze nello *slowing* asimmetrico o focale. L'attività epilettiforme subclinica nei pazienti AD non era relata a differenze nel *carrier status* dell'allele APOE $\epsilon 4$, all'età, alla durata dei sintomi, alle presentazioni atipiche, alla storia di lieve trauma cranico od al mioclono, alle fluttuazioni cliniche, ai livelli di prolattina od ai farmaci concomitanti.

Nei pazienti AD valutati longitudinalmente, l'attività epilettiforme subclinica era associata con un più rapido declino cognitivo determinato con il MMSE (3.9 punti/anno nei pazienti con attività epilettiforme vs 1.6 punti/anno in pazienti

senza; $p=0.006$). Queste associazioni rimangono significative dopo le correzioni per età, scolarizzazione, sesso e presenza di AD atipica. L'attività epilettiforme subclinica è stata associata ad una più rapida progressione della perdita di memoria nei pazienti con AD ($p=0.07$), e non sono state trovate associazioni significative con il tasso di declino funzionale misurato dal CDR-SOB, con il linguaggio od il declino visuo-spaziale.

A causa del tempo e delle risorse richieste per un esteso monitoraggio neurofisiologico, le dimensioni del campione non erano abbastanza grandi per poter ricercare approfonditamente fattori genetici, ambientali e di altro tipo che potrebbero promuovere l'iperexcitabilità. Inoltre i pazienti di questo centro di riferimento terziario erano relativamente giovani ed una percentuale elevata di essi presentava sintomi predominanti non mnemonici. Nonostante l'eterogeneità fenotipica, questa coorte con AD era rappresentativa della patologia sporadica ed un vantaggio nell'avere pazienti relativamente giovani era il loro basso numero di comorbidità.

I tassi di casi con storia familiare di AD in parenti di primo grado (39.4%), modelli autosomici dominanti di ereditarietà (3.0%) e tassi di portatori APOE $\epsilon 4$ (54.5%) erano coerenti con i tassi precedentemente riportati nei pazienti in clinica.

Nonostante siano necessari studi addizionali per determinare la rilevanza di questi dati, questi risultati supportano la ricerca di strategie antiepilettiche nel trattamento globale dell'AD.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27696483>

La proteina Tau iperfosforilata in pazienti con epilessia refrattaria è correlata con il declino cognitivo: uno studio su resezioni del lobo temporale

Tai XY, Koeppe M, Duncan JS, Fox N, Thompson P, Baxendale S, Liu JY, Reeves C, Michalak Z, Thom M. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. Brain. 2016

I pazienti con epilessia del lobo temporale (TLE) possono essere soggetti a declino cognitivo accelerato ed hanno una maggiore prevalenza di sviluppare demenze come il morbo di Alzheimer (AD). Studi neuropsicologici trasversali hanno dimostrato che i pazienti con epilessia parziale cronica trattati con i farmaci antiepilettici (AED) hanno punteggi più bassi nella sfera cognitiva se confrontati con i controlli della stessa età. Inoltre, ad un sempre maggior numero di pazienti con TLE farmaco-resistente, è offerta come terapia la resezione del lobo temporale e se l'operazione è effettuata in pazienti con un'età inferiore a 50 anni l'operazione stessa diventa un importante fattore di rischio per il successivo declino cognitivo.

Modelli murini transgenici di AD familiare hanno crisi ricorrenti croniche, mentre il *neuroimaging* seriale nell'epilessia cronica, in particolare della TLE, ha evidenziato una progressiva perdita di volume cerebrale ed assottigliamento corticale, che sono associati a disturbi cognitivi. Nonostante le prove epidemiologiche e di *neuroimaging*, ci sono pochi studi sui cambiamenti patologici che possono essere alla base del declino cognitivo in epilessia.

Tau, una proteina associata ai microtubuli, ha diversi ruoli nell'assemblaggio e la stabilizzazione dei microtubuli ed una caratteristica patologica di numerose malattie neurodegenerative, tra cui l'AD e l'encefalopatia traumatica cronica (CTE) è proprio la proteina tau iperfosforilata ed aggregata.

Quest'ultima è un componente chiave dei grovigli neuro-fibrillari (NFT), che sono fondamentali per la diagnosi e la stadiazione di queste patologie. La tau patologica è anche associata a declino cognitivo precoce in altre malattie come il Parkinson, patologie dei motoneuroni e, recentemente, la malattia di Huntington.

In una recente analisi *post-mortem* di 138 pazienti con epilessia cronica e refrattaria, è stata riportata una taupatia entro gli stadi *mid-Braak* (III/IV) comparati con i controlli non epilettici. Anche i danni traumatici cerebrali sono significativamente correlati con la proteina tau iperfosforilata e suggeriscono un sottostante processo patologico in comune con le CTE.

Per questo studio sono stati selezionati 33 casi di pazienti con lobectomia del temporale dagli archivi del dipartimento di neuropatologia. Sono stati inclusi solo quei pazienti con TLE con resezione anteriore del lobo temporale, tra i 50 ed i 65 anni al tempo della chirurgia e con sclerosi ippocampale (HS). Tutti i casi avevano una diagnosi clinica primaria di TLE refrattaria al trattamento. Questi pazienti sottoposti alla chirurgia solitamente effettuano test cognitivi durante la fase preoperatoria e 3 e 12 mesi dopo l'operazione. I dati cognitivi pre-operatori erano disponibili per 27 pazienti mentre i dati postoperatori erano disponibili per 21 pazienti. I livelli intellettivi sono stati misurati utilizzando vari test per valutare la memoria e l'intelligenza.

Usando l'immunoistochimica è stata identificata la proteina tau iperfosforilata nella forma di neuropili, grovigli neurofibrillari e pre-grovigli nel lobo temporale. Per la semi-quantificazione della proteina tau sono stati applicati il: *6-point modified tau score ed il Braak staging*.

Venti casi (36%) hanno avuto un punteggio *tau score* di 3, la più frequente distribuzione osservata. Comparando i pazienti con TLE (26 casi) con 330 controlli della stessa età presi da *case series post-mortem*, nei primi è stata trovata una maggiore proporzione di pazienti con stadi di *Braak* III-IV (12% vs 8%, differenza statisticamente non significativa). Non è stato possibile effettuare comparazioni degli stadi Braak V-VI in quanto la corte di pazienti non aveva tessuti extra-temporali disponibili.

Avendo riscontrato una grande quantità di proteina tau iperfosforilata nei tessuti di lobo temporale resecati in pazienti con TLE, è stata confrontata la loro distribuzione con quella di modelli di taupatie conosciute come Alzheimer e CTE. Utilizzando l'identificazione della proteina tau con l'anticorpo AT8 (un anticorpo parzialmente umanizzato che riconosce la proteina tau fosforilata sia alla serina 202 che alla treonina 205 e non ha cross-reattività con la tau non fosforilata) in questi pazienti con TLE, nessuno ha mostrato la tipica patologia tau, neuronale peri-vascolare o evidenti grovigli astrocitari o subpiali, considerati patognomici di CTE e sono stati identificati inoltre, modelli insoliti di *labelling* AT8, non riconosciuti come tipici per la malattia di Alzheimer o CTE.

Una storia di crisi generalizzate secondarie è stata identificata in 19 su 26 casi (73%) con un'associazione significativa tra punteggio tau modificato e crisi generalizzate secondarie (*likelihood-ratio* CHI^2 , $p < 0.05$). Altri fattori clinici inclusi età al momento dell'intervento (media 53.6 anni), età all'esordio di epilessia (media 14.7 anni), durata dell'epilessia (media 39.5 anni), lato della resezione del lobo temporale (59.1% dei casi erano resezione temporale destra) e storia di trauma cranico non sembrano avere una chiara relazione con il punteggio tau modificato ($p > 0.05$).

