

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DI RIFERIMENTO DELLE AZIENDE SANITARIE DELLA PROVINCIA DI PARMA

“LO STATO DI MALE EPILETTICO NELL’ADULTO”

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
DI RIFERIMENTO DELLE AZIENDE SANITARIE
DELLA PROVINCIA DI PARMA**

“LO STATO DI MALE EPILETTICO NELL’ADULTO”

DESCRIZIONE DEL DOCUMENTO

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

Bartolini Yerma	Medico-in Formazione Specialistica S.C. Neurologia AOU - PR
Bombaci Nadia	Coordinatore Sanitario Tecnico Neurofisiopatologia S.C. Neurologia AOU - PR
Campana Valentina	Dirigente Medico S.C. Pronto Soccorso e Medicina D' Urgenza AOU - PR
Campaniello Giovanna	Responsabile SSD. Governo Clinico Gestione del rischio e coordinamento Qualità e Accreditamento AOU - PR
Candiani Fulvia	Infermiera Professionale S.C. Neurologia - Ospedale di Vaio AUSL - PR
Cantadori Luca	Direttore S.C. Emergenza Territoriale-S.C. Anestesia e Rianimazione-OTI AUSL- PR
Cerasti Davide	Dirigente Medico S.C. Neuroradiologia AOU - PR
Cervellin Gianfranco	Direttore S.C. Pronto Soccorso e Medicina D' Urgenza AOU - PR
Crisi Girolamo	Direttore S.C. Neuroradiologia AOU - PR
Delaj Laureta	Medico in Formazione Specialistica S.C. Neurologia AOU - PR
Domenichini Stefano	Tecnico Neurofisiopatologia Ospedale di Vaio AUSL - PR
Florindo Irene	Dirigente Medico S.C. Neurologia AOU - PR
Furlan Adriano	Direttore S.C. Centrale Operativa 118 AOU - PR
Giorgi Claudia	Dirigente Medico S.C. Neurologia Ospedale di Vaio AUSL - PR
Montanari Enrico	Direttore S.C. Neurologia Ospedale di Vaio AUSL - PR
Mordacci Marco	Dirigente Medico S.C. Anestesia e Rianimazione -Ospedale di Vaio AUSL- PR
Picetti Edoardo	Dirigente Medico S.C. 1° Anestesia e Rianimazione AOU - PR
Quitadamo Angela	Collaboratore Professionale Sanitario Infermieristico S.C. Neurologia AOU - PR
Raise Gabriella	Dirigente Medico SSD. Governo Clinico Gestione del rischio e coordinamento Qualità e Accreditamento AOU - PR
Sasso Enrico	Case Manager Esperto, Ricercatore Universitario Confermato, Ambulatorio Epilessia S.C. Neurologia AOU - PR
Zinno Lucia	Dirigente Medico S.C. Neurologia AOU - PR

COORDINATORI DEL GRUPPO DI LAVORO

Dott. Enrico Montanari

Prof. Enrico Sasso

STESURA DEL DOCUMENTO

Data prima versione : 24/09/2015

PREMESSA	9
1. INTRODUZIONE	10
DEFINIZIONE DI STATO EPILETTICO	10
EPIDEMIOLOGIA	10
EZIOLOGIA	10
CLASSIFICAZIONE	11
DIAGNOSI	12
DIAGNOSTICA	12
DIAGNOSI DIFFERENZIALE	13
SCELTE TERAPEUTICHE	14
Stato Epilettico Convulsivo (CSE)	15
Stato Epilettico Refrattario (RSE): Farmaci Utilizzati in Terapia Intensiva	17
Stato Epilettico Super-Refrattario	19
Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE)	20
Stato Epilettico Tónico	20
Epilessia Parziale Continua	20
Casi Particolari	21
PROGNOSI	22
2. ANALISI SITUAZIONE LOCALE	24
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA	24
OSPEDALE DI VAIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE DI PARMA	27
3. OBIETTIVI E INDICATORI	29
4. MATRICE TEMPI/ATTIVITÀ E RESPONSABILITÀ	30
5. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO	36
A. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO AD ESORDIO TERRITORIALE	36
A.1 Flow chart	36
A.2. Fase pre-ospedaliera	38
Prima valutazione della centrale operativa 118 e consigli alla prima assistenza e alle misure di sicurezza in attesa dei soccorsi	38
A.3 Fase ospedaliera	41
Valutazione in pronto soccorso del paziente con stato di male epilettico	41
Approccio del neurologo in urgenza	43
Ricovero	43
B. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO AD ESORDIO INTRAOSPEDALIERO	44
B.1 Flow-chart	44
6. RESPONSABILITÀ	46
7. VERIFICA DEI RISULTATI	47
8. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE	48
9. BIBLIOGRAFIA	49

PREMESSA

Già a partire dall'ultimo bimestre del 2010, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria e l'Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma, recependo le delibere della Giunta Regionale del 2010 e del 2011, hanno promosso, nell'ambito del Governo Clinico, la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico per l'Epilessia dell'adulto a valenza e strutturazione interdipartimentale.

Si era partiti a livello locale con il costituire un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare e Multiprofessionale, che si era orientato verso la definizione di due percorsi:

1. "La Prima Crisi Epilettica nell'adulto" la cui stesura è del 2012
2. "Lo Stato di Male Epilettico nell'adulto"

La strutturazione dei PDT promossi intende essere atto preliminare alla realizzazione di un modello assistenziale integrato al paziente con diagnosi di epilessia.

Accanto alle prove scientifiche, anche il contesto organizzativo in cui il percorso è stato elaborato ed applicato, è in evoluzione. Una significativa novità di questa versione è l'integrazione Ospedale-Territorio attraverso la stesura di un PDTA condiviso dalle due Aziende Sanitarie.

Il presente documento, denominato Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale "Lo Stato di Male Epilettico nell'Adulto" vuole rappresentare una guida per la gestione, nella fase pre-ospedaliera ed ospedaliera, dello stato di male nell'adulto affinché siano garantiti:

- La multidisciplinarietà dell'intervento
- La standardizzazione delle attività
- La continuità della cura
- La Formazione e l'addestramento continuo degli operatori
- La corrispondenza ai requisiti dell'accreditamento

Le modalità di esecuzione delle varie attività qui descritte si applica a tutte le attività dirette e/o correlate e quindi alle strutture ed agli operatori coinvolti nel percorso.

In particolare la creazione di un **PDTA**, cioè di un percorso unitario di trattamento, rivolto in maniera specifica al trattamento dello stato di male epilettico, rappresenta la traduzione in un modello operativo del lavoro in team multidisciplinare, relativamente a questo tipo di patologia.

Gli obiettivi specifici del PDT sono in sintesi:

- Miglioramento della qualità assistenziale
- Ottimizzazione dei tempi di trattamento, intesa nel senso di rispetto dei tempi utili per le varie fasi terapeutiche
- Semplificazione delle procedure burocratiche e dei conseguenti disagi per il paziente

Nella descrizione delle diverse fasi del PDTA "Lo stato di male epilettico nell'adulto", il gruppo di lavoro multidisciplinare e multiprofessionale si è attenuto strettamente, pur con alcune modifiche legate alla situazione specifica della realtà locale, a quanto indicato dalle Linee Guida.

"INGRESSO" DEL PAZIENTE NEL PDTA

Nell'ambito del PDT vengono fatti confluire tutti i pazienti che giungono in Pronto Soccorso o sono già ricoverati per altra patologia che presentano "Stato di Male Epilettico" diagnosticato sulla base dei criteri clinici e/o elettroencefalografici.

1. INTRODUZIONE

Lo stato epilettico (SE) è una emergenza medica che comporta un rischio di morte o lesioni permanenti del paziente (Simon et al. 1985; Lothman, 1990).

DEFINIZIONE DI STATO EPILETTICO

Lo stato epilettico (SE) è un'emergenza che può condurre ad una significativa morbilità e mortalità e richiede una diagnosi ed un trattamento immediati.

Tuttavia, la letteratura riguardo a quando e come trattare lo stato di male appare controversa (*Seif-Eddeine et al, 2011; Rossetti et al, 2011*). In particolare, non esiste una definizione universalmente accettata per quanto riguarda la durata delle manifestazioni cliniche epilettiche.

Nel 1993 l'Epilepsy Foundation of America Working Group sullo SE ha stabilito che la somministrazione di farmaci antiepilettici deve iniziare se una crisi si protrae per più di 30 minuti (*Engel et al, 1993*).

Successivamente, basandosi su studi clinici che mostrano che una singola crisi raramente dura più di 2 minuti (*Theodore et al, 1994; Shinnar et al, 2001*), è stata suggerita una nuova definizione operativa negli adulti e nei bambini di età >5 anni: viene stabilita la presenza di uno stato epilettico generalizzato convulsivo qualora una crisi continua o due o più crisi distinte, tra le quali non vi sia un completo recupero della coscienza, si manifestino per più di 5 minuti (*Lowenstein et al, 1998; Lowenstein, 1999, Lowenstein et al., 1999*).

Il gruppo di studio della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE) ha adottato come definizione di stato di male "quella situazione clinica nella quale una crisi epilettica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli" (*Minicucci et al, Linee guida LICE*).

In accordo con linee guida recenti (*Brophy et al. 2012*), fondate su una revisione standardizzata della letteratura ad opera di un panel di esperti, **il nostro gruppo di lavoro si atterrà alla definizione di SE come: (i) attività critica continua clinica e/o EEGrafica o (ii) attività critica subentrante senza ripresa (intesa come ripristino delle condizioni abituali) fra una crisi e l'altra, di durata uguale o superiore a 5'.**

Tale definizione veniva formulata tenendo conto che:

- la maggior parte delle crisi cliniche e elettriche durano meno di 5', e le crisi che durano di più in genere non si interrompono spontaneamente (*Jenssen et al. 2006; Lowenstein, 1998; Theodore et al., 1994*);
- i dati dagli studi su animali suggeriscono che il danno neuronale irreversibile e la farmacoresistenza possono avvenire dopo attività epilettica continua anche di durata inferiore a 30'
- lavori di letteratura recente suggerivano una definizione di SE che includesse crisi di durata > o uguale a 5' (*Lowenstein, 1998; Alldredge et al, 2001*).

EPIDEMIOLOGIA

La stima dell'incidenza annua di SE varia a seconda delle casistiche, con valori compresi fra 9.9/100.000 e 41/100.000 abitanti (*DeLorenzo et al, 1996; Hesdorffer et al, 1998; Coeytaux et al, 2000; Knake et al, 2001*).

Tale dato, è confermato anche da stime ottenute a livello regionale, in cui è stata valutata l'incidenza dello SE sia in area urbana ad elevata densità di popolazione (Bologna) che in area con basso livello di urbanizzazione (Lugo di Romagna) dove l'incidenza dello SE è risultata rispettivamente di 13/100.000 e 16/100.000 abitanti (*Vignatelli et al, 2003; Vignatelli et al, 2005*).

Tutti gli autori concordano su una maggiore frequenza di comparsa nella popolazione sopra i 60 anni (da 54 a 86/100.000) e, in questa fascia di età, in più di un terzo dei casi si tratta di SE Generalizzato Convulsivo (SEGC).

EZIOLOGIA

Le eziologie più frequenti sono le patologie cerebrovascolari, i traumi cranici, i tumori cerebrali, le infezioni del sistema nervoso centrale, le encefalopatie metaboliche o da sostanze tossiche e i disordini elettrolitici. Nel 20% circa dei pazienti non viene individuata alcuna causa scatenante e questo è più frequente nei pazienti che già soffrono di

epilessia (Shorvon, 1994). Nel 50% dei casi di SE in pazienti con storia di epilessia preesistente, la causa più frequente è la modificazione (volontaria o casuale) della terapia cronica.

La prognosi dipende prevalentemente dall'eziologia (Towne et al, 1994), infatti l'anossia, l'ictus, le infezioni del sistema nervoso centrale e i disturbi metabolici sono associati ad una prognosi peggiore mentre bassi livelli di farmaci antiepilettici in pazienti con epilessia nota, patologie correlate all'alcool o a traumi cranici sono associati ad una mortalità più bassa.

PRINCIPALI EZIOLOGIE

Acute

- Disturbi metabolici : alterazioni idro-elettrolitiche, ipoglicemia, insufficienza renale
- Sepsi
- Infezioni del SNC: meningiti, encefaliti, ascessi
- Stroke: eventi ischemici, emorragici; ESA; trombosi dei seni venosi
- Traumi cranici con o senza ematoma epidurale o subdurale
- Tossicità da farmaci
- Sospensione di oppioidi, benzodiazepine, barbiturici, o alcool
- Scarsa compliance con farmaci antiepilettici
- Ipossia, arresto cardiaco
- Encefalopatia ipertensiva, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
- Encefaliti autoimmuni (i.e., Ab anti-recettore NMDA, Ab anti-VGKC complex), sindromi paraneoplastiche

Croniche

- Epilessia preesistente: crisi intercorrenti o da assunzione irregolare di AEDs
- Abuso cronico di etanolo, con quadri di intossicazione o di astinenza
- Tumori del SNC
- Patologie pregresse del SNC (stroke, ascessi, traumi cranici, displasie corticali)

CLASSIFICAZIONE

Lo SE viene abitualmente classificato in base alla sintomatologia clinica prevalente.

In primo luogo viene distinto lo SE generalizzato da quello parziale; la presenza o meno di manifestazioni cliniche motorie unilaterali o bilaterali e l'aspetto focale o generalizzato dell'attività epilettica a livello cerebrale rappresentano i punti nodali delle varie classificazioni (Gastaut, 1983).

Dal punto di vista operativo, appare conveniente classificare lo SE in convulsivo e non convulsivo.

▪ **Stato Epilettico (SE) Convulsivo (CSE)**

Aspetti caratteristici dello SE generalizzato convulsivo:

- semeiologia motoria tonico-clonica generalizzata
- compromissione dello stato di coscienza (coma, letargia, confusione)
- possibili deficit neurologici focali nella fase post-critica (es.: paralisi di Todd, afasia)

Risultano pertanto esclusi da questa definizione lo SE motorio focale e l'epilessia parziale continua.

▪ **Stato Epilettico (SE) Non Convulsivo (NCSE)**

Definito dalla presenza di attività critica sull' EEG in assenza dei segni clinici dello CSE.

In letteratura è frequente l'uso del termine di SE non convulsivo per definire sia gli stati epilettici di "assenza" che quelli parziali complessi e, spesso, anche condizioni in cui la diagnosi differenziale fra lo SE parziale o generalizzato è difficile o inapplicabile (p.e. l'evoluzione nel tempo di uno SE generalizzato tonico-clonico o alcuni SE nei pazienti in coma) (Kaplan, 1999).

La semeiologia dello SE non convulsivo è estremamente variabile:

- sintomi negativi: afasia/ mutismo, amnesia, catatonìa, coma, confusione, letargia, sguardo fisso.
- sintomi positivi: agitazione/aggressività, automatismi, blinking, delirio, mioclonie facciali, riso, nausea/vomito, nistagmo/deviazione di sguardo, perseverazione, psicosi, tremori.

Sono state descritte due diverse situazioni cliniche:

1. paziente che accede in PS per stato confusionale , anche nell'ambito di un' epilessia già nota,
2. paziente con stato di coscienza gravemente alterato, con o senza minime manifestazioni motorie (clonie o deviazioni toniche degli occhi), che spesso insorge in terapia intensiva a seguito di un danno acuto del SNC, anche al termine di uno SE convulsivo non controllato, ("subtle status").

DIAGNOSI

L' iter diagnostico dovrebbe essere completato il più presto possibile, in contemporanea con il trattamento.

Tutti i pazienti:

1. Stick glicemico
2. Monitoraggio parametri vitali.
3. TC encefalo (appropriata per la maggior parte dei casi)
4. Esami di laboratorio: emocromo, ematochimici con glicemia, funzionalità epatica e renale, calcio (totale e ionizzato), magnesio, CPK
5. EEG

In casi particolari, sulla base della presentazione clinica

1. RM encefalo
2. Puntura lombare
3. Esame tossicologico completo (sangue e urine) che comprenda le sostanze che più frequentemente causano crisi (i.e. antidepressivi triciclici, teofillina, cocaina, simpaticomimetici, alcool, ...)
4. Altri esami di laboratorio: curva della troponina, coagulazione, emogasanalisi arteriosa, dosaggio farmaci antiepilettici.

DIAGNOSTICA

Diagnostica neuroradiologica

Gli esami radiologici che vengono comunemente effettuati nella diagnosi eziologica dello Stato di Male Epilettico sono:

- TC encefalo
- RMN encefalo

La **TC Encefalo senza mdc** è la procedura di neuro-imaging di prima scelta in emergenza/urgenza perché utile a identificare potenziali patologie di interesse neurochirurgico, la cui presenza è suggerita dall'anamnesi e dalla clinica, come ad esempio:

- complicanze cerebrali post-traumatiche;
- emorragia cerebrale;
- edema cerebrale;
- idrocefalo;
- altre lesioni strutturali determinanti effetto massa.

L'esecuzione di **RM Encefalo urgente** non è necessaria, fatta eccezione per circostanze particolari da vagliare a seconda del caso.

Diagnostica elettroencefalografica

L'elettroencefalogramma (EEG) è lo strumento che permette di registrare l'attività elettrica cerebrale, per cui è fondamentale nell'identificazione di un'attività critica continua o subentrante finalizzata alla diagnosi di stato di male epilettico.

Nel caso dello stato epilettico convulsivo (CSE) tuttavia, l'EEG svolge un ruolo superfluo poiché la semeiologia clinica rappresenta già criterio sufficiente per formulare una corretta diagnosi.

Diversa è la condizione dello stato epilettico non convulsivo (NCSE), in cui le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili e la diagnosi è largamente basata sul riscontro EEG. Vari autori hanno tentato di identificare criteri EEGrafici chiari per la diagnosi di NCSE (Young et al., 1996; Kaplan, 2007), che potessero ovviare sia all'estrema eterogeneità dei quadri che alla bassa concordanza inter-osservatore anche fra medici elettroencefalografisti esperti, senza tuttavia raggiungere una definizione universalmente accettata. Tale mancanza di consenso riflette l'estrema variabilità di questa condizione, che dipende dall'età del paziente, dalla coesistenza di encefalopatie, dall'eventuale sindrome epilettica di base e dalla causa eziologica dello stato. Partendo da questo presupposto si può capire come la definizione dei criteri elettroencefalografici di NCSE debba derivare dall'analisi dei vari pattern associati a specifici fenotipi clinici pubblicati in letteratura. Secondo Sutter et al., 2012, l'attività EEGrafica in corso di NCSE sarebbe caratterizzata da diversi quadri, alcuni dei quali sicuramente diagnostici (criteri evidenti, qui sotto riportati), mentre altri suscettibili a diverse interpretazioni, denotando uno NCSE solo in alcuni casi. Va infine aggiunto che l'EEG svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio dell'efficacia della terapia dello SE.

Criteri EEG evidenti di NCSE (Sutter et al, 2012)

1. Attività critica focale frequente o continua il cui pattern aumenta e diminuisce modificandosi in ampiezza, frequenza e/o distribuzione spaziale
2. Anomalie punte-onda generalizzate frequenti o continue in pz che non presentano storia di encefalopatia epilettica o sd epilettica generalizzata
3. Anomalie punte-onda generalizzate frequenti o continue che mostrano una significativa differenza in termini di intensità o frequenza rispetto ad una valutazione di base, in pz con una encefalopatia epilettica o sd epilettica generalizzata*
4. PLEDs (Periodic Lateralized Epileptiform Discharges) o BIPLEDs (Bilateral Independent Periodic Lateralized Epileptiform Discharges) registrate in un pz in stato di coma dopo uno stato epilettico generalizzato tonico-clonico (cosiddetto "subtle status")
5. Anomalie parossistiche frequenti o continue (punte, sharp-waves, attività lenta ritmica, PLEDs, BIPLEDs, GPEDs, onde trifasiche) in pz il cui EEG non ha mai mostrato precedentemente anomalie simili, nel contesto di un danno cerebrale acuto (per esempio: danno anossico, infettivo, trauma)°
6. Anomalie parossistiche generalizzate frequenti o continue in pz con encefalopatia epilettica in cui simili pattern sono stati registrati ma i sintomi clinici sono suggestivi di NCSE*

*I punti 3. e 6. riflettono la difficoltà di decisione del significato di anomalie parossistiche generalizzate nell'ambito di encefalopatie epilettiche, il cui pattern critico ed intercritico può essere molto simile

° Il punto 5. riflette la difficoltà di differenziare pattern di anomalie parossistiche che possono rappresentare un continuum critico-intercritico

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Lo stato di male convulsivo rientra principalmente in diagnosi differenziale con le crisi psicogene: la semeiologia clinica e il mancato correlato elettroencefalografico sono strumenti fondamentali nella distinzione della crisi psicogena.

Più difficile risulta la diagnosi differenziale dello stato di male non convulsivo con le encefalopatie acute, tossiche, metaboliche, settiche ed in fine nuovamente gli stati psicogeni: l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e l'elettroencefalogramma devono essere effettuati al più presto per garantire la diagnosi e le cure al paziente.

SCELTE TERAPEUTICHE

Lo stato di male epilettico, in particolare se convulsivo, rappresenta un'emergenza medica che comporta un rischio di mortalità e di morbilità non trascurabile. Come tale richiede un pronto riconoscimento e un trattamento tempestivo ed efficace al fine di evitare l'instaurarsi o il peggioramento di danno cerebrale e prevenire le complicanze a livello sistemico.

Già nei primi minuti di crisi epilettica si attivano dei meccanismi compensatori tesi a prevenire il danno del SNC, efficaci per i primi 20-30 minuti di stato (fase di compenso). Se lo SE si prolunga oltre i 30 minuti questi processi divengono rapidamente insufficienti e inefficaci e compaiono molteplici alterazioni che conducono al danno neuronale (fase di scompenso). *[vedi tabella]*

A causa dell'attività epilettica il metabolismo neuronale è significativamente aumentato (>del 200-300%) con rischio di danno ipossico e metabolico.

Con il prolungarsi dell'attività elettrica cerebrale parossistica si assiste a perdita dell'autoregolazione vasale e dell'accoppiamento flusso/metabolismo con incapacità a coprire i consumi che rimangono elevati; inoltre la diminuzione del contenuto di ossigeno e di glucosio cerebrale e la deplezione del contenuto energetico neuronale conducono ad un danno ischemico (*Fountain et al, 1995*).

Recenti studi sperimentali su animali (*Gualtieri et al., 2013*) hanno documentato segni di ipossia/ischemia con danno cellulare nella popolazione di interneuroni in crisi ricorrenti indotte farmacologicamente.

Modificazioni fisiologiche nello stato epilettico tonico-clonico

FASE I: COMPENSAZIONE		
Durante questa fase il metabolismo cerebrale incrementa significativamente a causa dell'attività critica, ma i meccanismi fisiologici sono tali da controbilanciare tale richiesta ed evitare danni ipossici e metabolici. Le principali modificazioni fisiologiche in questa fase riguardano il flusso cerebrale e le risposte cardiovascolari.		
Cambiamenti cerebrali	Cambiamenti sistemici e metabolici	Cambiamenti autonomi e cardiovascolari
<ul style="list-style-type: none"> - Aumentato flusso cerebrale - Aumentato metabolismo - Aumentata concentrazione di lattati - Aumentata concentrazione di glucosio 	<ul style="list-style-type: none"> - Iperglicemia - Acidosi lattica 	<ul style="list-style-type: none"> - Iperensione (iniziale) - Aumentata gittata cardiaca - Aumentata pressione venosa centrale - Massivo rilascio di catecolamine - Tachicardia - Disritmia cardiaca - Salivazione - Iperpiressia - Vomito - Incontinenza
FASE II: SCOMPENSO		
Durante questa fase i meccanismi fisiologici di compenso non sono più in grado di soddisfare l'aumentata richiesta di metabolismo cerebrale, risultando in ipossia e alterati parametri metabolici cerebrali e sistemici. Persistono le modificazioni autonome e le funzioni cardiorespiratorie falliscono progressivamente nel mantenimento dell'omeostasi.		
Cambiamenti cerebrali	Cambiamenti sistemici e metabolici	Cambiamenti autonomi e cardiovascolari
<ul style="list-style-type: none"> - Perdita dell'autoregolazione cerebrale (<i>pertanto il flusso ematico cerebrale diventa dipendente dalla pressione arteriosa sistemica</i>) - Ipossia - Ipoglicemia - Caduta della concentrazione dei lattati - Perdita dello stato energetico - Aumento della pressione intracranica e dell'edema cerebrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipoglicemia - Iponatremia - Ipo/iperkaliemia - Acidosi metabolica e spiratoria - Disfunzione epato-renale - Insufficienza multiorgano - CID - Rabbdomiolisi - Leucocitosi 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipossia sistemica - Caduta della pressione arteriosa - Ridotta gittata cardiaca - Compromissione delle funzioni cardio-respiratorie - Iperpiressia
CID, coagulazione intravascolare disseminata		
<i>Note: Le modificazioni fisiologiche sopra riportate non si verificano necessariamente in tutti i casi. Il tipo e l'entità delle stesse dipende dall'eziologia, dalle circostanze cliniche e dal metodo di trattamento impiegato.</i>		

Stato Epilettico Convulsivo (CSE)

Le principali cause di insuccesso terapeutico dello SE convulsivo sono:

- mancata identificazione dell'eziologia
- ritardo nell'impostazione della terapia
- dosi sbagliate dei farmaci
- vie di somministrazione inappropriate
- poca attenzione alle funzioni cardiovascolare, respiratoria e metabolica
- non corretta impostazione della terapia cronica

La scelta di uno schema terapeutico è spesso arbitraria a causa della mancanza di studi comparativi, della diversità di consigli da varie reviews e da reports aneddotici contraddittori sui singoli farmaci. Tuttavia, un approccio sistematico è importante in una situazione di emergenza e il semplice fatto di avere un protocollo ha dimostrato di ridurre la mortalità e la morbilità (*Shorvon, 1994*).

Ad aprile 2012 sono state pubblicate le linee guida per la valutazione e la gestione dello stato di male epilettico dalla Neurocritical Care Society (*Brophy et al, 2012*) che riassume il protocollo seguito dalla maggior parte degli autori e condiviso dalla LICE.

Le proprietà farmacocinetiche dei farmaci anticomiziali sono di particolare rilevanza per diverse ragioni.

1. E' richiesta una rapidità d'azione.

La rapidità di assorbimento di un farmaco anticomiziale è essenziale nel trattamento dello stato di male e, quindi, quasi tutti i farmaci devono essere somministrati per via endovenosa.

Il midazolam è l'unico farmaco che garantisce la stessa rapidità d'azione per somministrazioni endovenose, intramuscolari e orali. Durante la somministrazione parenterale il farmaco entra prima nel compartimento centrale (sangue e spazi extracellulari degli organi altamente perfusi) e successivamente viene ridistribuito nei compartimenti periferici, quali il grasso e il muscolo che funzionano da "serbatoi". Ciò risulta di particolare rilevanza per farmaci quali le benzodiazepine (ad eccezione del midazolam) e i barbiturici. Se tali farmaci vengono, infatti, somministrati a boli ripetuti o in infusione continua, possono determinare un'improvviso aumento della concentrazione ematica con possibili conseguenze sulla funzionalità cardio-respiratoria. Il midazolam a causa della rapida eliminazione risulta a tal riguardo molto più sicuro del diazepam.

2. La farmacocinetica di un farmaco somministrato a dosi elevate per via parenterale può differire significativamente rispetto a quella dello stesso farmaco somministrato cronicamente per via orale.
3. La distribuzione del farmaco può essere influenzata dalle crisi stesse.
Le crisi, specialmente quelle convulsive, possono influenzare la farmacocinetica sia periferica sia centrale dei farmaci anticomiziali. Durante le crisi convulsive c'è una caduta del PH ematico, con il risultato di una modificazione del grado di ionizzazione (e quindi di liposolubilità) dei farmaci. Ciò influenza l'emivita, la capacità ad attraversare la barriera ematoencefalica ed il legame proteico. A livello centrale l'aumentato flusso ematico, conseguente dello stato di male, può determinare una maggiore concentrazione di questi farmaci nel focolaio epilettogeno.
4. L'efficacia del farmaco può ridursi parallelamente al prolungarsi delle crisi/stato di male (fenomeno della tolleranza acuta).

A mano a mano che lo stato di male progredisce diventa sempre più difficile trattarlo, in gran parte per le modificazioni recettoriali triggerate dall'attività critica continua. Questo fenomeno di tolleranza riguarda farmaci gabaergici e non, quali la fenitoina e l'effetto è così grande che, per esempio, la fenitoina risulta spesso inefficace una volta che lo stato di male è presente da più di una o due ore.