Questi risultati sembrano dimostrare la correlazione tra la patologia cerebrale di pazienti con TLE refrattaria sottoposti a chirurgia ed il declino cognitivo post-operatorio. La lobectomia temporale non è disponibile per i pazienti più anziani con TLE refrattaria e solo di recente si sta concentrando sull'età fisiologica piuttosto che sull'età reale quando si considerano i pazienti per un intervento chirurgico.

Lo studio è limitato al tessuto del lobo temporale, che è stato asportato durante l'intervento chirurgico e non era disponibile l'intero cervello per l'analisi patologica. **In sintesi, viene dimostrato un ruolo patologico nel coinvolgimento della tau nell'espressione clinica del declino cognitivo nella TLE. Vengono descritti modelli insoliti di patologia tau, che possono essere correlati alla CTE o rappresentare una tauopatia specifica per l'epilessia.** Sono necessari ulteriori studi per chiarire l'esatto meccanismo alla base della patologia tau, che può essere usato per diagnosticare e curare il declino cognitivo nella TLE.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27497924>

Trattamento dell'epilessia in pazienti con patologia di Alzheimer

Giorgi FS, Guida M, Vergallo A, Bonuccelli U, Zaccara G. *Treatment of epilepsy in patients with Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother. 2017*

In questa *review* vengono descritti in dettaglio i dati disponibili fino al 2016 sul trattamento farmacologico dell'epilessia nei pazienti con AD e sono anche descritti brevemente i principi generali dell'uso degli AED negli anziani (non trattati in questa newsletter), così come il potenziale impatto cognitivo degli AED e la sicurezza dei farmaci psicotropici concomitanti in pazienti con epilessia e AD.

E poiché la prevalenza di AD aumenta in parallelo con l'aumentare dell'età della popolazione generale nei paesi sviluppati, il trattamento dell'epilessia nei pazienti con AD sta diventando una questione di crescente importanza clinica.

Anche se l'AD colpisce un range di età durante il quale c'è anche la più alta incidenza di epilessia, **è ampiamente accettato tra i neurologi, che le convulsioni si verificano più frequentemente nei pazienti con AD rispetto alla popolazione anziana in generale; inoltre, sembra che le crisi siano più frequenti tra i pazienti più giovani con AD e/o affetti da AD familiare ad esordio precoce.**

Le crisi tonico-cloniche sono predominanti in molte casistiche mentre le crisi parziali complesse sono prevalenti in altre, e un potenziale motivo per tali discrepanze potrebbe essere la difficoltà di fare una chiara diagnosi di epilessia in questi pazienti.

Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con AED in pazienti con AD ed epilessia. Tutti confermano che le crisi nei pazienti con AD siano generalmente ben controllate da un trattamento antiepilettico con un profilo di tollerabilità che differisce da un AED ad un altro. Quindi, come regola generale, la scelta dell'AED in questa particolare popolazione dovrebbe essere guidata principalmente dagli eventi avversi e dal profilo farmacocinetico di questi farmaci. **La fenitoina (PHT) è il maggior AED prescritto negli anziani e nei pazienti con AD.** Il largo utilizzo di questo farmaco in questa popolazione è supportato da uno studio retrospettivo che ha esaminato 39 pazienti con deficit cognitivo (AD, demenza vascolare e demenza a corpi di Lewy) ed epilessia, trattati con PHT,

acido valproico (VPA) carbamazepina (CBZ), gabapentin (GBP) e fenobarbital (PB) e clonazepam in monoterapia o, in un numero minore di soggetti, in politerapia.

Il più comune tipo di crisi in questo gruppo di pazienti sono stati le crisi parziali complesse (72%) e le crisi tonico-cloniche generalizzate (52%). Il 79% dei pazienti sono diventati *seizure free* o con una riduzione >95% nella frequenza delle crisi e circa il 92% dei pazienti ha avuto una riduzione sempre delle crisi >50%, mentre solo 3 pazienti (7.7%) sono stati considerati *non-responders*. Venti pazienti (31%) hanno riportato lievi eventi avversi (ADR) relati alla dose. Gli autori non hanno comparato l'efficacia e la tollerabilità dei differenti AED utilizzati per il numero esiguo di pazienti, ma hanno concluso che in pazienti con demenza gli AED controllano le crisi. Considerando che molti di questi pazienti erano in trattamento con PHT (38.5%) è stato concluso come questo farmaco fosse efficace e ben tollerato. Comunque ciò non è stato confermato in uno studio successivo che ha retrospettivamente valutato gli outcome di 17 pazienti con sindrome di Down ed AD trattati con PHT per le crisi epilettiche. Hanno riscontrato un inaspettato declino cognitivo ed un alto tasso di ADR (sonnolenza, *dizziness*, atassia ed altri). Entrambi gli effetti negativi sono scomparsi dopo l'interruzione del PHT. Nonostante la neuropatologia della sindrome di Down associata con AD è considerata sovrapponibile con l'AD sporadica, non è possibile affermare con certezza che non vi siano differenze rispetto ai pazienti solamente con crisi epilettiche ed AD e per lo stesso motivo, non essendo stata effettuata una sottoanalisi tra i vari tipi di demenza, **non è possibile affermare che l'efficacia significativa del PHT sia relata ad una forma di demenza rispetto ad un'altra.**

Riguardo il VPA, vi sono delle prove indirette che suggeriscono che non dovrebbe essere utilizzato come prima linea nei pazienti con AD. Infatti, sebbene vi siano delle evidenze sperimentali che il VPA possa avere delle proprietà neuroprotettive, alcuni studi nell'uomo suggeriscono che il VPA possa incrementare il declino cognitivo e l'atrofia cerebrale. In particolare, due studi con 313 pazienti con AD lieve e moderata (MMSE: 12-20), trattati con VPA come stabilizzante dell'umore, erano reclutati in un trial randomizzato e controllato con placebo di 24 mesi per valutare l'evoluzione del declino cognitivo e delle problematiche comportamentali. Considerando le performance cognitive, gli autori hanno riportato una differenza significativa tra pazienti trattati con VPA ed il gruppo placebo nello score MMSE dopo 6 (-2.4 per gruppo VPA e -1.04 per il gruppo placebo) e 12 mesi (-3.9 VPA e -2.0 placebo), con queste differenze non più presenti dopo 18 e 24 mesi. Il VPA non ha dimostrato effetti significativi sui problemi comportamentali ed è risultato ben tollerato. È stata inoltre evidenziata una correlazione positiva tra MMSE score e volume cerebrale così come concentrazioni sieriche di VPA e volume cerebrale, gli autori hanno concluso che il trattamento con VPA sia associato ad un'aumentata perdita di volume cerebrale e declino cognitivo in pazienti con AD.