Trattamento dello stato epilettico convulsivo

Il trattamento iniziale dello SE convulsivo prevede:

- La valutazione e le manovre proprie del supporto vitale.
- La preparazione di un accesso venoso periferico e/o centrale.
- L'esecuzione di un prelievo di sangue per gli esami di laboratorio (emocromo, glicemia, elettroliti, transaminasi, creatinina, emogasanalisi arteriosa) e la determinazione dei tassi plasmatici dei farmaci antiepilettici se in trattamento cronico.
- Il monitoraggio dei principali parametri vitali (satO₂, FC, PA, ECG, temperatura)

“Emergent initial therapy”

SE iniziale (primi 30 minuti)

Principali farmaci antiepilettici per la terapia di prima linea dello SE:

- **Lorazepam:** [classe I-livello A]
4 mg e.v. ripetibile 1 volta-vel max 2 mg/min
è il farmaco considerato di prima scelta nella fase iniziale dello SE per la lunga durata d'azione (circa 12 ore) e la rapidità dell'effetto con scarsa tendenza all'accumulo e quindi agli effetti secondari cardiorespiratori. [Treiman et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus N Engl J Med, 1988 sept 17, 339 (12): 792-8]
E' poco influenzato dall'assetto epato-renale.
Svantaggi: - forte tendenza a sviluppare tolleranza

Oppure

- **Diazepam:** [classe IIa-livello A]
10 mg e.v. ripetibile 1 volta-vel max 2-5 mg/min
farmaco con grande esperienza clinica, nota farmacologia e farmacocinetica sia nell'adulto sia nel bambino sia nel neonato e di provata efficacia in molti tipi di SE.
Vantaggi: - rapidità d'azione

Svantaggi: - altamente liposolubile e quindi con una breve durata d'azione (solitamente meno di un'ora dopo una singola somministrazione). Ciò significa un'alta probabilità di recidiva dopo un'iniziale apparente risoluzione clinica
- tendenza ad accumularsi dopo ripetute somministrazioni o dopo infusione continua con il rischio di improvvise depressioni respiratorie, sedazione e ipotensione
- metabolismo condizionato dalla funzionalità epato-renale

Oppure

- **Midazolam:** [classe I-livello A]
5-10 mg im o con somministrazione buccale ripetibile dopo 15 minuti
oppure
0.1- 0.3 mg/kg e.v. in bolo ripetibile dopo 15 min
benzodiazepina utilizzata sia nella fase iniziale sia nello SE refrattario.
Vantaggi: - altamente idrosolubile, quindi facilmente somministrabile per via intramuscolare, intranasale e buccale
- rapidità d'efficacia analoga a quella del diazepam

Svantaggi: - breve durata d'azione
- tendenza ad accumularsi, seppur in minor misura rispetto al diazepam, tanto che risulta l'unica benzodiazepina largamente utilizzata in infusione continua
- metabolismo condizionato dalla funzionalità epato-renale
- scarsità di dati controllati di letteratura nello SE

“Urgent Control Therapy”

SE definito o conclamato (30-60 minuti)

Tale trattamento è richiesto per quei pazienti che hanno fallito nella risposta alle benzodiazepine.

Gli unici farmaci con indicazione registrata per il trattamento dello SE, oltre il lorazepam ed il diazepam, sono la fenitoina e i barbiturici. Tuttavia, sono ormai numerose le evidenze in letteratura dell'utilizzo e dell'efficacia di altri farmaci anticomiziali, tali da rientrare in altri paesi nelle linee guida di trattamento dello stato di male epilettico. Ciò vale in particolare per il valproato di sodio e il levetiracetam (Yasizy et al, 2014).

Per quanto riguarda la lacosamide non vi sono ancora dati sufficienti per il suo impiego, ma la possibilità di una rapida titolazione in infusione venosa (bolo di 200-400 mg-vel max 60 mg/min) rende questo farmaco un'alternativa efficace.

Principali farmaci antiepilettici per la terapia di seconda linea dello SE:

- **Fenitoina:** [classe IIa-livelloB]
15-18 mg/Kg e.v. a velocità max di 50 mg/min.
Il farmaco deve essere diluito in soluzione fisiologica e non in soluzione glucosata, ed iniettato tramite un grosso vaso venoso per il rischio di danni tissutali e flebiti, monitorando la Fc e la pressione arteriosa per il rischio di ipotensione e bradicardia.
Il farmaco è controindicato in caso di blocco atrio-ventricolare o grave ipotensione arteriosa.
Vantaggi: - efficacia
- prolungata durata d'azione
- basso rischio di depressione respiratoria
- basso rischio di tachilassi

Svantaggi: - lentezza nella risposta clinica
- rischio di bradicardia e ipotensione se troppo rapida la velocità di infusione e conseguente necessità di un monitoraggio multiparametrico durante l'infusione.
- Rischio di tromboflebiti
- Farmacocinetica non lineare
- **Valproato di sodio:** [classe II a- livello A]
15-30 mg/kg in 5 minuti (3-6 mg/kg/min) seguito da infusione continua 1-2 mg/kg/h
Vantaggi: - rapidità di efficacia
- minor frequenza di depressione respiratoria e ipotensione
- da preferire alla fenitoina in caso di anamnesi positiva di epilessia generalizzata primaria

Svantaggi: - scarsità di studi in doppio cieco controllati.
- **Levetiracetam:** [classe II a- livello C]
30-50 mg/Kg in 5-15 min – vel 1000 mg/100 ml/15min
Vantaggi: - mancata depressione cardio-respiratoria
- indipendente dalla funzionalità epatica
- **Lacosamide:** (non ancora disponibili livelli di evidenza)
200-400 mg-vel max 60 mg/min
Vantaggi: - mancata depressione cardio-respiratoria
- indipendente dalla funzionalità epatica

Stato Epilettico Refrattario (RSE): Farmaci Utilizzati in Terapia Intensiva

SE refrattario (>60 minuti)

Se lo SE non risponde ai dosaggi raccomandati di carico di benzodiazepina e di farmaci di prima linea è necessario ricorrere all'anestesia generale. Questa procedura che richiede la ventilazione polmonare meccanica previa intubazione tracheale va attuata in ambiente rianimatorio con opportuno monitoraggio dei parametri vitali e contemporaneo monitoraggio elettroencefalografico.

Abitualmente i farmaci utilizzati sono il midazolam il propofol e il tiopentone.

Premessa

Quando si inizia un farmaco in infusione continua è bene controllare gli effetti che esso ha attraverso EEG ripetuti. L'obiettivo non è la "burst suppression" ma il controllo delle crisi.

L'inizio di una terapia antiepilettica, che prevede l'utilizzo di farmaci da somministrare in terapia intensiva, deve essere concordata con il rianimatore. L'accesso di un paziente alla terapia intensiva deve tener conto della storia clinica del paziente e delle sue condizioni attuali e non solo della comparsa di crisi epilettiche.

Introduzione

I farmaci che solitamente vengono utilizzati in Rianimazione, in quanto il loro utilizzo richiede [per dosaggio e modalità di somministrazione] che il paziente sia intubato e ventilato meccanicamente, sono rappresentati da Midazolam, Propofol e Tiopentale Sodico.

Midazolam

È un ipnotico appartenente alla classe delle benzodiazepine. I dosaggi sono indicati nella tabella 1.

Le principali nozioni che vanno considerate qualora venga utilizzato sono le seguenti:

- a parità di dose, rispetto al Propofol e al Tiopentale Sodico, è quello gravato da minori effetti emodinamici (ipotensione arteriosa da vasodilatazione e riduzione dell'inotropismo) [vedi tabella 2]
- ha una durata d'azione compresa tra 15 e 30 minuti dopo singola somministrazione (0,2-0,4 mg/kg); tuttavia dopo una durata d'infusione > 12 ore tende ad accumularsi all'interno dell'organismo e la sua durata d'azione diventa difficilmente prevedibile
- ha un metabolita attivo che 1-OH-Midazolam che viene eliminato per via renale; pertanto nei pazienti con insufficienza renale tende ad accumularsi
- frequente è lo sviluppo di tachifilassi

Propofol

È un ipnotico ed è presente in 2 formulazioni: all'1% (10 mg/ml) ed al 2% (20 mg/ml). I dosaggi sono indicati nella tabella 1.

Le principali nozioni che vanno considerate qualora venga utilizzato sono le seguenti:

- ha una durata d'azione compresa tra 3 e 8 minuti dopo singola somministrazione (1-3 mg/kg). Tende ad accumularsi meno rispetto al Midazolam ed al Tiopentale Sodico.
- non ha metaboliti attivi
- il Propofol è veicolato da una emulsione lipidica. Questo ha 2 implicazioni: 1) ogni ml di propofol somministrato corrisponde a circa 1,1 Kcal. 2) in passato, prima che venisse modificata la preparazione, sono stati riportati casi di contaminazione del propofol da parte di microrganismi batterici.
È preferibile somministrare il propofol entro 12 ore dall'apertura della confezione correttamente conservata (meglio se 6 ore).
- non somministrare a chi è allergico alla soia, alle arachidi e all'uovo
- è consigliabile non superare dosaggi superiori a 4 mg/kg/h per un tempo > 48 h. Tutto ciò perché il sovradosaggio di Propofol può condurre alla "Propofol Infusion Syndrome" caratterizzata da: iperlipemia (con alterazioni della funzione epatica), acidosi metabolica e rhabdomiolisi con conseguente insufficienza renale ed arresto cardiaco.

Tiopentale Sodico

È un barbiturico ipnotico i cui dosaggi sono indicati nella tabella 1.

Le principali nozioni che vanno considerate qualora venga utilizzato sono le seguenti:

- ha una durata d'azione compresa tra 5 e 10 minuti dopo singola somministrazione (1-3 mg/kg). In infusione continua tende ad accumularsi all'interno dell'organismo
- durante l'inizio della somministrazione è importante controllare frequentemente gli elettroliti (ogni 6 ore) in quanto è possibile lo sviluppo di ipopotassiemia; situazione opposta si può verificare durante la sospensione della somministrazione
- il suo utilizzo si associa ad un aumento del rischio di sviluppare infezioni per una possibile alterazione delle difese immunitarie

- visti gli effetti negativi sull'emodinamica può essere necessario posizionare un catetere di Swan-Ganz [vedi tabella 2]
- può ridurre in modo importante la motilità del tratto gastroenterico con lo sviluppo di ileo paralitico elevati dosaggi possono portare ad un perdita del riflesso pupillare (da considerare durante l'esame obiettivo neurologico)

Tabella 1 – Dosaggio Farmaci RSE

FARMACO	DOSE CARICO	INFUSIONE CONTINUA
<i>Midazolam</i>	0,2 mg/kg	0,05-2 mg/kg/ora
<i>Propofol</i>	1-2 mg/kg	30-200 mcg/kg/min
<i>Tiopentale Sodico</i>	2-7 mg/kg	0,5-5 mg/kg/min

Tabella 2 – Effetti Emodinamici dei Farmaci per RSE

FARMACO	MAP	HR	CO	CONTRATTILITÀ	SVR	VENODILATAZIONE
<i>Midazolam</i>	0/↓	↑↓	0/↓	0	0/↓	↑
<i>Propofol</i>	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↑↑
<i>Tiopentale Sodico</i>	↓	↑	↓	↓	↑↓	↑↑

MAP = Pressione Arteriosa Media, HR = Frequenza Cardiaca, CO = Gettata Cardiaca, SVR = Resistenze Vascolari Sistemiche

Stato Epilettico Super-Refrattario

Si definisce Super-refrattario lo SE che continua o ricorre dopo 24 ore dall'inizio dell'anestesia generale, oppure che si ripresenta nel corso della riduzione o alla sospensione dell'anestesia (*Shorvon et al, 2011*).

In questi casi di SE non esistono studi randomizzati e controllati volti a definire corrette strategie terapeutiche per cui l'approccio terapeutico si basa su reports clinici ed esperienze singole. Tuttavia vi sono in letteratura alcuni approcci raccomandati (*Shorvon 2011; Shorvon et al, 2011*):

- ristabilire l'anestesia generale: se lo SE ricorre alla sospensione dell'anestesia, quest'ultima deve essere ristabilita e quindi sospesa a distanza di 24-48 ore; qualora lo SE ricorra nuovamente si dovrà considerare di ristabilire l'anestesia e sospenderla dopo 5-7 giorni. Il ruolo dell'anestesia è di prevenire le complicanze e mantenere stabili i parametri vitali, mentre lo SE cessa.
- farmaci antiepilettici: si può pensare di somministrare farmaci antiepilettici in aggiunta all'anestesia generale. Nessun farmaco presenta un maggior tasso di efficacia rispetto ad altri, tuttavia si può tentare una combinazione di due o tre farmaci antiepilettici ad alte dosi.
- Steroidi e immunoglobuline e.v.: la somministrazione di terapia immunomodulante può essere eseguita anche in assenza di un'evidente causa autoimmune dello SE. In primo luogo deve essere eseguita terapia con steroide e.v. ad alte dosi (metilprednisolone 1 g/die); in caso di mancata risposta può essere tentata terapia con Ig e.v. Qualora si evidenzia una risoluzione dello SE deve essere impostata una terapia a lungo termine con steroide o Ig e.v., e più avanti con altri agenti immunomodulatori come ciclofosfamide o rituximab se necessario.
- infusione di magnesio: anche in assenza di una carenza di Mg dimostrata agli esami di laboratorio, l'infusione è volta ad aumentare i livelli sierici da 0.8 a 3.5 mMol
- Ipotermia
- Altri approcci: nei casi più resistenti sono stati tentati altri approcci terapeutici la cui influenza sul decorso dello SE convulsivo super refrattario rimane ad oggi non chiaro. Tali approcci sono rappresentati dalla dieta chetogena, l'elettroshock, la stimolazione del nervo vago.

Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE)

In letteratura non vi è evidenza di uno schema standardizzato di trattamento dello stato epilettico non convulsivo. In linea generale, da parte dei vari studiosi, vi è un atteggiamento decisamente meno aggressivo rispetto a quello assunto per lo SE convulsivo. In particolare, si tende ad evitare, per quanto possibile, ponderando ogni volta il rapporto rischio/beneficio, il trasferimento in terapia intensiva del paziente.

Stato epilettico parziale complesso

[Handbook of Epilepsy treatment. 3^d Ed. Simon Shorvon. Wiley-Blackwell Publishing]

Questa forma di stato non convulsivo può essere definito come un episodio epilettico prolungato in cui le scariche parossistiche focali continue o subcontinue risultano in uno stato confusionale. Pur potendo originare afferente in qualunque area corticale generalmente le regioni frontali sono più spesso coinvolte.

Il trattamento dello SE parziale complesso è tuttora oggetto di discussione. Alcuni autori suggeriscono un atteggiamento aggressivo seguendo il protocollo dello SE convulsivo. Tuttavia non vi è evidenza che un trattamento aggressivo migliori la prognosi rischiando invece una serie di complicanze cardiorespiratorie che in un soggetto anziano possono risultare in un aggravamento della prognosi.

Al momento pertanto il trattamento con benzodiazepina (lorazepam o clobazam) è la scelta di prima linea anche se in alcuni pazienti la risposta è incompleta (migliora l'EEG ma non il quadro clinico o migliorano entrambi senza una completa risoluzione). Poiché tale situazione è nella maggioranza dei casi autolimitantesi non viene consigliata altra terapia.

Per i casi "resistenti" alla somministrazione di benzodiazepina può seguire l'infusione di fenitoina o valproato.

Stato epilettico parziale semplice

E' una condizione piuttosto rara e richiede lo stesso approccio dello SE parziale complesso.

Stato epilettico di assenza (petit mal status)

Questo tipo di condizione viene generalmente risolta con un bolo, anche ripetuto, di benzodiazepine (diazepam o lorazepam). Nei rari casi non responsivi si può passare alla terapia con fenitoina o valproato; quest'ultimo sarebbe da preferire essendo più indicato al mantenimento in terapia cronica.

Un'entità particolare è lo stato di **ASSENZA DE NOVO IN ETÀ ADULTA**.

Normalmente questi pazienti hanno una storia pregressa di epilessia benigna dell'infanzia.