Vale la pena notare che non sono stati condotti studi su altri AED classici nell'AD/epilessia. Sorprendentemente, anche per i nuovi AED non sono stati eseguiti così tanti studi. In uno studio è stato somministrato levetiracetam (LEV) a 25 pazienti con AD grave con epilessia focale iniziale ed almeno due crisi epilettiche nei tre mesi precedenti. Diciotto pazienti (72%) sono risultati *seizure free* ad un anno con dosaggi di LEV fino a 1500 mg/die (in 11 di essi con solo 1000 mg/die), mentre solo 2 pazienti erano *non-responder*, nonostante un'ulteriore aumento di dose a 2000 mg/die. Quattro pazienti (16%) si sono ritirati a causa di ADR (sonnolenza, disturbi motori, confusione, agitazione psicomotoria). Gli autori hanno concluso che il LEV è efficace e ben tollerato a basse dosi (1000-1500 mg/die) in pazienti con AD avanzata e recente insorgenza di epilessia. In uno studio prospettico più recente, in aperto, 24 pazienti con declino cognitivo (AD, demenza vascolare e deterioramento cognitivo lieve) e crisi sono stati trattati con LEV per 12 settimane. Il 68% dei sedici pazienti che hanno completato il trial erano *seizure free*, mentre quelli rimanenti hanno una sola crisi durante lo studio. La più comune ADR riportata è stata l'astenia (20.8% dei pazienti). Gli autori hanno riportato, alla fine del trattamento, un miglioramento degli score MMSE e ADAS-Cog con una media di 2.2 punti e 4.3 punti rispettivamente. Anche questi autori hanno concluso che il LEV è una buona opzione terapeutica per il trattamento dell'epilessia nei pazienti con deterioramento cognitivo

Altri autori hanno studiato l'efficacia e la tollerabilità di LEV, PB e LTG in 95 pazienti con AD e epilessia focale in uno studio prospettico, randomizzato, a singolo cieco e caso-controllo. Hanno trattato 28 pazienti con LEV, 28 con PB e 29 con LTG per 12 mesi. Dopo questo periodo, il tasso di risposta è stato del 71% per il gruppo LEV, del 64% per il gruppo PB e del 59% per il gruppo LTG. Anche se il tasso di risposta era più alto nel gruppo LEV, le differenze non erano statisticamente significative. Per quanto riguarda la tollerabilità, solo il 17% dei pazienti trattati con LEV ha riferito ADR lievi e transitori (sonnolenza, astenia, cefalea e vertigini). La percentuale di ADR aumentava al 28% nel gruppo di pazienti che assumevano LTG ed al 43% in pazienti trattati con PB. In quest'ultimo gruppo, le ADR (sonnolenza, astenia, sedazione) sono stati considerati spesso moderati o gravi e hanno portato al ritiro dallo studio di 4 pazienti. Sebbene il profilo di tollerabilità di LEV e LTG sembra essere migliore del PB, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i tre farmaci. Gli autori hanno comunque concluso che il LEV era la scelta migliore per il trattamento delle crisi nei pazienti con AD, dal momento che questo farmaco combina un'alta efficacia con un buon profilo di tollerabilità ed un buon effetto sulle prestazioni cognitive.

Nei prossimi anni si dovrà trovare la risposta a molti quesiti per poter trattare nel miglior modo possibile i pazienti con AD ed epilessia. In primo luogo, dovrebbero essere eseguiti studi prospettici in grandi coorti di pazienti con AD per chiarire in dettaglio l'incidenza e la prevalenza dell'epilessia. Tali studi dovrebbero includere questionari dettagliati e convalidati (somministrati a *caregiver* e pazienti) progettati *ad hoc* per rilevare l'epilessia (comprese le crisi non tonico-cloniche), effettuare EEG standard, per identificare le scariche epilettiformi inter-ictali, che a volte sono estremamente utili per confermare la diagnosi di epilessia, così come per la diagnosi differenziale con altre cause di perdita di conoscenza.

Gli studi eseguiti fino ad oggi, mancando di un simile approccio, è probabile che causino una sottostima dell'epilessia nell'AD. In secondo luogo, studi prospettici randomizzati in doppio cieco che esplorano il ruolo dei diversi AED (in particolare quelli più recenti) nei pazienti con AD affetti da epilessia dovrebbero essere pianificati ed eseguiti nei prossimi anni, per chiarire in dettaglio l'efficacia ed il profilo di sicurezza di questi farmaci in questa popolazione di pazienti; questi studi dovrebbero includere inoltre, la valutazione di indicatori di sicurezza surrogati come test neuropsicologici e, se possibile, la volumetria cerebrale. Terzo, il ruolo potenziale dell'attività precoce inter-ictale/ictale sulla velocità e sul livello cognitivo dovrebbe essere ulteriormente esplorata. Se l'ipotesi di un potenziale ruolo concomitante di scariche epilettiformi inter-ictali all'EEG nella progressione della malattia fosse confermata, l'effetto di qualsiasi potenziale farmaco anti-demenza sulle crisi in questa popolazione potrebbe essere considerato un marker surrogato. Quindi, varrebbe la pena quantificare l'attività subclinica e monitorare meglio le crisi durante le prove con nuovi potenziali farmaci anti-demenza e utilizzare anche questi parametri per monitorare la loro potenziale efficacia.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687685>

Malattia di Alzheimer ed epilessia a esordio tardivo di origine sconosciuta: due facce di patologia beta-amiloide

Costa C, Romoli M, Liguori C, Farotti L, Eusebi P, Bedetti C, Siliquini S, Cesarini EN, Romigi A, Mercuri NB, Parnetti L, Calabresi P. *Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology Neurobiol of Aging* 2019

Sebbene le alterazioni metaboliche della β -amiloide abbiano un ruolo nell'epilessia, poco si sa sulla relazione tra la β -amiloide e la progressione verso la malattia di Alzheimer (AD) tra i pazienti con epilessia a insorgenza tardiva di origine sconosciuta. Questo studio multicentrico, osservazionale e prospettico ha arruolato 40 pazienti adulti consecutivi diagnosticati come epilessia a esordio tardivo di origine sconosciuta e li ha confrontati con 43 controlli sani. Tutti i pazienti hanno completato test neuropsicologici, valutazione dei biomarcatori liquorali di AD ($A\beta$ 1-42, tau totale e tau fosforilata) e follow-up per una media di 3 anni per verificare la comparsa di un declino cognitivo. Nonostante l'età e le prestazioni cognitive basali fossero simili ai controlli sani, i pazienti con epilessia mostravano una prevalenza significativa di livelli liquorali patologici di $A\beta$ 1-42 (<500 pg / ml, 37.5%), il 7.5% presentava un pattern liquorale simile alla AD. Inoltre, il 17.5% dei pazienti con epilessia ha sviluppato demenza ai follow-up successivi, rispetto a nessuno dei controlli sani ($p < 0.005$). I pazienti epilettici con $A\beta$ 1-42 liquorale patologica avevano una RR (*risk ratio*) di 3.4 (IC 0.665-17.73) per progressione verso la demenza AD al follow-up.

Pertanto i pazienti con epilessia tardiva di origine sconosciuta sembrano presentare non solo un'alta prevalenza di $A\beta$ 1-42 liquorale patologica ma anche una più probabile progressione verso la demenza di Alzheimer rispetto ai controlli sani e pertanto dovrebbe essere monitorati per possibile evoluzione verso declino cognitivo.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30317034>

Attività epilettica nella patologia di Alzheimer: cause e rilevanza clinica

Vossell KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. *Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. Lancet Neurol.* 2017

L'attività epilettica è frequentemente associata alla malattia di Alzheimer (AD) e questa associazione ha implicazioni terapeutiche in quanto l'attività epilettica può verificarsi nelle fasi iniziali della malattia e potrebbe contribuire alla patogenesi. Nella pratica clinica, possono verificarsi crisi epilettiche in pazienti con AD non riconosciute perché si presentano solitamente come crisi non motorie e possono sovrapporsi ad altri sintomi della patologia. Nei pazienti AD, le crisi possono accelerare il declino cognitivo, evidenziando la rilevanza clinica del loro riconoscimento precoce e

del trattamento. Alcune evidenze indicano che l'attività epilettiforme subclinica in pazienti con AD, rilevata da un esteso monitoraggio neurofisiologico, può anche portare ad un declino cognitivo accelerato.

Il peggioramento transitorio dei sintomi cognitivi è frequente nei pazienti con AD, a volte aumentando la possibilità di crisi ed i caregiver riferiscono che il paziente appare più confuso in alcuni giorni che in altri. Questi cambiamenti richiedono attenzione, poiché nuove evidenze indicano che le crisi e l'ipereccitabilità possono verificarsi nelle prime fasi di AD e contribuire al declino cognitivo. Sono disponibili opzioni di trattamento con farmaci antiepilettici (AED), ma le decisioni in merito alla terapia delle crisi ed alla scelta dell'AED per un individuo con AD può essere difficile. Ancor più difficile è la decisione se trattare l'attività epilettiforme subclinica.

L'aumento della prevalenza di crisi in pazienti con AD, in relazione a popolazioni più anziane senza demenza, è stato notato sin dalle prime descrizioni di *Alois Alzheimer*. Gli studi iniziali si sono concentrati su pazienti con AD avanzata, molti dei quali vivevano in istituti. Tuttavia, nei modelli di topi transgenici con l'Alzheimer, possono verificarsi crisi epilettiche e attività epilettiformi prima della deposizione della placca β amiloide. Questa nuova evidenza ha portato i ricercatori ed i medici a prestare maggiore attenzione alle crisi che si verificano nelle prime fasi della demenza. ***Studi epidemiologici hanno dimostrato che le crisi non provocate si verificano nel 10-22% dei pazienti con AD, ma sono stati riscontrati tassi anche del 64% in coorti strettamente monitorate attraverso tutte le fasi della patologia.*** Il mioclono, che generalmente è considerato causa dell'ipereccitabilità corticale, è comune nei pazienti con AD, con una prevalenza del 7-10% ed un rischio cumulativo fino all'80% negli stadi finali della malattia. Nelle presentazioni atipiche della AD con un maggior coinvolgimento neocorticale, i tassi di mioclono potrebbero essere più alti.

Per motivi non chiari, convulsioni e mioclonie sembrano verificarsi più frequentemente nei pazienti con AD più giovani. In uno studio su 198 pazienti con AD ad esordio precoce, prima dei 65 anni, sono state segnalate crisi nel 45 % e mioclonie nel 36% dei pazienti; la presenza di mioclonie stesse ha aumentato il rischio di crisi di 7.7 volte.

Una spiegazione di ciò potrebbe essere fornita dai loro fattori di rischio unici, come l'espressione alterata dei geni che regolano l'attività delle reti neurali, rispetto ai pazienti più anziani con AD. In alternativa, le convulsioni potrebbero accelerare l'inizio del declino cognitivo e quindi associarsi con la precedente presentazione della AD. L'associazione inversa tra rischio convulsivo ed età nella AD contrasta con l'aumento associato all'età delle crisi nella popolazione generale, che è probabilmente secondaria rispetto alla malattia vascolare e ad altre patologie. I geni legati all'Alzheimer sono stati implicati in attività di rete aberranti; ad esempio, gli individui con la sindrome di Down, a causa di una copia aggiuntiva del cromosoma 21 che contiene il gene APP, spesso sviluppano l'AD tra i 40 ei 60 anni. In una valutazione prospettica di 8 anni, 41 (84%) su 49 pazienti con sindrome di Down ed AD hanno sviluppato crisi epilettiche. Nelle persone che portano mutazioni APP, PSEN1 o PSEN2 legate al morbo di Alzheimer autosomico dominante, anche il rischio di crisi convulsive e mioclonie è elevato, con una percentuale di crisi stimata del 28% (range 15-67, più alta nei portatori di duplicazioni di APP) e tassi di mioclonie del 27% (range 9-31, più alto nei portatori di mutazione PSEN1). In uno studio caso-controllo su dieci pazienti con AD avanzata che vivevano in istituti, quelli con crisi di nuova insorgenza hanno avuto un declino più rapido, di oltre 12 mesi rispetto ai controlli senza crisi, nei punteggi di valutazione linguistica. ***Inoltre, crisi convulsive e mioclonie sono state associate a ridotta sopravvivenza in pazienti con AD.***

La comune comorbidità delle crisi epilettiche e dell'AD solleva interrogativi sulla sua causa e sulle sue conseguenze. L'epilessia di vecchia data aumenta il rischio di sviluppare AD od i cambiamenti patologici nel cervello dei pazienti con AD preparano il terreno per l'inizio delle crisi? Vari studi osservazionali suggerirebbero che entrambi i meccanismi siano possibili, sebbene il secondo scenario sia più probabile. Nei risultati degli studi sull'epilessia, 19 pazienti con disturbi convulsivi di vecchia data presentavano un lieve aumento del rischio di sviluppare demenza, ma questo risultato non era significativo se le crisi non iniziavano entro 10 anni dalla diagnosi di Alzheimer.

Negli studi che hanno seguito i partecipanti prima di una diagnosi di demenza, i risultati suggeriscono che, in alcuni casi, le crisi possono essere prognostiche dell'AD o iniziare contemporaneamente all'insorgere del declino cognitivo. Le crisi che precedono l'insorgenza del declino cognitivo potrebbero riflettere il potenziale epilettogeno dell'amiloide β , che inizia ad accumularsi più di 10 anni prima dei segni clinici di demenza. Nei pazienti con AD, le crisi parziali complesse non motorie sono il sottotipo di crisi predominante ed alcuni sintomi di queste crisi possono sovrapporsi alle caratteristiche cognitive della malattia ma potrebbero essere identificati come eventi epilettici per la loro natura ricorrente e stereotipata e supportata dall'attività epilettiforme all'EEG. Questi episodi possono includere *déjà-vu* o *jamais-vu*, arresto del linguaggio, assenze ed emozioni inspiegabili (ad esempio, euforia o paura) o fenomeni sensoriali (ad esempio, gusto metallico o sensazione ascendente epigastrica). Molte di queste presentazioni sono tipiche delle crisi focali dell'ippocampo. Le crisi possono indurre tachicardia, bradicardia o persino asistolia che richiedono l'impianto di *pacemaker*, probabilmente a causa del coinvolgimento di regioni corticali insulari che influenzano il sistema simpatico e parasimpatico cardiaco attraverso l'amigdala e l'ipotalamo

L'epilessia del lobo temporale (TLE) e la AD condividono diverse caratteristiche patologiche e di *neuroimaging*. In una serie di 101 pazienti (di età compresa tra 30 e 61 anni) con TLE e senza demenza sottoposti a lobectomia temporale, i

campioni cerebrali di dieci pazienti presentavano placche di β amiloide. I reperti patologici di questa coorte sono stati confrontati con tessuto del lobo temporale ottenuto da autopsie su 406 pazienti di controllo senza storia di demenza od epilessia (età compresa tra 30 e 92 anni). Sebbene la presenza di placche fosse correlata positivamente con l'età, l'incidenza delle placche era maggiore nei pazienti con TLE rispetto ai pazienti senza epilessia. In uno studio *post-mortem*, l'epilessia cronica era associata ad un aumento dei grovigli neuro-fibrillari tau negli stadi *mid-Braak* in pazienti di età compresa tra 40 e 65 anni. Uno studio clinico-patologico eseguito su tessuto proveniente da 33 pazienti con TLE refrattaria, ha rivelato una proteina tau iperfosforilata nel 94 % di campioni asportati ed una patologia tau più estesa è stata associata ad un declino nell'apprendimento verbale e nei punteggi linguistici oltre un anno dopo la resezione del lobo temporale. Altre caratteristiche patologiche comuni all'AD e all'epilessia includono la sclerosi ippocampale e l'esaurimento della proteina *calbindin-D28K* legante il calcio nel giro dentato.