Normalmente questa condizione viene scatenata dall'uso di farmaci psicotropi o dalla loro brusca sospensione.

La condizione è rapidamente risolta con la somministrazione di lorazepam 4 mg in bolo. Tende a non recidivare e non vi è indicazione alla ripresa di un trattamento preventivo cronico.

Stato epilettico di assenza atipica

In contrasto al precedente questa condizione è solitamente scarsamente responsiva al trattamento con benzodiazepine, che anzi dovrebbero essere somministrate con cautela potendo scatenare in soggetti predisposti uno stato convulsivo. Il trattamento da preferire è la somministrazione orale di: valproato/ lamotrigina/clonazepam/topiramato.

Da evitare fenobarbital/carbamazepina/tiagabina/vigabatrin perchè potenzialmente peggiorativi lo SE.

Stato Epilettico Tónico

E' una condizione clinica che occorre in pazienti con sindromi quali la Lennox-Gastaut.

E' scarsamente responsivo al trattamento convenzionale.

Può essere drammaticamente peggiorato dalle benzodiazepine e da terapia sedativa in generale.

Lamotrigina, ACTH e corticosteroidi sono di una relativa efficacia

Epilessia Parziale Continua

Il trattamento di questa forma deve essere principalmente diretto alla causa sottostante.

- 1) Neoplasia cerebrale (primaria /metastasi)
- 2) Infezione cerebrale (ascesso, tubercoloma, infezioni opportunistiche, encefaliti virali, meningiti, HIV, malattia di Whipple)

- 3) Malattia infiammatoria cerebrale (vasculiti, encefalite di Rasmussen, granulomi, malattia paraneoplastica, malattia celiaca, malattie autoimmuni neuromediate- NMDA-VGKA)
- 4) Malattia cerebrovascolare (stroke, emorragia cerebrale, malformazione artero-venosa, trombosi venosa)
- 5) Altri disordini (displasie corticali, malattie mitocondriali, encefalopatia anossica)
- 6) Malattie metaboliche (acute acquisite e congenite)
- 7) Intossicazioni farmacologiche, avvelenamenti.

Le crisi possono risolversi spontaneamente in pochi casi. Nella maggior parte dei casi sono invece resistenti alla terapia. E' utilizzabile il protocollo dello SE convulsivo anche se spesso poco efficace. Di solito è indicato iniziare una terapia orale anticomiziale per prevenire la secondaria generalizzazione.

Nelle forme infiammatorie e post-infettive, sono state utilizzate le Ig vena ad alte dosi con buoni risultati, mentre scarsa è stata la risposta a PEX e immunosoppressori.

La prognosi dipende dalla causa sottostante e lo SE di poco la modifica.

Casi Particolari

(Brophy et al, 2012; Shorvon 2010, Handbook of Epilepsy treatment. 3^d Ed.)

Costituiscono casi particolari, in cui è necessario impostare una specifica terapia, le condizioni in cui lo SE è causato da:

- *ipoglicemia* → va infuso glucosio al 10% e.v.
- *sindrome da astinenza etilica* → va infuso glucosio e.v. e tiamina 100 mg im. Talora può essere utile un'associazione con benzodiazepine per os.
- *brusca sospensione dei farmaci antiepilettici. Normalmente il rapido reintegro della terapia comporta un'interruzione dello SE*
- *overdose farmacologica consigliato midazolam in infusione continua. In generale richiede un supporto delle funzioni vitali in ambiente rianimatorio.*

Oppure ancora le condizioni di:

- *SE in Gravidanza*

Durante la gravidanza non vi è un aumentato rischio di SE (*Harden et al, 2009*), tuttavia la comparsa di uno SE compromette un buon outcome fetale. Inoltre alcuni farmaci, quali la fenitoina e il valproato di sodio sono noti aumentare il rischio teratogeno se somministrati nel primo trimestre, mentre sembra minore il rischio all'esposizione di nuovi farmaci (*Molgaard-Nielsen 2011*). Pertanto in caso di SE in gravidanza dopo il primo tentativo con la benzodiazepina dovrebbe essere presa in considerazione come II° step il levetiracetam.

In caso di *eclampsia* il trattamento prioritario, se possibile, è il parto.

In alternativa → solfato di magnesio e antiepilettici secondo protocollo.

- *SE in encefalopatia post-anossica*

Lo stato di male postanossico (PSE) si presenta clinicamente con semeiologia estremamente variabile (ad es. movimenti della testa, arti o tronco, continui o semicontinui, ripetitivi mioclonici o tonico-clonici) così come è la presentazione elettroencefalografica (scariche epilettiformi a ricorrenza ripetitiva, ritmica di almeno 2Hz, focali o generalizzate oppure attività periodiche o ritmiche che evolvono in forma, ampiezza, distribuzione e frequenza nel tempo, di durata di almeno 5 minuti (*Legreil et al. 2013; Rossetti 2009*). Studi recenti hanno confermato il ruolo prognostico negativo indipendente dello PSE, stimando un rischio relativo di morte di circa 3-7 volte il rischio dei pazienti che non presentano PSE, sottoposti o non ad ipotermia terapeutica [*Wijdicks 1994, Rossetti et al. 2007; Legriell et al 2013*]. La terapia dello PSE deve seguire un approccio a scalini: inizialmente infondere terapia di prima linea con benzodiazepine. L'infusione di valproato o levetiracetam può essere preferita alla fenitoina, grazie alla loro azione antimioclonica (*Rossetti 2010*).

PROGNOSI

Stato di male Epilettico (SE) Convulsivo

Mortalità

Alla dimissione: 9–21 %

A 30 gg: 19–27 %

A 90 gg: 19 %

Morbidity

Sequela neurologiche o cognitive severe: 11–16 %

A 90 gg dallo SE, 39 % aveva una marcata disabilità con riduzione funzionale (glasgow outcome scale score 2–4) and 43 % aveva un outcome favorevole (glasgow outcome scale score 5)

Fattori associati ad un outcome sfavorevole dopo SE generalizzato convulsivo:

Eziologia sottostante, sviluppo di SE de novo in pazienti ospedalizzati, età avanzata, alterazione dello stato di coscienza, durata delle crisi, segni neurologici focali all' esordio e presenza di complicanze mediche

Nei pazienti con trattamento adeguato, il tasso di mortalità scende all' 8 % mentre può arrivare al 45 % in quelli con terapia insufficiente (dose somministrata, errori nella via di somministrazione, ritardo terapeutico, inadeguato supporto respiratorio, complicanze internistiche, assenza di adeguato monitoraggio EEG).

L'aderenza al protocollo terapeutico era associata ad un miglior controllo delle crisi e ad una minore durata di ricovero in Terapia Intensiva e in degenza.

Stato di male Epilettico (SE) Non Convulsivo

Mortalità

Alla dimissione: 18–52 %

A 30 gg: 65 %

Fattori associati ad un outcome sfavorevole dopo SE generalizzato non convulsivo:

Eziologia sottostante, compromissione severa dello stato di coscienza, maggior durata delle crisi

Mortalità del 36 % nei pazienti con diagnosi precoce (entro 30 min. dall' esordio delle crisi), versus 75 % con diagnosi tardiva (>24 h)

Mortalità nei pazienti con NCSE trattato e risolto entro 10 h del 10 % vs. 85 % se le crisi durano più di 20 h

Mortalità in NCSE da causa medica identificata era del 27 % vs. 3 % in pazienti da causa non stabilita.

Stato di male Epilettico (SE) refrattario

Mortalità

Alla dimissione: 23–61 %

A 3 mesi: 39 %

Morbidity

Completa guarigione meno probabile per i pazienti con SE refrattario rispetto a SE [39 % a 3 mesi].

Alla dimissione fra 13 sopravvissuti: 23 % stato vegetativo, 62 % disabilità severa, 15 % indipendenti ma con disabilità moderata. Maggiore frequenza di sviluppo di epilessia a lungo termine dopo uno SE refrattario (88% vs. 22 %)

Fattori associati ad un outcome sfavorevole dopo SE refrattario:

Eziologia sottostante, età >50 anni, lunga durata delle crisi, punteggi alti scala APACHE-2

Dopo correzione per eziologia, coma, tipo di crisi, la durata dello SE refrattario non sarebbe correlata con la prognosi

Al fine di prevedere l'outcome dei pazienti con SE, nonché per guidare l'intensità delle cure, è stata validata la Scala di Severità dello Stato Epilettico (STESS: Status Epilepticus Severity Score) (Rossetti et al, 2006; Rossetti et al, 2008; Sutter et al. 2013). La scala si basa sulla valutazione di quattro semplici variabili: lo stato di coscienza, la semeiologia dello SE, l'età del paziente, la presenza di anamnesi positiva per epilessia.

La scala si è mostrata affidabile nell'identificare quali pazienti presentano una buona probabilità di sopravvivere allo stato di male epilettico e di tornare alle condizioni cliniche precedenti.

SCALA DI SEVERITÀ DELLO STATO EPILETTICO (STESS)

<i>Caratteristiche cliniche</i>		<i>Punteggio</i>
Stato di coscienza	Vigile o soporoso/confuso	0
	Coma o stato stuporoso	1
Semeiologia dello SE	SE parziale, SE di assenza o SE mioclonico	0
	SE generalizzato convulsivo	1
	SE non convulsivo	2
Età all'esordio	≤ 65 anni	0
	>65 anni	2
Anamnesi positiva per epilessia	Precedenti per crisi epilettiche	0
	Assenza di precedenti per crisi epilettiche	1
<i>Punteggio totale possibile</i>		<i>0-6</i>
		Outcome favorevole
		<3
		Outcome sfavorevole
		≥3

Va tuttavia precisato che al momento sono necessari altri studi affinché la STESS possa essere utilizzata quale strumento al fine di guidare la prognosi e le scelte terapeutiche. Lo stesso punteggio di cut-off, che dividerebbe i pazienti con outcome favorevole dagli altri, è ancora infatti oggetto di valutazione: un recente studio prospettico (*Sutter et al, 2013*) ha infatti identificato un valore di riferimento differente rispetto a quello dello studio originario (outcome favorevole <4; outcome sfavorevole ≥4).

2. ANALISI SITUAZIONE LOCALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA

Pazienti affetti da stato di male epilettico e ricoverati nel periodo 2011-2012

È stata effettuata un'analisi retrospettiva della documentazione clinica relativa ai pazienti ricoverati nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma per stato di male epilettico o che hanno sviluppato sintomatologia relativa a stato di male, considerando il periodo 2011-2012.

Pazienti e metodi

I dati sono stati ottenuti tramite tre sistemi di tipo informatico:

- programma di statistica EEG: raccoglie l'anamnesi del paziente, le terapie effettuate e tutti i tracciati EEG eseguiti dal paziente con relativi referti; il sistema permette inoltre di immettere dati relativi a particolari quadri EEG-grafici e la presunta o confermata diagnosi;
- programma PiEsse: permette non solo la gestione dei pazienti al momento della valutazione in Pronto Soccorso, ma anche il rilevamento retrospettivo dei dati utilizzando i codici ICD-9 o la diagnosi descrittiva;
- programma per la compilazione delle SDO (scheda di dimissione ospedaliera): ha permesso il rilevamento delle diagnosi codificate con i relativi codici ICD-9, per individuare i pazienti dimessi con diagnosi di stato di male sia come diagnosi principale che secondaria.

Sono stati quindi raccolti i dati anagrafici (sesso, età) e clinici (anamnesi, tipo e possibile eziologia dello S.M., referto EEG, reparto di degenza, terapie effettuate) relativi ai pazienti affetti da stato di male epilettico.

La diagnosi di stato di male epilettico è stata considerata definitiva quando confermata dal quadro EEG-grafico.

Risultati

Sono stati individuati 60 pazienti affetti da stato di male epilettico confermato dall'EEG.

■ **Caratteristiche epidemiologiche:**

- **Età media:** 71,6 anni range: da 23 a 92 anni
- **Sesso :** maschi **n° 15 (25 %)**
femmine **n° 45 (75 %)**
- **Reparto di provenienza (richiedente l'EEG):**
 - Rianimazione: 4
 - Terapia intensiva: 17 (UTIC: 1, CCH: 10, NCH: 4, Rene acuti: 2)
 - P.S./MURG: 11
 - Neurologia: 7
 - Reparti di medicina: 9 (Angiologia, Clinica medica, Infettivologia, Semeiotica, Pneumologia)
 - Geriatria: 3
 - Lungodegenza: 9
- **Epilessia nota:** 24/60

■ **Caratteristiche cliniche:**

- Tipo di stato di male:
 - **SE convulsivo: 13**
 - **S.M. focale motorio: 8**
 - **SE non convulsivo: 39**

N.B. La differenziazione tra CSE e NCSE è stata fatta dalle caratteristiche EEG-grafiche e cliniche al momento dell'esecuzione dell'esame. Tra gli stati di male diagnosticati come non convulsivi all'EEG occorre segnalare che N° 6 casi erano esorditi come convulsivi.

■ **Possibili eziologie**

EZIOLOGIA	PAZIENTI EPILETTICI	PAZIENTI NON EPILETTICI	TOTALE
Ictus ischemico acuto	2	7	9
Ictus ischemico progressivo	1	2	3
Emorragia acuta (traum.)	2	2	4
Emorragia progressiva	2	1	3
Vasculopatia cronica	3	9	12
Neoplasia cerebrale	3	1	4
Sclerosi multipla	2	0	2
Epilessia farmaco-resistente	5	0	5
Sottodosaggio AED	2	0	2
Malattie internistiche	1	4	5
Post-anossico (ACC)	0	2	2
Post-anossico in pz CCH	1	7	8
TVP cerebrale	0	1	1
TOTALE	24	36	60

■ **Farmaci**

Farmaci utilizzati in acuto:

- BDZ in acuto per via e.v. :	Totale pazienti trattati N° 38
DIAZEPAM:	20 pazienti
LORAZEPAM:	12 pazienti
DIAZEPAM + LORAZEPAM:	3 pazienti
MIDAZOLAM:	3 pazienti

Altri farmaci:

- farmaci specifici antiepilettici utilizzati per il trattamento dello S.M. (da soli o in associazione):

FENITOINA	26 pazienti
LEVETIRACETAM	41 pazienti
AC.VALPROICO	13 pazienti

- farmaci sedativi (da soli o in associazione) utilizzati in terapia intensiva per gli S.M. refrattari:

MIDAZOLAM	4 pazienti
PROPOFOL	10 pazienti
TIOPENTALE	1 paziente

- altri farmaci antiepilettici utilizzati in dimissione:

OXCARBAMAZEPINA	9 pazienti
CLOBAZAM	6 pazienti
LACOSAMIDE	2 pazienti
GABAPENTIN	1 pazienti
LAMOTRIGINA	1 pazienti

DISCUSSIONE

Sono stati esaminati 60 pazienti ricoverati per stato di male epilettico o che hanno sviluppato tale condizione durante la degenza nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma nel periodo 2011-2012.

I dati epidemiologici e clinici sono stati ottenuti soprattutto utilizzando il programma di statistica dell'EEG, che ha permesso di raccogliere informazioni riguardanti in primo luogo la diagnosi strumentale di S.M. (considerata indispensabile per questo studio) ed il tipo di S.M. (convulsivo o non convulsivo), ma anche dati riguardanti un'eventuale malattia epilettica sottostante, altri dati anamnestici (quali ad es. recente ictus cerebrale), controlli clinici ed EEG precedenti, terapie in corso e pregresse, terapie in acuto (effettuate in P.S., in reparto, ma anche il test con BDZ), reparto richiedente l'esame.

L'età media dei pazienti è risultata essere di 71,6 anni (sono stati considerati i pazienti adulti) con prevalenza per il sesso femminile. 24/60 pazienti erano epilettici noti.

I reparti che più frequentemente richiedono un EEG urgente per sospetto stato di male epilettico sono i reparti di terapia intensiva, compresa la rianimazione (n 21), seguiti dall'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza (n 11), dalla Lungodegenza, dai reparti di Medicina Interna, di Neurologia e di Geriatria.

Il tipo di S.M. più frequentemente riscontrato è quello di tipo non convulsivo, sebbene occorra considerare che non tutti i pazienti affetti da stato di male convulsivo eseguono l'EEG in corso di degenza, non essendo quest'ultimo prioritario nella gestione di una condizione morbosa pericolosa per la vita. Si deve anche considerare un cospicuo numero di casi (N° 10 pazienti) in cui la clinica non è sempre valutabile, come ad esempio nei pazienti in coma e nei pazienti sedati.

Per quanto riguarda l'eziologia, si vuole sottolineare la prevalenza delle malattie cerebrovascolari (31/60), che sono la causa più probabile di S.M. sia nei pazienti epilettici (10/24) che in quelli non trattati per epilessia (21/36). Altre cause sono le neoplasie cerebrali, le malattie neurologiche preesistenti (come la Sclerosi Multipla), le malattie internistiche (insufficienza renale, sepsi) e lo stato di male post-anossico, come quello che si sviluppa dopo un arresto cardiocircolatorio od in seguito a importanti interventi cardiocirurgici.

Per quel che concerne invece la terapia, occorre sottolineare la grande differenza di trattamento che si evidenzia tra un reparto e l'altro. Anzitutto, solo 38 pazienti su 60 hanno ricevuto un trattamento con bolo di benzodiazepine in fase acuta. Tale terapia non viene instaurata nel caso di pazienti provenienti dalla Rianimazione e dai reparti di Terapia Intensiva (soprattutto la Cardiocirurgia), poiché questi risultano già sedati farmacologicamente, soprattutto con Midazolam; altre cause di mancata o ritardata terapia con benzodiazepine in urgenza risultano essere i casi sottodiagnosticati di stato di male non convulsivo (che non ricevono quindi una terapia tempestiva) ed i casi di pazienti geriatrici e pluripatologici, in particolare quelli con patologie cardio-respiratorie, che vengono direttamente trattati con farmaci antiepilettici (quali Fenitoina e Levetiracetam) anziché con benzodiazepine che potrebbero invece aggravare le dinamiche respiratorie.

Il farmaco di seconda linea più utilizzato risulta essere il Levetiracetam, preferito rispetto alla Fenitoina, sebbene quest'ultimo sia raccomandato dalle linee-guida rispetto al primo.

Una minoranza di pazienti (n 11) hanno inoltre richiesto trattamento con farmaci sedativi (propofol, midazolam, tiopentale) per l'instaurazione di uno S.M. refrattario.

OSPEDALE DI VAIO AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE DI PARMA

Pazienti affetti da Stato di male epilettico e ricoverati nel periodo 2011-2012

È stata effettuata un'analisi retrospettiva della documentazione clinica relativa ai pazienti ricoverati nell'Ospedale di VAIO per stato di male epilettico o che hanno sviluppato sintomatologia relativa a stato di male, considerando il periodo 2011-2012.

Risultati

Sono stati individuati 24 pazienti affetti da stato di male epilettico confermato dall'EEG.

■ Caratteristiche epidemiologiche:

- **Età media:** 69 anni range: da 34 a 98 anni
- **Sesso :** maschi n° 10 (41%)
femmine n°14 (58,3%)
- **Reparto di provenienza (richiedente l'EEG):**
 - Rianimazione: 3
 - P.S./MURG: 5
 - Neurologia: 12
 - Reparti di medicina: 2
 - Unità coronarica: 1
 - Lungodegenza: 1
- **Epilessia nota:** 13/24

■ Caratteristiche cliniche:

- Tipo di stato di male:
 - **SE convulsivo: 11 (N°6 S.M. parziale motorio)**
 - **SE non convulsivo: 13**

■ Possibili eziologie

EZIOLOGIA	PAZIENTI EPILETTICI	PAZIENTI NON EPILETTICI	TOTALE
Ictus ischemico acuto		1	1
Ictus ischemico pregresso	1	1	2
Emorragia acuta	1	1	2
Emorragia progressa	3(2 + sepsi)	1	4
Vasculopatia cronica-pato demenza		3 (1+infarto intestinale)	3
Neoplasia cerebrale	1	2	3
Sclerosi multipla		1(+ sepsi e pompa al baclofen)	1
Epilessia farmaco-resistente	2		2
Malattie internistiche	(Sepsi in 3)	(Sepsi in 1)	//
Trauma pregresso	2 (1 + alcool)		2
Riduz-sosp terapia	4 (1+alcool)		4
TOTALE	14	10	24

■ Farmaci

Farmaci utilizzati in acuto:

- BDZ in acuto per via e.v.:	Totale pazienti trattati N° 24
DIAZEPAM:	8 pazienti
LORAZEPAM:	4 pazienti
DIAZEPAM + MIDAZOLAM:	4 pazienti
MIDAZOLAM:	4 pazienti

Altri farmaci:

- farmaci specifici antiepilettici utilizzati per il trattamento dello S.M. (da soli o in associazione):

DINTOINA	1 pazienti
LEVETIRACETAM	6 pazienti
AC.VALPROICO	2 pazienti

- farmaci sedativi (da soli o in associazione) utilizzati in terapia intensiva per gli S.M. refrattari:

MIDAZOLAM	2 pazienti
FENOBARBITAL	1 paziente

- altri farmaci antiepilettici utilizzati in dimissione:

OXCARBAMAZEPINA	1 pazienti
CARBAMAZEPINA	4 pazienti
CLOBAZAM	1 pazienti
ACIDO VALPROICO	2 pazienti
LEVETIRACETAM	14 pazienti
FENITOINA	3 pazienti
FENOBARBITAL	3 pazienti

DISCUSSIONE

Sono stati esaminati 24 pazienti ricoverati per stato di male epilettico o che hanno sviluppato tale condizione durante la degenza nell'Ospedale di VAIO Fidenza nel periodo 2011-2012.

L'età media dei pazienti è risultata essere di 69 anni (sono stati considerati i pazienti adulti) con prevalenza per il sesso femminile. 14/24 pazienti erano epilettici noti.

I reparti che più frequentemente richiedono un EEG urgente per sospetto stato di male epilettico sono i reparti di Neurologia e Medicina d'Urgenza.

Il tipo di S.M. più frequentemente riscontrato è quello di tipo non convulsivo, sebbene occorra considerare che non tutti i pazienti affetti da stato di male convulsivo eseguono l'EEG in corso di degenza, non essendo quest'ultimo prioritario nella gestione di una condizione morbosa pericolosa per la vita. Si deve anche considerare un numero di casi (N°3 pazienti) in cui la clinica non è sempre valutabile, come ad esempio nei pazienti in coma e nei pazienti curarizzati.

Per quanto riguarda l'eziologia, prevalgono le malattie cerebrovascolari (Totali N° 8/24 di cui 2 con epilessia già nota e 7 non trattati per epilessia). Altre cause sono le neoplasie cerebrali. Frequentemente si riscontrano come causa scatenante la sepsi e l'alcool. Nella nostra casistica non figurano casi di stato post anossico.

Per quel che concerne invece la terapia, occorre sottolineare una certa variabilità di trattamento. La maggior parte dei pazienti (20 su 24) ha ricevuto un trattamento iniziale con benzodiazepine, mentre il farmaco di seconda linea più utilizzato è il Levetiracetam, preferito rispetto alla fenitoina, sebbene quest'ultimo sia raccomandato dalle linee-guida rispetto al primo.

Una minoranza di pazienti ha inoltre richiesto trattamento con farmaci sedativi (midazolam, fenobarbitale) per l'instaurazione di uno S.M. refrattario. Da sottolineare che nel nostro ospedale il Midazolam viene utilizzato spesso come benzodiazepina di prima scelta.

3. OBIETTIVI E INDICATORI

Gli obiettivi specifici del PDT sono in sintesi:

- Miglioramento della qualità assistenziale
- Ottimizzazione dei tempi di trattamento
- Uniformità nelle scelte terapeutiche in accordo alle più recenti evidenze scientifiche

Gli indicatori sono rappresentati da:

- mortalità a 30 giorni nei pazienti con CSE/ricavabile da SDO/ attesa: $\leq 20\%$
- mortalità a 30 giorni nei pazienti con NCSE/ricavabile da SDO/ attesa: $\leq 50\%$
- n. di pz con miglioramento EEG ad un controllo eseguito entro 7 giorni dall'esordio dello SE/archivio EEG/ attesa: $> o = 60\%$

OBIETTIVO	INDICATORE	TIPOLOGIA INDICATORE	MODALITÀ DI CALCOLO		VALORE ATTESO	STANDARD	FONTE DATI	PERIODICITÀ RILEVAZIONE	RESPONSABILE RILEVAZIONE	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
			numeratore	denominatore						
Ridurre la mortalità a 30 giorni per CSE	Mortalità per CSE intraospedaliera	Efficacia	Pazienti deceduti per CSE entro 30 giorni	Totale pazienti con CSE	$\leq 20\%$	19-27%	SDO	Annuale	Sistema Informatico	Claassen et al, 2002; Rossetti et al, 2006
Ridurre la mortalità a 30 giorni per NCSE	Mortalità per NCSE intraospedaliera	Efficacia	Pazienti deceduti per CSE entro 30 giorni	Totale pazienti con NCSE	$\leq 50\%$	65%	SDO	Annuale	Sistema Informatico	Shnecker et al 2003
Migliorare la gestione e il trattamento dello SE	EEG migliorato entro 7 giorni dall'esordio dello SE	Efficacia	Pazienti con miglioramento EEG entro 7 giorni dall'esordio	Totale pazienti con SE	$\geq 60\%$	60%	Archivio EEG	Annuale	Professionisti	

4. MATRICE TEMPI/ATTIVITÀ E RESPONSABILITÀ

GESTIONE AL PRONTO SOCCORSO DELLO STATO DI MALE EPILETTICO CONVULSIVO					
Collocazione	Triage	Area di P.S.		Amb. Specialistico/Area di PS	Area di P.S.
Attività	Triage	Valutazione ed eventuale terapia		Consulenza	Rivalutazione
Coinvolti	Infermiere	Medico P.S.	Infermiere P.S.	Medico neurologo	Medico e Infermiere
Valutazione clinica	Accoglienza del paziente Valutazione del paziente Raccolta di breve anamnesi Attribuzione del codice di priorità secondo protocollo interno –“ CODICE ROSSO ” Invio del paziente in Sala Urgenze Identificazione e registrazione del paziente Informazione parenti	Rapido inquadramento clinico. Stabilizzazione del paziente e trattamento iniziale: protezione del paziente; mantenimento delle vie aeree e della respirazione; terapia acuta Anamnesi (elementi essenziali) deve precisare: nota malattia epilettica o primo episodio; modalità di esordio ed eventuali prodromi e fattori scatenanti; tempo di inizio delle manifestazioni critiche; malattie/patologie/sintomi intercorrenti (febbre, infezioni) Anamnesi farmacologica e tossicologica: ad es.: antiepilettici o altri farmaci attivi sul SNC, sostanze d' abuso; Esame obiettivo generale e neurologico: stato di coscienza/ vigilanza, alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica; presenza di segni di trauma.	Reperimento di accesso venoso; Responsabilità assistenziali e terapeutiche secondo le proprie competenze.	Esecuzione di visita specialistica: formulazione ipotesi diagnostico-terapeutica con eventuale richiesta di ulteriori esami	Rivalutazione dopo le consulenze
Parametri	Misurazione parametri vitali: PA,FC,saturazione O ₂		Misurazione parametri vitali: PA,FC, temperatura corporea		
Richiesta esami di laboratorio		Esami ematici: emocromo, glicemia, elettroliti, creatinina, azotemia, CPK, ALT, AST, coagulazione, dosaggio farmaci antiepilettici, alcolemia ed esame urine per cut-off farmacologici e tossicologici, emogasanalisi arteriosa.	Prelievi e invio dei campioni		
Richiesta esami strumentali		Esami strumentali: ECG-TAC cerebrale. Le indagini vanno eseguite appena possibile, sebbene di solito sia necessario aspettare che l'attacco sia stato controllato e che il paziente sia stabile.	ECG	EEG : contatto telefonico con TNFP per concordare tempi e modalità di esecuzione.	
Impostazione terapia farmacologica in acuto		terapie in acuto: -trattare eventuali disordini metabolici -in storia di abuso etilico somministrazione di tiamina. -Benzodiazepine e.v.	Somministrazione della terapia secondo indicazione medica	Scelta del farmaco antiepilettico dopo la somministrazione delle BDZ e.v.	
Eventuale richiesta di Consulenze		- Consulenza neurologica - Valutazione rianimatoria: nel caso di pazienti instabili, con problematiche respiratorie che necessitino di IOT o con stato di male refrattario			
Esami Strumentali		TAC cerebrale: richiesta informatica, contatto telefonico con radiologi, per concordare tempi e modalità di esecuzione dell'esame TC encefalo		EEG: refertazione del tracciato	
EVENTI RISULTATO	Attribuzione codice colore	Ricovero		Ricovero	<u>In base all'evoluzione</u> Ricovero in U.O. Neurologia/ Area internistica o U.O. Anestesia e Rianimazione