I modelli animali della AD tipicamente presentano una sovra-espressione della proteina precursore dell'amiloide umana (APP), della presenilina 1 (PS1) od entrambi ed esprimono mutazioni genetiche che sono legate alla malattia di Alzheimer familiare. Analogamente agli esseri umani, i modelli di topo transgenici della AD possono presentare una varietà di tipi di crisi; la maggior parte delle crisi in questi modelli murini hanno manifestazioni motorie minime o assenti ad eccezione dei topi che sovra esprimono APP e PS1, che invece presentano frequenti convulsioni motorie. L'evidenza di questi modelli suggerisce che l'epilettogenesi nell'AD si manifesta attraverso meccanismi che, per molti aspetti, sono distinti da quelli derivati dai modelli di epilessia; il trigger di molti di questi sembra essere dovuto a specie oligomeriche di β amiloide. Questa ipotesi è supportata dall'elevata prevalenza di crisi in pazienti con AD familiare; tuttavia, il contributo relativo di β -amiloide, APP ed altri metaboliti di APP alla rete di ipereccitabilità non è del tutto chiaro. La proteina tau pare avere un ruolo nell'epilettogenesi nell'AD, infatti le concentrazioni di tau endogena modulano la suscettibilità alle crisi e la quantità di tau *wild-type*, che possono variare in modo naturale o essere modificate sperimentalmente, sono correlate con l'eccitabilità neuronale e di rete in modo dipendente dalla quantità in modelli di epilessia o di AD.

Diversi fattori devono essere considerati quando si decide di trattare le crisi in pazienti con AD, tra cui età, comorbidità, interazioni farmacologiche, effetti collaterali cognitivi e non cognitivi e dose ottimale. Nei pazienti con attività epilettiforme ma senza crisi, è il clinico a decidere se le cosiddette crisi silenziose (ad esempio fluttuazioni cognitive o confusione al risveglio) possano contribuire ai sintomi cognitivi ed iniziare una terapia. ***Il trattamento empirico con gli AED non è raccomandato per i pazienti senza segni clinici o elettrografici di ipereccitabilità della rete.*** L'esatto meccanismo d'azione della maggior parte degli AED è sconosciuto e per le crisi associate all'AD, le scelte terapeutiche devono basarsi su prove di altri studi sugli anziani con o senza demenza.

Gli studi sugli AED da utilizzare nei pazienti con AD sono già stati riportati nell'articolo precedente.

Le benzodiazepine devono essere utilizzate come ultima risorsa per trattare le crisi associate all'AD. Sebbene questi farmaci siano altamente efficaci nel sopprimere le crisi e le mioclonie, possono indurre deliri e la loro interruzione improvvisa (ad esempio, quando si dimentica di assumere il farmaco) può indurre crisi da sospensione, anche in pazienti senza epilessia. Inoltre, l'uso cronico di benzodiazepine in una popolazione anziana è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare AD. Il topiramato riduce i deficit comportamentali nei modelli murini di Alzheimer, ma i suoi effetti collaterali cognitivi, come difficoltà nell'individuare le parole e la riduzione del tempo di concentrazione, li rende meno utili come trattamento per i pazienti con AD. Altri AED, come oxcarbazepina e lacosamide, vengono utilizzati con successo nella monoterapia per trattare le crisi negli anziani, ma sono disponibili dati limitati per il loro uso in pazienti con AD.

Alcuni trattamenti sintomatici per l'AD sono stati associati ad un aumentato rischio di crisi ed in particolare, l'antidepressivo bupropione ed i neurolettici tipici possono ridurre la soglia convulsiva in questi pazienti. Gli inibitori dell'acetil-colinesterasi, il cardine degli attuali trattamenti sintomatici dell'AD, probabilmente non hanno effetti sul rischio di crisi. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sul donepezil in pazienti con epilessia non ha evidenziato un'aumentata frequenza di crisi. Complessivamente, la maggior parte delle crisi associate all'AD sono sensibili alla monoterapia AED, spesso a basse dosi, e sono preferite in una popolazione anziana. Il levetiracetam a basso dosaggio (125 mg BID), sembra migliorare le prestazioni della memoria basale nei pazienti con deficit cognitivo lieve ed inoltre è efficace nel sopprimere le crisi associate all'AD. ***Perciò il trattamento con levetiracetam a basso dosaggio merita considerazione da un punto di vista cognitivo, in particolare nei pazienti con AD nei quali le crisi sono lievi od infrequenti e che non hanno precedenti di stato epilettico.*** Il levetiracetam deve essere usato con cautela nei pazienti con demenza avanzata e disturbi comportamentali, poiché può peggiorare l'agitazione.

Il trattamento con molti AED, in particolare quelli che inducono gli enzimi epatici quali carbamazepina, fenitoina e fenobarbital, è associato ad una diminuzione della densità ossea. Pertanto, l'uso a lungo termine di questi AED nei

pazienti anziani deve essere accompagnato da un esame di routine della densità minerale ossea e dell'integrazione con calcio, vitamina D od altre terapie.

Nei pazienti con AD in cui viene rilevata un'attività epilettiforme, devono essere considerati potenziali effetti acuti e cronici di tale attività sulle funzioni cognitive. Nei modelli di roditori e nei pazienti con scariche epilettiformi inter-ictali nell'ippocampo, questi eventi interrompono il recupero della memoria a breve termine. Questi risultati sono stati osservati negli esseri umani mediante l'uso di elettrodi di profondità in pazienti con crisi refrattarie. Tuttavia, tali test invasivi sono raramente eseguiti nei pazienti con AD ed gli effetti cognitivi acuti delle scariche ippocampali nella popolazione con AD non sono noti.

Oltre agli effetti acuti sulla cognizione, l'attività epilettiforme nel tempo si traduce in cambiamenti compensatori inibitori nelle reti cerebrali per prevenire la propagazione delle crisi. Sebbene tali cambiamenti possano limitare l'iperexcitabilità complessiva, possono anche avere conseguenze negative per la plasticità neuronale, in particolare nell'ippocampo. Nei modelli murini di AD, interventi che sopprimono l'attività epilettiforme ed il trattamento con alcuni AED, riduce i deficit sinaptici e cognitivi.

La soppressione dell'attività epilettiforme acutamente con gli AED non migliora la funzione cognitiva in tali modelli murini, mentre un trattamento prolungato di 3 settimane o più migliora sia la funzione sinaptica sia la cognizione. Questi dati supportano l'ipotesi che gli effetti deleteri dell'attività epilettiforme sulla cognizione nell'AD si verificano più frequentemente attraverso il rimodellamento cronico dei circuiti neuronali che non attraverso interruzioni brusche delle funzioni di rete.

Nei pazienti con AD ed epilessia, l'attività epilettiforme si trova spesso nelle regioni del cervello che sono più compromesse clinicamente. Tale attività potrebbe essere interpretata come un indicatore surrogato di una forma più aggressiva di malattia, o potrebbe rappresentare un'iperexcitabilità della rete che contribuisce in modo causale al declino cognitivo. L'evidenza di iperexcitabilità della rete neuronale nelle prime fasi di AD crea nuove opportunità terapeutiche per le strategie antiepilettiche che potrebbero integrare o migliorare gli approcci esistenti e potenzialmente modificare la progressione di malattia. **Ad oggi, non sono disponibili linee guida per il trattamento di forme clinicamente silenti di crisi epilettiche nell'AD.** Così come in altre condizioni mediche, come l'ipertensione ed il diabete, riconoscere forme pre-sintomatiche e subcliniche di malattia sembra un imperativo per la protezione contro il danno d'organo.

Oltre agli AED, è stato dimostrato che diverse terapie sopprimono l'attività aberrante di alcune reti neuronali in modelli animali di AD. Ridurre la proteina tau è una strategia che ha mostrato ampi effetti antiepilettici, sia nei modelli animali di Alzheimer che di epilessia. Oltre a queste terapie, gli approcci neuromodulatori, come la stimolazione cerebrale profonda, la stimolazione magnetica trans-cranica e la stimolazione del nervo vago, hanno dimostrato migliorare la funzione cognitiva nell'AD ed essere efficaci sulle crisi. Tali approcci offrono il vantaggio di individuare con precisione zone di iperexcitabilità e disfunzione, ma devono anche considerarsi potenziali effetti negativi di stimolazione dei circuiti coinvolti.

In conclusione, i pazienti con AD e crisi possono mostrare un declino cognitivo accelerato e potrebbero trarre beneficio da trattamenti antiepilettici; l'iperexcitabilità della rete, più in generale, offre un possibile bersaglio per il trattamento dell'AD. Il monitoraggio neurofisiologico prolungato è spesso richiesto per rilevare l'attività epilettiforme nei pazienti con Alzheimer, e l'esatta portata dell'iperattività della rete patologica nella malattia di Alzheimer è sconosciuta. Gli studi clinici che utilizzano gli AED e le relative strategie riguarderanno l'efficacia della valutazione e del trattamento di attività di rete aberranti nella malattia di Alzheimer e identificheranno i sottogruppi di pazienti con crisi epilettiche, anomalie neurofisiologiche o popolazioni più vaste che potrebbero trarre beneficio dalle strategie di stabilizzazione della rete.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327340>

Uso di farmaci antiepilettici e rischio di demenza, analisi dei registri Finlandese e dei dati assicurativi tedeschi

Taipale H, Gomm W, Broich K, Maier W, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiisonen J, Hartikainen S, Haenisch B Use of Antiepileptic Drugs and Dementia Risk—an Analysis of Finnish Health Register and German Health Insurance data J Am Geriatr Soc. 2018

I farmaci antiepilettici (AED) sono efficaci nel controllo delle crisi, ma alcuni in particolare, potenziando la neurotrasmissione inibitoria e sopprimendo l'eccitabilità neuronale, possono avere effetti negativi a livello cognitivo. Una possibile associazione tra l'uso di AED ed il rischio di demenza è stata analizzata da un solo studio precedente in letteratura. Si tratta di uno studio canadese di popolazione, basato su una coorte di 5.376 soggetti di età ≥ 65 anni che riporta un rischio maggiore di malattia di Alzheimer (AD) (OR=2.17, 95% CI=0.74–6.40) e demenza (OR=2.11, 95%

CI=1.11–4.01) con l'impiego di AED. L'effetto non è statisticamente significativo per AD, probabilmente a causa del campione limitato, ma la tendenza qualitativa individuata suggerisce ulteriori studi per valutare questa possibile associazione. Perciò è stata condotta un'analisi caso-controllo il cui obiettivo è stato quello di valutare l'associazione tra l'impiego cronico di AED e la comparsa di demenza.

L'analisi è stata effettuata su dati provenienti dai registri sanitari nazionali finlandesi e dai registri di un'assicurazione sanitaria tedesca, così da studiare una popolazione non selezionata, proveniente da un contesto di *real life*. Ciascuno dei pazienti inclusi nello studio (70.718 finlandesi con AD e dei 20.325 tedeschi con qualsiasi forma di demenza) è stato abbinato a 4 controlli senza demenza, sulla base di caratteristiche come età e sesso (282.858 controlli finlandesi e 81.300 controlli tedeschi).

Bisogna considerare che la demenza si associa a disturbi dell'umore e del comportamento che possono essere trattati con alcuni AED, e che l'epilessia può essere un sintomo precoce di demenza: per tali motivi, l'analisi epidemiologica potrebbe essere alterata. Per far fronte al *bias protopatico* (per cui un farmaco viene prescritto per la manifestazione precoce di una malattia che non è stata ancora diagnosticata) e sulla base delle recenti evidenze, è stato introdotto un periodo di latenza di 2 anni, portato fino a 5, tra la prima prescrizione di AED e la diagnosi di demenza. L'analisi è stata inoltre corretta per potenziali fattori confondenti: politerapia, *stroke*, depressione, malattie cardiovascolari, diabete ed epilessia.

Gli AED utilizzati da casi e controlli sono stati classificati, sulla base di valutazioni precedenti dagli autori, in AED con noti effetti avversi cognitivi (CAE), (fenobarbital, primidone, barbesaclone, fenitoina, etosuccimide, clonazepam, carbamazepina, acido valproico, topiramato, zonisamide) o senza CAE noti (oxcarbazepina, vigabatrin, tiagabina, lamotrigina, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, lacosamide). È stata effettuata una distinzione sulla base dell'assunzione della terapia antiepilettica, se regolare od occasionale, ed è stata indagata una potenziale relazione dose-dipendente, classificando casi e controlli in categorie di esposizione utilizzando un indice dose-tempo. Dall'analisi è risultato che sia l'assunzione occasionale che quella regolare di AED era più frequente nei soggetti con demenza rispetto ai controlli (assunzione occasionale 7.3% vs 5.2% nei dati tedeschi, 7.6% vs 6.6% nei dati finlandesi; assunzione regolare 2.7% vs 1.5% nei dati tedeschi, 4.4% vs 4.1% nei dati finlandesi). L'assunzione regolare era associata ad un rischio significativamente maggiore di comparsa di demenza (OR corretto=1.28, 95% CI=1.14–1.44; $p<0.001$) e di AD (OR corretto=1.15, 95% CI=1.09–1.22; $p<0.001$) rispetto alla non assunzione.

La politerapia e le comorbidità pare abbiano aumentato il rischio di demenza ed AD. È stato anche identificato un trend di aumento del rischio di demenza con l'esposizione a dosi maggiori di AED con CAE, per basse dosi (OR=0.93, 95% CI=0.55–1.57), medie (OR=1.65, 95% CI=1.31–2.08), ed alte (OR=1.68, 95% CI=1.36–2.08). **Comparando AED con e senza CAE noti, si osservava un rischio di demenza significativamente più alto con i farmaci con CAE noti, sia per l'assunzione regolare (OR=1.59, 95% CI=1.36–1.86) che per quella occasionale (OR=1.20, 95% CI=1.07–1.34).** Anche il rischio di AD era significativamente più alto con l'impiego di AED con CAE noti, sia per l'assunzione regolare (OR=1.19, 95% CI=1.11–1.27) che per quella occasionale (OR=1.16, 95% CI=1.09–1.24). **L'effetto maggiore sul rischio di demenza e AD è stato osservato per l'uso regolare di acido valproico (Finlandia: OR=1.52, 95% CI=1.33–1.73; Germania: OR=2.01, 95% CI=1.42–2.84) e per l'uso regolare di clonazepam (Finlandia: OR=1.21, 95% CI=1.10–1.34; Germania: OR=2.02, 95% CI=1.21–3.39).** L'effetto dell'impiego regolare di AED con CAE era più pronunciato nei dati tedeschi che in quelli finlandesi, differenza che potrebbe in parte essere correlata alle popolazioni differenti (ogni tipo di demenza vs solo AD) e al fatto che la dose giornaliera media di AED con CAE era più alta del 50% nei dati tedeschi. Nei dati finlandesi, l'uso regolare di basse dosi di AED senza CAE era associato all'AD. Questa è stata l'unica associazione evidenziata per gli AED senza CAE ma potrebbero esserci altri effetti cognitivi sconosciuti associati all'impiego a lungo termine di AED. Per le analisi di sensibilità l'intervallo di tempo tra la prima prescrizione di AED e la data di prima diagnosi valida è stato variato da 2 a 5 anni: non sono state trovate differenze significative negli intervalli di tempo per l'associazione tra uso regolare e occasionale di AED con CAE ed il rischio di comparsa di demenza o AD.