GESTIONE AL PRONTO SOCCORSO DELLO STATO DI MALE EPILETTICO NON CONVULSIVO

Collocazione	Triage	Area di P.S.		Amb. Specialistico	Area di P.S.
Attività	Triage	Valutazione ed eventuale terapia		Consulenza	Rivalutazione
Coinvolti	Infermiere	Medico P.S.	Infermiere P.S.	Medico neurologo	Medico e Infermiere
Valutazione clinica	Accoglienza del paziente Valutazione del paziente Raccolta di breve anamnesi Attribuzione del codice colore di priorità secondo protocollo interno Identificazione e registrazione del paziente Informazione parenti	Rapido inquadramento clinico Anamnesi patologica remota e prossima nota malattia epilettica ; modalità di esordio ed eventuali prodromi e fattori scatenanti; tempo di durata dei sintomi; malattie/patologie/sintomi intercorrenti (febbre, infezioni) Anamnesi farmacologica e tossicologica: ad es.: antiepilettici o altri farmaci attivi sul SNC, sostanze d'abuso; Esame obiettivo generale e neurologico: vigilanza, orientamento, alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica; presenza di segni di trauma.	Posizionamento di accesso venoso. Responsabilità assistenziali e terapeutiche secondo le proprie competenze.	Esecuzione di visita specialistica: formulazione ipotesi diagnostico-terapeutica con eventuale richiesta di ulteriori esami	Rivalutazione dopo le consulenze
Parametri	Misurazione parametri vitali: PA,FC, saturazione O ₂		Misurazione parametri vitali: PA,FC, temperatura corporea		
Richiesta esami di laboratorio		Esami ematici: emocromo, glicemia, elettroliti, creatinina, azotemia, CPK, ALT, AST, coagulazione, dosaggio farmaci antiepilettici, alcolemia ed esame urine per cut-off farmacologici e tossicologici.	Prelievi e invio dei campioni		
Richiesta esami strumentali		Esami strumentali: ECG, TAC cerebrale	ECG	EEG: contatto telefonico con TNFP per concordare tempi e modalità di esecuzione.	
Impostazione terapia farmacologica		terapie in acuto: -trattare eventuali disordini metabolici		Terapia in acuto: -benzodiazepine ev. (se possibile in corso di EEG) -scelta del farmaco antiepilettico	
Eventuale richiesta di Consulenze		Consulenza neurologica			
Esami Strumentali		TAC cerebrale: richiesta informatica, contatto telefonico con radiologi, per concordare tempi e modalità di esecuzione dell'esame TC encefalo		EEG: refertazione del tracciato	
EVENTI RISULTATO	Attribuzione codice colore	ricovero		Ricovero diretto o rinvio in PS per ricovero	Ricovero in U.O. Neurologia/area internistica

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ STATO DI MALE EPILETTICO A PARTENZA DAL 118

Funzione /Attività	118	Infermiere di Triage	Infermiere di PS	Medico di PS	Tecnici	Neurologo	Rianimatore	Neuro-Radiologo
Intervista telefonica 118	R							
Equipaggio del 118: valutazione preliminare	R							
Attribuzione codice 118	R							
Triage attribuzione codice di priorità		R						
Valutazione paziente con SE				R				
Richiesta esami di laboratorio/ esami strumentali			C	R				
Richiesta di Consulenza neurologica				R		C		
Richiesta di Rianimatore							R*	
Effettuazione consulenza neurologica						R		
Richiesta indagini ulteriori				R		C		
Esecuzione TAC					R*			R*
Esecuzione EEG					R*	R*		
Ricovero presso il reparto specialistico/area internistica				R		C		

C = coinvolto

R = responsabile

R*= per il proprio ambito di competenza specialistica

GESTIONE DELLO STATO DI MALE EPILETTICO CONVULSIVO AD ESORDIO INTRAOSPEDALIERO

Collocazione	Reparto ospitante		Reparto ospitante	Reparto ospitante
Attività	valutazione ed eventuale terapia		consulenza	rivalutazione
Coinvolti	Medico di reparto	Infermiere di reparto	Medico neurologo	Medico e Infermiere
Valutazione clinica	<p>Rapido inquadramento clinico. Stabilizzazione del paziente e trattamento iniziale: protezione del paziente; mantenimento delle vie aeree e della respirazione; terapia acuta. Esame obiettivo generale e neurologico: stato di coscienza/ vigilanza, alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica</p>	Responsabilità assistenziali e terapeutiche secondo le proprie competenze.	<p>Esecuzione di visita specialistica: formulazione ipotesi diagnostico-terapeutica con eventuale richiesta di ulteriori esami</p>	Rivalutazione dopo la consulenza
Parametri		Misurazione parametri vitali: PA,FC, temperatura corporea		
Richiesta esami di laboratorio	<p>Controllo dei principali esami ematici: emocromo, glicemia, elettroliti (sodio, potassio), creatinina, azotemia, calcemia, CPK, ALT, AST, coagulazione, dosaggio farmaci antiepilettici.</p>	Prelievi e invio dei campioni	Richiesta di eventuali esami laboratoristici a completamento	
Richiesta esami strumentali	<p>-TAC cerebrale ed EEG: condividendo con il consulente neurologo i tempi e le modalità di esecuzione degli esami. Le indagini vanno eseguite appena possibile, sebbene di solito sia necessario aspettare che l'attacco sia stato controllato e che il paziente sia stabile.</p>		<p>-EEG -eventuale RMN encefalo e/o rachicentesi diagnostica in casi selezionati</p>	
Impostazione terapia farmacologica in acuto	<p>terapie in acuto: - Benzodiazepine e.v. - trattare l'ipoglicemia - in presenza di anamnesi di etilismo somministrare tiamina</p>	Somministrazione della terapia secondo indicazione medica	Scelta del farmaco antiepilettico dopo la somministrazione delle BDZ e.v.	
Eventuale richiesta di Consulenze	<p>Consulenza neurologica: contattando telefonicamente il neurologo di guardia -valutazione rianimatoria: nel caso di pazienti instabili, con problematiche respiratorie che necessitino di IOT o con stato di male refrattario</p>			
Esami Strumentali	<p>-TAC cerebrale urgente: richiesta secondo protocollo Aziendale,, contatto telefonico con radiologi per concordare tempi e modalità di esecuzione dell'esame -EEG: contatto telefonico con TNFP per concordare tempi e modalità di esecuzione.</p>		EEG: refertazione del tracciato	
EVENTI RISULTATO				<p><u>In base all'evoluzione:</u> continuazione del ricovero nel reparto ospitante o trasferimento in U.O. Neurologia o in U.O. Anestesia e Rianimazione</p>

GESTIONE DELLO STATO DI MALE EPILETTICO NON CONVULSIVO AD ESORDIO INTRAOSPEDALIERO

Collocazione	Reparto ospitante		Reparto ospitante/Amb. Specialistico	Reparto ospitante
Attività	valutazione ed eventuale terapia		consulenza	rivalutazione
Coinvolti	Medico di reparto	Infermiere di reparto	Medico neurologo	Medico e Infermiere
Valutazione clinica	Valutazione dell'alterazione dello stato di coscienza o delle alterazioni comportamentali. Stabilizzazione dei parametri vitali. Esame obiettivo generale e neurologico: stato di coscienza/ vigilanza, alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica	Responsabilità assistenziali e terapeutiche secondo le proprie competenze.	Esecuzione di visita specialistica: formulazione ipotesi diagnostico-terapeutica con eventuale richiesta di ulteriori esami	Rivalutazione dopo la consulenza
Parametri		Misurazione parametri vitali: PA,FC, temperatura corporea		
Richiesta esami di laboratorio	Controllo dei principali esami ematici: emocromo, glicemia, elettroliti (sodio, potassio), creatinina, azotemia, calcemia, CPK, ALT, AST, coagulazione, dosaggio farmaci antiepilettici.	Prelievi e invio dei campioni	Richiesta di eventuali esami laboratoristici a completamento	
Richiesta esami strumentali	-TAC encefalo ed EEG: condividendo con il consulente neurologo i tempi e le modalità di esecuzione degli esami		-EEG -eventuale RMN encefalo e/o rachicentesi diagnostica in casi selezionati	
Impostazione terapia farmacologica in acuto		Somministrazione della terapia secondo indicazione medica	Terapia in acuto: -benzodiazepine ev . (se possibile in corso di EEG) -scelta del farmaco antiepilettico	
Eventuale richiesta di Consulenze	Consulenza neurologica: inviando la richiesta via fax o contattando telefonicamente il neurologo di guardia con cui stabilire modalità e tempi di esecuzione di EEG e TC encefalo -valutazione rianimatoria: nel caso di pazienti instabili, con problematiche respiratorie che necessitino di IOT o con stato di male refrattario			
Esami Strumentali	-TAC encefalo urgente: richiesta secondo protocollo Aziendale, contatto telefonico con radiologi per concordare tempi e modalità di esecuzione dell'esame -EEG: contatto telefonico con TNFP per concordare tempi e modalità di esecuzione.		EEG: refertazione del tracciato	
EVENTI RISULTATO				In base all'evoluzione: il medico Neurologo consulente deciderà il successivo Iter Diagnostico e terapeutico

MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ STATO DI MALE EPILETTICO INTRAOSPEDALIERO

Funzione/Attività	Infermiere di reparto	Medico di reparto	Tecnici	Neurologo	Rianimatore	Neuro-Radiologo
Valutazione paziente con SE		R				
Richiesta esami di laboratorio/ esami strumentali	C	R		C		
Richiesta di Consulenza neurologica		R		C		
Richiesta di Rianimatore					R*	
Effettuazione consulenza neurologica				R*		
Richiesta indagini ulteriori		R		C		
Esecuzione TAC			R*			R*
Esecuzione EEG			R*	R*		
Trasferimento c/o altro reparto		R		R*	R	

C = coinvolto

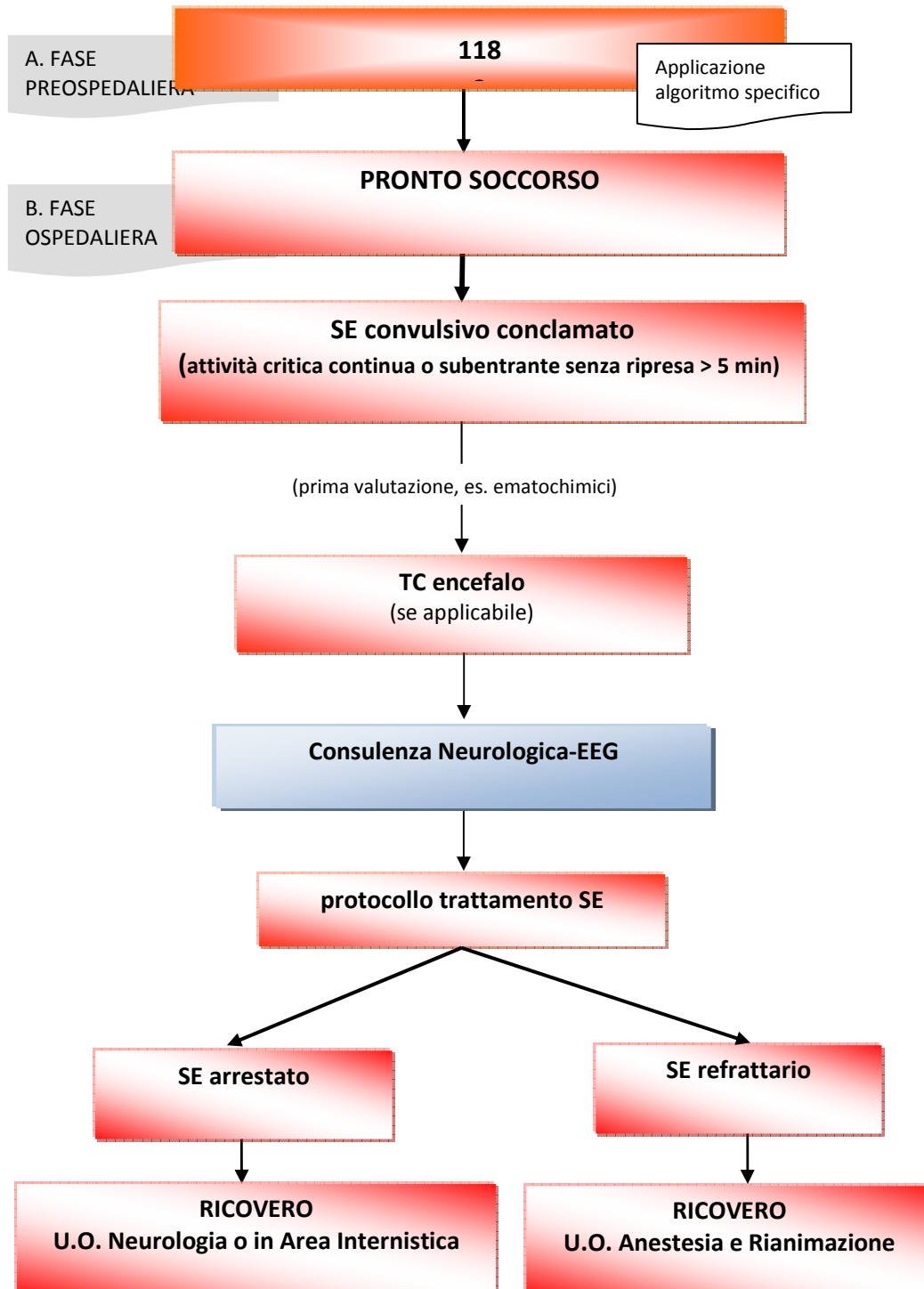
R = responsabile

R* = per il proprio ambito di competenza specialistica

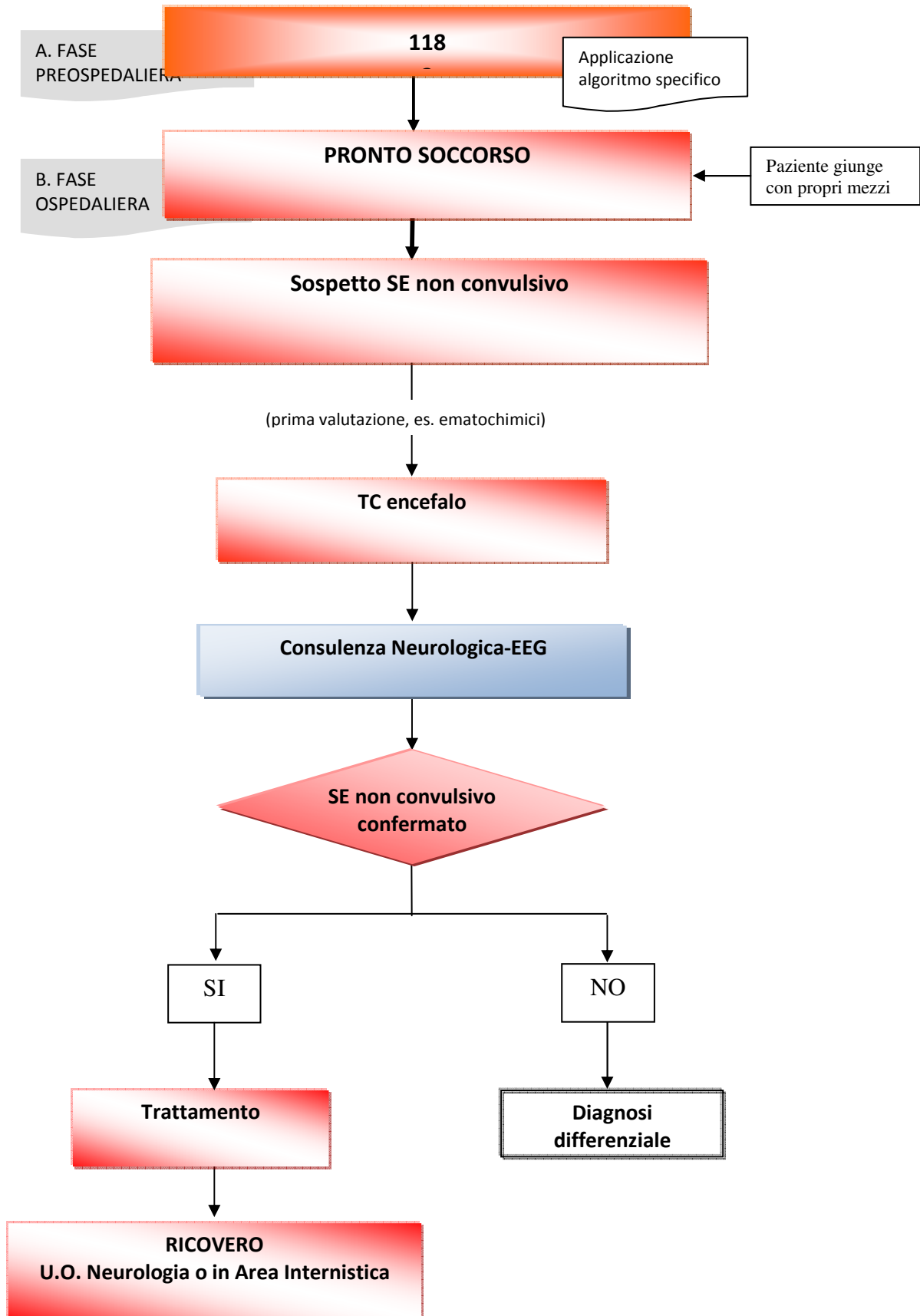
5. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO

A. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO AD ESORDIO TERRITORIALE

A.1 Flow chart: paziente con Stato di Male Epilettico convulsivo



A.1.1 Flow chart: paziente con Stato di Male Epilettico non convulsivo



A.2 Fase pre-ospedaliera

Prima valutazione della centrale operativa 118 e consigli alla prima assistenza e alle misure di sicurezza in attesa dei soccorsi

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON CRISI CONVULSIVA (SOSPETTO SE)

Applica algoritmo “Valutazione del Paziente Non Traumatico”

Assicura la gestione di ABCDE e applica le misure di trattamento di base che includono: rilevazione della saturazione dell'ossigeno mediante pulsiossimetria, somministrazione di ossigeno ad alti flussi (10/12 litri /min) con mascherina non-rebreath, rilevazione PA., reperimento accesso venoso se possibile (riempimento volemico limitato se non presenti segni di ipovolemia), applicazione elettrodi monitor per rilevazione ECG.

Valuta segni e sintomi

Osserva la presenza di crisi tonico cloniche generalizzate e/o parziali.

Durante la raccolta dell'anamnesi ricerca specificatamente le cause che hanno determinato la crisi convulsiva chiedendo alla persona soccorsa o ai familiari:

- Il paziente è un epilettico noto?
- E' in terapia con farmaci antiepilettici, ed ha assunto regolarmente la terapia?
- La terapia antiepilettica ha subito variazioni di dosaggio?
- Lo stato di salute nel periodo immediatamente precedente alla crisi convulsiva era ottimale?
- Ha avuto stato febbrile ?
- E' un paziente diabetico? (la crisi può essere secondaria a ipoglicemia?)
- La paziente è in stato di gravidanza? (la crisi potrebbe essere secondaria ad eclampsia).
- Ha avuto dei precedenti per trauma cranico?
- Ci sono segni di alcolismo o di abuso di farmaci o droghe?

Diagnosi da campo

Formula , sulla base dei segni e dei sintomi riscontrati l'ipotesi di diagnosi da campo di “Crisi convulsiva (sospetta SE)”.

Obiettivo del trattamento

Risoluzione della crisi convulsiva

A) Se epilettico non noto e risoluzione della 1° crisi: trasporta senza somministrare farmaci.

B) Se la crisi dura da più di 5 minuti (Stato di male) e/o il paziente è cianotico:

1. Somministra lorazepam 4 mg e.v., ovvero diazepam 10 mg e.v. ovvero midazolam 5 mg im. o e.v.
2. Se la crisi convulsiva si ripresenta in rapida successione o comunque dopo un tempo inferiore ai 5', ripetere la somministrazione fino ad un massimo di quattro somministrazioni.
3. Dopo l'esaurimento della crisi valuta la glicemia (se non è stato possibile farlo prima): nel caso il valore sia inferiore ai 60mg/dl considera l'applicazione dell'algoritmo specifico.
4. Se durante il management di A e di B la frequenza respiratoria scende al di sotto di 10 atti/minuto considera la somministrazione di Flumazenil 0.3 mg. E.V. ripetibile ogni 2' fino a raggiungere un dosaggio massimo di 1 mg.

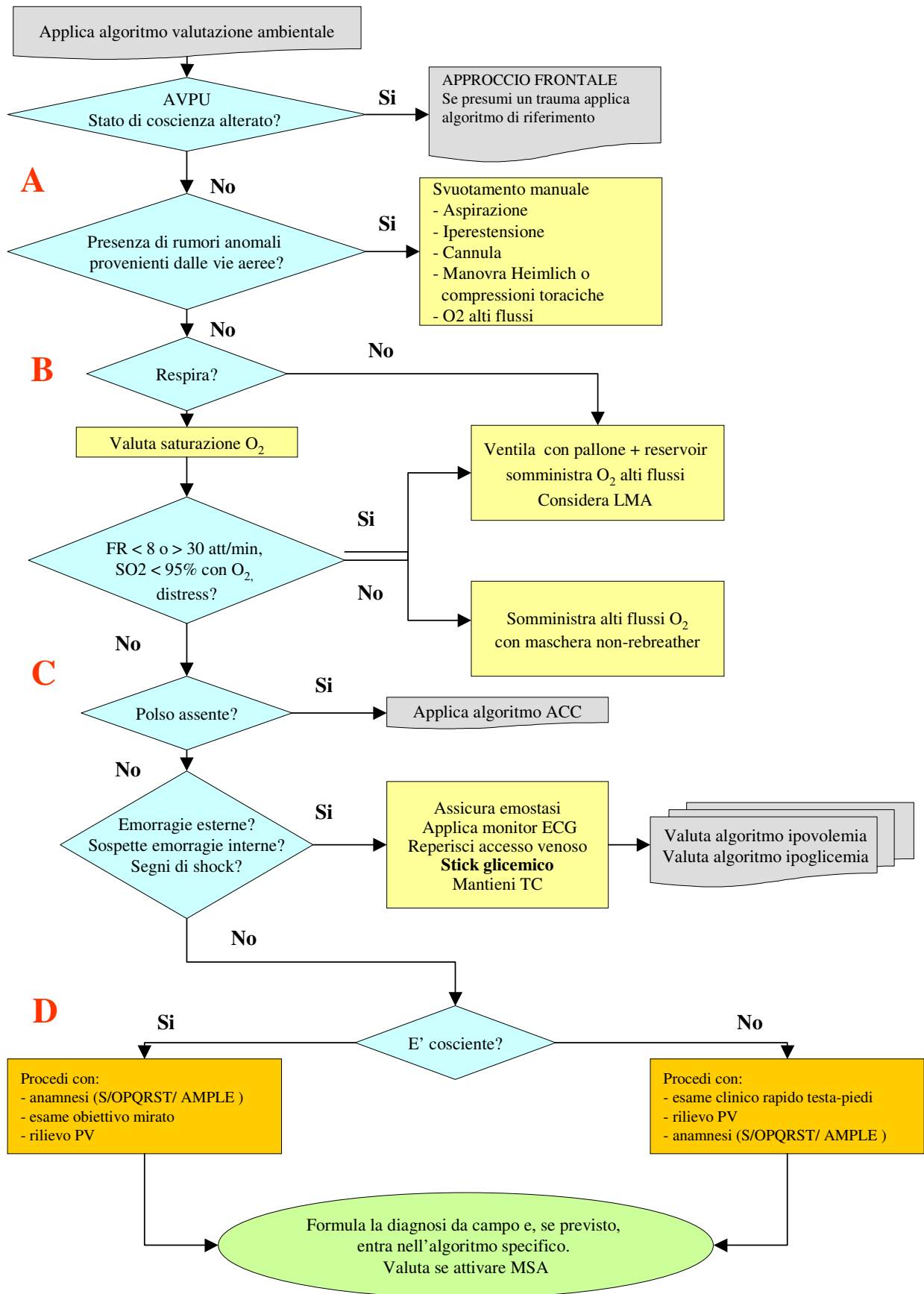
Dopo aver corretto i problemi di A e di B sulla scena inizia il trasporto rapido assicurando la rivalutazione continua fino all'arrivo in ospedale.

Documenta la valutazione e il trattamento effettuato e trasferisci le informazioni al personale dell' Unità Operativa accettante.

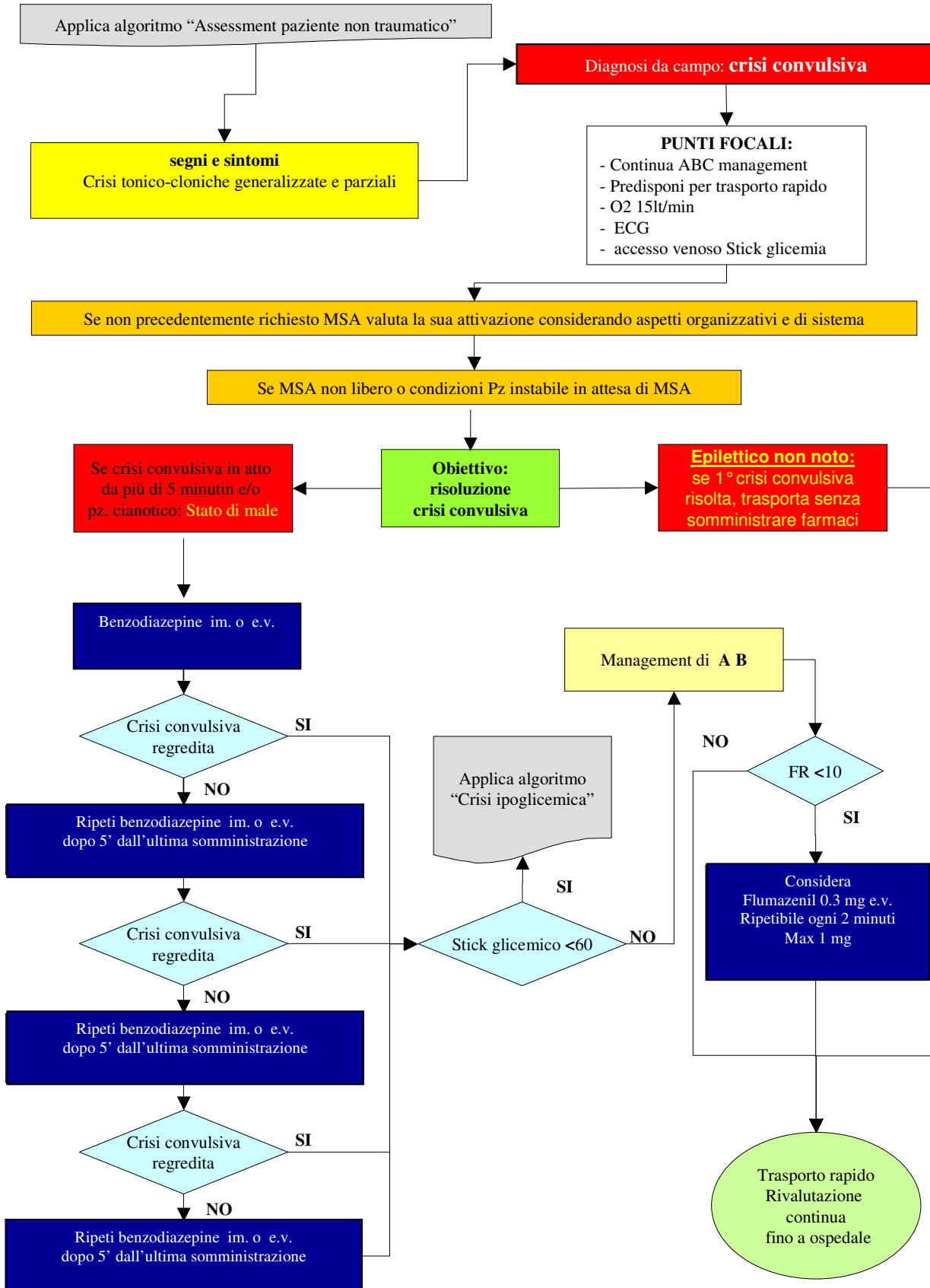
INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Se il paziente è in fase post critica , oltre alle misure generali di supporto, bisogna prestare attenzione all'anamnesi utilizzando il metodo SAMPLE, seguito da un rapido esame fisico testa- piedi per verificare la presenza di eventuali lesioni provocate dai movimenti della fase acuta.

ALGORITMO DI VALUTAZIONE DEL PAZIENTE NON TRAUMATICO



CRISI CONVULSIVA



A.3 Fase Ospedaliera

Valutazione in pronto soccorso del paziente con stato di male epilettico

Il percorso di Pronto Soccorso segue una prassi abituale ma deve tener conto del fattore tempo:

- L'esame del paziente deve concentrarsi soprattutto sui parametri di coscienza/vigilanza e cogliere i segnali indiretti di crisi (morsus, incontinenza).
 - Le indagini ematochimiche sono quelle di routine con aggiunta del dosaggio farmaci nel caso di epilettici già noti ed in trattamento.
 - La consulenza neurologica deve essere richiesta con la necessaria tempestività ed il neurologo in turno si occuperà di attivare il tecnico di neurofisiopatologia per l'esecuzione dell'EEG.
-
- Nei giorni festivi o nelle ore notturne sarà il neurologo a decidere in base al profilo del singolo caso ed all'andamento del quadro clinico, la convocazione del tecnico reperibile.
 - La TAC cerebrale dovrà essere richiesta anche quando si tratti di soggetto precedentemente noto per epilessia.
 - Nel caso di crisi interrotte non è richiesto alcun provvedimento terapeutico ma soltanto monitoraggio.
 - Nel caso invece di nuove manifestazioni si dovrà provvedere a somministrare benzodiazepine secondo schema, ripetendo la somministrazione non prima di 20 minuti se sono ancora presenti crisi.

IN PRONTO SOCCORSO SONO PIÙ COMUNI DUE SCENARI DI PRESENTAZIONE CLINICA:

- A) Paziente che accede al P.S. con Evidente Stato di Male Epilettico Convulsivo
- B) Paziente che accede al P.S. con Stato di Male Epilettico non Convulsivo

A) Stato di Male Epilettico Convulsivo

- **Ingresso al Pronto Soccorso (Triage):**
L'Infermiere di Triage valuta il paziente, ed in caso di crisi convulsiva in atto, fornisce il primo soccorso (protezione del paziente; mantenimento delle vie aeree e della respirazione), attribuisce il codice-colore **ROSSO**, in accordo con le procedure di Triage dell'U.O., trasferisce il paziente in sala urgenze e successivamente lo identifica e lo registra.
- **Inquadramento clinico e terapie in acuto in Pronto Soccorso:**
 - Stabilizzazione del paziente e trattamento iniziale:
 - protezione del paziente
 - mantenimento delle vie aeree e della respirazione
 - reperimento di accesso venoso e prelievo ematico
 - segni vitali: misurazione PA, FC, temperatura corporea, saturazione O₂
 - trattamento degli eventuali disordini metabolici;
 - Benzodiazepine e.v.: (Diazepam, Lorazepam) secondo schema "Emergent initial therapy".
 - Anamnesi patologica: nota malattia epilettica o primo episodio; presenza di fattori scatenanti, malattie predisponenti (interventi neurochirurgici pregressi, traumi cranici, malattie metaboliche), patologie/sintomi intercorrenti: in particolare febbre, infezioni;
 - Anamnesi farmacologica e tossicologica: ad es.: antiepilettici o altri farmaci attivi sul SNC, sostanze d'abuso;
 - Esame obiettivo generale e neurologico: Alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica; presenza di segni di trauma.