I limiti dello studio evidenziati dagli autori sono correlati alla natura dei dati. Nei dati tedeschi non è possibile distinguere le diverse eziologie di demenza, c'è una considerevole quantità di diagnosi insieme e non specificate. In entrambi i dataset, non sono disponibili informazioni sulla severità della demenza e l'indicazione per cui viene utilizzato l'AED. **Sebbene l'analisi dei dati sia stata corretta per potenziali fattori confondenti, non è possibile escluderli completamente. Concludendo, gli AED, specialmente quelli associati a CAE noti, possono contribuire alla comparsa di demenza ed AD negli anziani. Per confermare se l'associazione tra l'uso di AED e il rischio di demenza sia causale, servono ampi studi clinici prospettici.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566430>

Nessuna prova di relazione causale tra trattamento con farmaci antiepilettici ed incidenza di demenza

Helmstaedter C, Beghi E, Elger CE, Kälviäinen R, Malmgren K, May TW, Perucca E, Trinka E, Witt JA

No proof of a causal relationship between antiepileptic drug treatment and incidence of dementia. Comment on: Use of antiepileptic drugs and dementia risk—An analysis of Finnish health register and German health insurance data Epilepsia. 2018

Lo studio di Taipale e colleghi è stato molto pubblicizzato dai media e dalla stampa, che hanno riportato la notizia allarmante che i farmaci antiepilettici (AED) aumentino il rischio di malattia di Alzheimer (AD) e demenza.

Sebbene gli autori evidenzino di aver descritto un'associazione, i risultati sono stati interpretati come conclusivi e indicativi di una relazione causa-effetto. L'interpretazione errata di una relazione causale tra AED e demenza potrebbe avere conseguenze molto pericolose, poiché potrebbe ridurre la prescrizione di farmaci necessari e l'aderenza al trattamento, oltre che causare l'interruzione improvvisa degli AED, evento che può determinare la comparsa di crisi, stato epilettico o SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*).

Vista la pericolosità dell'interpretazione errata dei risultati, è necessario analizzare i potenziali difetti presenti nello studio di Taipale: ci sono delle importanti debolezze metodologiche ed è probabile che i risultati siano invalidati dall'influenza di fattori confondenti maggiori.

Taipale e colleghi hanno pubblicato diversi studi sui possibili fattori associati al rischio di AD che hanno il problema principale nella loro mancanza di contesto. Questo è il primo problema anche di questo studio: non vi è ragione di indagare la relazione tra uso di AED e demenza o AD, senza un'ipotesi implicita di relazione causale, e di questa relazione causale ad oggi non ci sono evidenze.

Lo studio canadese riportato come unico precedente nell'indagine di un'associazione tra AED e demenza presentava importanti limiti. Si tratta di uno studio osservazionale basato su una coorte di 5.376 soggetti di età ≥ 65 anni che riportava un rischio maggiore di AD (OR=2.17, 95% CI=0.74–6.40) e demenza (OR=2.11, 95% CI=1.11–4.01) con l'impiego di AED. I principali limiti di questo studio erano: la diagnosi di demenza basata su un criterio debole (stare al di sotto di un *cut-off* in un test di screening cognitivo), l'esposizione agli AED auto-riportata, la dimensione del campione relativamente piccola e la perdita della significatività dell'associazione quando venivano considerate le patologie sottostanti, cioè quando venivano esclusi pazienti con trauma cranico o *stroke*.

Il secondo problema dello studio di Taipale e colleghi riguarda **l'affidabilità della diagnosi di demenza nei dataset tedeschi e finlandesi**. Spesso la demenza negli anziani viene semplicisticamente stabilita sulla base del fallimento di un test psicometrico di screening, ma **è molto probabile che gli AED ed altre terapie concomitanti con farmaci attivi sul SNC, in relazione alla dose ed al farmaco specifico, alterino gli stessi domini cognitivi che vengono esplorati per la diagnosi di demenza**. Dal momento che gli anziani presentano alterazioni del SNC correlate all'età e hanno una riserva cognitiva ridotta, alcuni effetti possono essere più evidenti, e non sorprende che gli AED associati in questo studio ad un aumentato rischio di demenza siano quelli che probabilmente esercitano effetti avversi a livello cognitivo.

Il terzo problema da affrontare è relativo alle comorbidità. Lo studio non ha considerato i tipi, la gravità e la durata delle comorbidità. Non è chiaro quali malattie oltre all'epilessia abbiano richiesto il trattamento con AED nella loro popolazione e in che misura queste malattie possano da sole alterare le funzioni cognitive. Molti pazienti con epilessia, a causa delle crisi o delle patologie sottostanti, potrebbero totalizzare punteggi bassi nei test psicometrici, ma non c'è evidenza che il declino cognitivo compaia come risultato delle crisi o del trattamento delle stesse. Se c'è un progressivo declino cognitivo, dovrebbe esserci una patologia sottostante a causarlo. In questi casi la diagnosi differenziale è impegnativa e le diagnosi errate di demenza possono verificarsi facilmente.

Ulteriore osservazione deve essere fatta sul criterio temporale inserito nello studio: **l'arco temporale tra l'esposizione agli AED e la diagnosi di demenza è troppo breve per escludere la possibilità che gli AED siano stati prescritti per trattare i sintomi precoci della demenza**. Inoltre, i dataset presentano delle differenze che non sono state commentate dagli autori, come il fatto che la grande maggioranza dei pazienti trattati con AED nei dataset finlandesi non avesse epilessia, mentre nel dataset tedesco solo il 2.7% dei pazienti con demenza fosse in trattamento regolare con AED. Altra considerazione è che questo era uno studio caso-controllo che ha riportato solo gli *odd ratio*. Questi ultimi spesso sono interpretati erroneamente come rischi relativi, ma rispetto a questi ultimi, tendono a fare delle sovrastime. La forza dell'associazione riportata era bassa e raggiungeva la significatività statistica solo per la grande numerosità del campione.

Infine, dovrebbe anche essere enfatizzato che gli AED possono esercitare non solo effetti negativi, ma anche positivi a livello cognitivo e sul comportamento, e che alcuni di questi farmaci in modelli sperimentali possono avere effetti neuro protettivi e sono oggetto di studio come potenziale opzione terapeutica nelle malattie neurodegenerative.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29806877>

Commento sull'articolo: Uso degli antiepilettici e rischio di demenza

Sarkis RA, Meador KJ Comment on: use of antiepileptic drugs and dementia risk. *Jags, letters to the editor*

L'articolo di Taipale e colleghi "Use of antiepileptic drugs and dementia risk—An analysis of Finnish health register and German health insurance data" ha suscitato molto interesse nella comunità scientifica. Gli autori hanno condotto un'analisi caso-controllo corretta per fattori confondenti dalla quale è emerso che i farmaci antiepilettici (AED) con effetti avversi cognitivi (CAE) potrebbero contribuire all'incidenza di demenza. Una potenziale relazione tra AED e demenza è di interesse per tutti i clinici, ma dovrebbero essere considerati i numerosi fattori che influenzano l'analisi di questa relazione, al fine di inserirla in un contesto.

Il primo fattore da considerare è relativo alla classificazione degli AED in quelli con e senza CAE. Questa classificazione è problematica dato che i CAE hanno uno spettro di variabilità e sono spesso dose-dipendenti. L'analisi di Taipale e colleghi ha raggruppato in maniera disordinata diversi farmaci in queste categorie, inserendo ad esempio tra gli AED senza CAE pregabalin ed oxcarbazepina, che soprattutto ad alte dosi hanno riportato in diversi studi effetti simili a quelli di AED inseriti nel gruppo con CAE. **Inoltre, dal momento che i CAE degli AED sono dose-dipendenti, ci si aspetterebbe effetti dose-dipendenti sul rischio di demenza se i meccanismi dei CAE fossero alla base del rischio, ma questo non è stato evidenziato. Inoltre la diversità di meccanismi d'azione fra i vari AED difficilmente supporta una comune tossicità.**

Un secondo fattore riguarda la durata dell'intervallo temporale introdotto per evitare il *bias protopatico* (almeno due anni prima della diagnosi di demenza, variato fino a 5 anni) che potrebbe non essere sufficiente, poiché sintomi neuropsichiatrici prodromici come ansia, agitazione, disturbi del sonno, potrebbero precedere la demenza di più di 5 anni. Ci sono anche diverse discrepanze tra i due dataset, in particolare nella prevalenza della depressione (23.9% nella coorte tedesca vs 4.1% nella coorte finlandese) e nella prevalenza complessiva dell'epilessia. Quest'ultima era piuttosto limitata (1.6–2.6%), indicando che questi farmaci venivano impiegati nella maggior parte dei casi per trattare disturbi diversi dall'epilessia.

Inoltre, **le diagnosi di demenza ed i sottotipi erano differenti nelle coorti** (ogni forma di demenza nella coorte tedesca, malattia di Alzheimer nella coorte finlandese), rendendo difficili le analisi del meccanismo dell'AED sulla fisiopatologia della demenza ed impedendo ogni correlazione con modelli animali. Infine, non ci sono modelli animali che mostrino che gli AED favoriscano la neuro-degenerazione; gli studi caso-controllo potrebbero mostrare un'associazione ma non forniscono una risposta definitiva in merito ad un possibile contributo degli AED e saranno necessari più studi per rispondere a ciò.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094829>

Replica al commento sull'uso dei farmaci antiepilettici ed il rischio di demenza

Taipale H, Gomm W, Broich K, Maier W, Tolppanen AM, Hartikainen S, Haenisch B. Reply to: use of antiepileptic drugs and dementia risk—an analysis of Finnish health register and German health insurance Data. *Jags, letters to the editor*

La prima preoccupazione mossa da Helmstaedter e colleghi è che la stampa abbia interpretato erroneamente i risultati dell'analisi come relazione causale tra farmaci antiepilettici (AED) e demenza, interpretazione che prescinde dalla volontà degli autori. Un'altra preoccupazione, sollevata anche da Sarkis e Meador, riguarda la durata dell'intervallo temporale tra l'esposizione agli AED e la diagnosi di demenza, che potrebbe non essere sufficiente. È stato incluso un periodo di latenza di 2 anni sulla base di evidenze precedenti ed è stata condotta un'analisi di sensibilità, variando il periodo di latenza fino a 5 anni, senza osservare differenze significative nei risultati. Helmstaedter e colleghi affermano inoltre che non vi è alcuna ragione scientifica di indagare la relazione tra AED e demenza: gli autori in risposta sostengono di fare riferimento a diverse pubblicazioni che hanno riportato come gli AED possano influenzare negativamente le funzioni cognitive aumentando la neurotrasmissione inibitoria e sopprimendo l'eccitabilità neuronale e che alcuni AED sono stati associati con effetti avversi cognitivi (CAE).

Un altro problema che Helmstaedter e colleghi hanno sollevato è il rischio di una possibile diagnosi errata delle malattie nei database sanitari, scongiurato secondo gli autori, dalla presenza di criteri diagnostici stabiliti con attenzione per entrambi i dataset.

Un'altra osservazione riguarda la presentazione di risultati espressi con *odd ratio* che possono essere erroneamente interpretati come rischi relativi e la significatività statistica basata dovuta solo alle grandi dimensioni del campione. Tuttavia i risultati degli studi caso-controllo sono *odd ratio* e le grandi dimensioni del campione da sole non producono associazioni che non esistano altrimenti e non portano a sovrastimare l'associazione.

Un'ulteriore problematica osservata fa riferimento alla classificazione di AED con e senza CAE: è vero che la classificazione è in generale difficile perché i CAE possono essere dose-dipendenti e i risultati diversi in vari studi potrebbero essere spiegati dall'utilizzo di metodi di comparazione non omogenei.

L'ultima questione sollevata da Sarkis e Meador riguarda le comorbidità. Le diverse prevalenze di comorbidità nei dati finlandesi e tedeschi sono per lo più dovute a differenze nazionali nella codifica della malattia e nei dati sanitari, ma gli effetti delle comorbidità sulla demenza sono paragonabili, tenendo conto dei diversi *outcome* demenza (dataset tedesco) e malattia di Alzheimer (dataset finlandese). È vero che nello studio molti dei farmaci esaminati possono essere stati utilizzati per indicazioni diverse dall'epilessia e che il fattore confondente per indicazione non può essere eliminato completamente da questo studio, né da qualsiasi altro studio osservazionale.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30094822>

Conclusioni

Le evidenze più recenti provenienti dai modelli animali e dalle osservazioni cliniche sembrano confermare una possibile relazione bidirezionale tra epilessia e malattia di Alzheimer. In particolare le alterazioni del metabolismo della β amiloide e il meccanismo tau-mediato sembrano associarsi alla comparsa di network aberranti "epilettiformi" che nel modello animale precedono i meccanismi neurodegenerativi e che sembrano trovare conferma nei recenti lavori che collegano forme di epilessia ad esordio tardivo di origine sconosciuta allo sviluppo negli anni successivi di deficit cognitivi su base neurodegenerativa. Allo stato, sebbene alcune evidenze sperimentali, sostengano un ruolo neuroprotettivo del levetiracetam, non ci sono conferme "in vivo" per gli attuali farmaci antiepilettici.

Da ultimo, nonostante il recente lavoro di *Taipale* e colleghi abbia ipotizzato una possibile relazione causale tra farmaci antiepilettici e demenza, appare assai improbabile che i farmaci antiepilettici possano predisporre allo sviluppo di demenze, considerando che il contesto scientifico e la plausibilità biologica dell'ipotesi sono inconsistenti e che le conclusioni potrebbero incorrere in un *bias* protopatico, che si verifica quando l'inizio di un farmaco avviene in risposta a un sintomo di una malattia non ancora diagnosticata.

La Commissione Farmaco

Alfonso Iudice

Emilio Russo

Angela La Neve

Ettore Beghi

Giuseppe Capovilla

Carlo di Bonaventura

Filippo Sean Giorgi

Salvatore Grosso

Andrea Romigi

Luigi Maria Specchio

Gaetano Zaccara

Con l'aiuto della Dr.ssa Roberta Roberti e del Dr. Luigi Iannone, Specializzandi in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Catanzaro.