- Esami ematici: emocromo, glicemia, elettroliti, creatinina, azotemia, CPK, ALT, AST, coagulazione, dosaggio farmaci antiepilettici (fenitoina, ac.valproico, carbamazepina, fenobarbitale), alcolemia ed esame urine per cut-off farmacologici e tossicologici.
- Esami strumentali (TAC cerebrale ed EEG): le indagini vanno eseguite quando possibile e in accordo con il neurologo, sebbene di solito sia necessario aspettare che l'attacco sia stato controllato e che il paziente sia stabile.
- Consulenze: Il medico di P.S. richiede la consulenza neurologica; lo specialista perfeziona l'anamnesi, effettua l'esame obiettivo neurologico, imposta la terapia di II linea. Inoltre richiede ed esegue eventuali ulteriori accertamenti diagnostici in casi selezionati (rachicentesi diagnostica, RMN encefalo).
Nel caso di pazienti instabili, con problematiche respiratorie che necessitino di IOT o con stato di male refrattario, dovrà essere richiesta la valutazione rianimatoria.

Il consulente è tenuto ad identificarsi, nel referto della consulenza da consegnare al Medico di Pronto Soccorso, con il timbro personale, firma.

B) Stato di Male Epilettico Non Convulsivo

È una condizione clinica difficilmente diagnosticata in ambito di emergenza-urgenza, in quanto si manifesta come un'alterazione dello stato mentale che varia da una lieve alterazione comportamentale fino a un coma franco, comprendendo anche afasia, deficit cognitivi, allucinazioni, "sintomi psicotici".

La diagnosi dovrebbe essere sospettata nei pazienti con una storia di crisi epilettiche che si presentano con periodo post-critico prolungato, ma anche in pazienti senza una storia di comizialità che si presentano con un'alterazione dello stato mentale di incerta origine, non altrimenti spiegabile (esami ematochimici e neuroradiologici non diagnostici).

Al contrario dello SE convulsivo, gli esami strumentali rivestono importanza fondamentale, in quanto la diagnosi di certezza si effettua solo con l'EEG.

▪ **Ingresso al Pronto Soccorso (Triage):**

L'infermiere di triage accoglie il paziente, raccoglie una breve anamnesi, lo identifica e lo registra, assegna il codice-colore (in accordo con le procedure dell'U.O.) e lo indirizza all'area clinica ritenuta idonea.

▪ **Inquadramento clinico in Pronto Soccorso:**

- Anamnesi patologica: nota malattia epilettica o primo episodio; presenza di fattori scatenanti, malattie predisponenti (interventi neurochirurgici pregressi, traumi cranici, malattie metaboliche), patologie/ sintomi intercorrenti: in particolare febbre, infezioni;

- Anamnesi farmacologica e tossicologica: ad es.: antiepilettici o altri farmaci attivi sul SNC, sostanze d'abuso;

- Esame obiettivo generale e neurologico: alterazioni evidenti dell'obiettività neurologica; presenza di segni di trauma.

- Esami di laboratorio: valgono gli stessi test descritti per lo S.E. convulsivo.

- Indagini strumentali: in questi casi è necessario eseguire la TAC cerebrale, indispensabile per la diagnosi differenziale.

- Consulenze: Il medico di P.S. richiede la consulenza neurologica; lo specialista perfeziona l'anamnesi, effettua l'esame obiettivo neurologico, richiede e valuta l'EEG e se il tracciato è indicativo di SE non convulsivo somministra terapia con BDZ ev., se possibile in corso di registrazione. Inoltre richiede ed esegue eventuali ulteriori accertamenti diagnostici in casi selezionati (rachicentesi diagnostica, RMN encefalo).

Approccio del neurologo in urgenza

Il neurologo di guardia chiamato in consulenza perfeziona l'anamnesi e l'esame obiettivo neurologico. Quando le condizioni cliniche lo consentono, contatta il tecnico per l'esecuzione dell'EEG e valuta l'esame. Se il tracciato è indicativo di SE non convulsivo somministra BZD ev. se possibile in corso di registrazione. Inoltre richiede ed esegue eventuali ulteriori accertamenti diagnostici in casi selezionati (rachicentesi diagnostica, RMN encefalo).

Il neurologo dà indicazioni per le scelte terapeutiche in base all'evoluzione.

ALBERO DECISIONALE IN BASE ALL'EVOLUZIONE

Il soggetto che presenta crisi subentranti può presentare tre tipi di evoluzioni:

- A. Il paziente risponde alle BDZ e le crisi sono arrestate
 - B. Il paziente non risponde alle BDZ ed occorre passare alla seconda linea di trattamento per lo SDM
 - C. Il paziente non risponde alla seconda linea di trattamento, lo specialista richiede accesso all'U.O. Anestesia e Rianimazione.
- **CASO A. Il paziente risponde alle BDZ e le crisi sono arrestate**
Si procede al ricovero per osservazione clinica e per valutare il rischio di recidiva. In base ai dati della storia, ai dati clinici e strumentali si provvede a disporre il trattamento anti-epilettico più congruo.
 - **CASO B. Il paziente non risponde alle BDZ ed occorre passare alla seconda linea di trattamento per lo SE**
Il paziente che non risponde alle BDZ (almeno due somministrazioni a distanza di 10 minuti) viene sottoposto al trattamento infusivo di carico con la fenitoina.
E' necessario provvedere al ricovero. Tale procedura dovrà realizzarsi in ambiente monitorato e sotto la sorveglianza del neurologo. Nel caso di nota intolleranza alla Fenitoina o di grave epatopatia, a giudizio esclusivo del neurologo si potrà dare indicazione a trattamenti di seconda linea alternativi.
 - **CASO C. Il paziente non risponde alla seconda linea di trattamento e richiede accesso all'Unità di Terapia Intensiva.**
Nel caso il paziente non risponda alla seconda linea di trattamento dello SE ne è richiesto il trasferimento in Unità di terapia Intensiva per la somministrazione di farmaci anestetici e per il monitoraggio, i supporti respiratori e di circolo richiesti dalla condizione. Nel caso sia richiesta la procedura per ottenere la "burst suppression" il neurologo si renderà disponibile a verificare gli effetti di dose/risposta ed a concordare con il rianimatore i termini del monitoraggio.

**L'inizio di un terapia antiepilettica, che prevede l'utilizzo di farmaci da somministrare in terapia intensiva, deve essere concordata con il rianimatore. L'accesso di un paziente alla terapia intensiva deve tener conto della storia clinica del paziente e delle sue condizioni attuali e non solo della comparsa di crisi epilettiche.*

**Il consulente è tenuto ad identificarsi, nel referto della consulenza da consegnare al Medico di Pronto Soccorso, con il timbro personale, firma e numero di telefono rintracciabile.*

Ricovero

Lo specialista Neurologo procederà al ricovero c/o la U.O. di Neurologia.

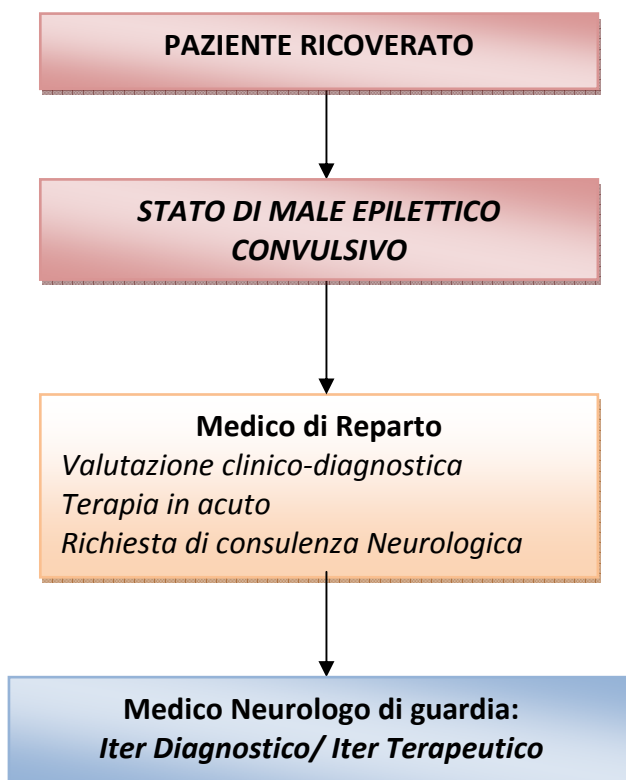
In assenza di posti letto disponibili nel reparto a lui afferente, il neurologo definirà il percorso clinico successivo del paziente e indicherà al medico di Pronto Soccorso l'indicazione al ricovero in area internistica (**salvo i casi refrattari indirizzati alla U.O. Anestesia e Rianimazione**).

B. PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON STATO DI MALE EPILETTICO AD ESORDIO INTRAOSPEDALIERO

B.1 Flow-chart: paziente con Stato di Male Epilettico convulsivo

Il Medico di Reparto, in caso di Stato di Male Epilettico convulsivo in pazienti ricoverati per altra patologia, dopo un'attenta valutazione clinico-diagnostica, inizia la terapia in acuto (BDZ e.v., trattamento dell'ipoglicemia, somministrazione di tiamina in caso di anamnesi di etilismo), chiede la consulenza neurologica.

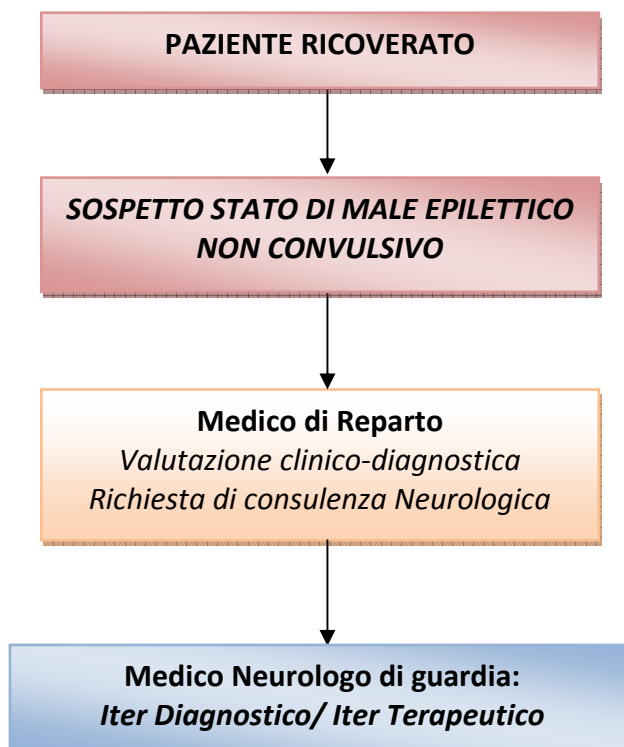
Il medico neurologo di guardia, in base alle condizioni del paziente consiglierà l'iter diagnostico e terapeutico del paziente.



B.1.1 Flow-chart: paziente con Stato di Male Epilettico non convulsivo

Il Medico di Reparto in caso insorgano sintomi che facciano sospettare uno Stato di Male Epilettico non convulsivo in pazienti ricoverati per altra patologia , dopo un'attenta valutazione clinico-diagnostica chiede la consulenza neurologica.

Il medico neurologo di guardia in base alle condizioni del paziente consiglierà l'iter diagnostico e terapeutico del paziente.



6. RESPONSABILITÀ

Responsabile generale del PDT: Dott. E. Montanari, Prof. E. Sasso

Sono responsabili della applicazione a livello aziendale/dipartimentale del seguente percorso e del suo monitoraggio col supporto dei responsabili/referenti delle diverse strutture coinvolte e della SSD. Governo Clinico.

In particolare :

1. Coordinare le attività finalizzate alla progettazione del percorso del paziente attraverso il coinvolgimento degli operatori delle unità operative interessate
2. Approvazione del PDT
3. Definire gli obiettivi che devono essere negoziati con i responsabili di tutte le strutture coinvolte nel PDT
4. Definire i bisogni di addestramento e pianificare adeguati momenti formativi
5. Individuare le fasi di processo e le attività critiche per:
 - stabilire la necessità di sviluppare procedure ed istruzioni operative/ protocolli a supporto della gestione delle attività critiche del processo/ percorso
 - individuare gli indicatori pertinenti al monitoraggio dell'attività e dei suoi risultati
6. Istruire il personale interessato sui rischi e sulle modalità di comportamento, fornendogli la documentazione necessaria
7. Sorvegliare l'andamento generale del percorso, rilevare le criticità ed attivare azioni correttive
8. Controllare i risultati ottenuti per gli indicatori e stabilire, eventuali necessità di apportare correzioni o miglioramenti al percorso
9. Pianificare momenti sistematici di verifica dei risultati
10. Risolvere eventuali problematiche contingenti segnalate dagli operatori coinvolti nel percorso
11. Mantenere aggiornata la documentazione di propria competenza necessaria al corretto svolgimento del percorso (Protocolli, linee guida, procedure, ecc...)
12. Sorvegliare l'andamento del percorso in relazione anche all'applicazione delle linee guida, protocolli, procedure previste, motivando eventuali decisioni che si discostino da quanto previsto
13. Rilevare e gestire le criticità attivando le opportune azioni correttive/di miglioramento necessarie
14. Identificare gli indicatori di performance e/o qualità tecnica più idonei per la gestione controllata del processo attivando gli opportuni sistemi di monitoraggio.

7. VERIFICA DEI RISULTATI

L'attività di verifica dei risultati é sistematica e prevede momenti di confronto all'interno dell'equipe e con i professionisti coinvolti.

In particolare almeno 2 volte l'anno (frequenza almeno semestrale) i Responsabili generali del PDT organizzano incontri di Riesame la cui partecipazione é rivolta a tutti coloro che ricoprono ruoli di responsabilità all'interno del PDT.

I Responsabili generali del PDT potranno convocare incontri aggiuntivi in base alle necessità rilevate.

Durante l'incontro vengono presi in considerazione:

- L'andamento generale del PDT sulla base degli indicatori stabiliti
- La gestione degli eventi indesiderati clinici ed organizzativi
- I risultati correlati agli eventuali obiettivi di budget
- Almeno una volta l'anno l'andamento su eventuali attività di ricerca avviate in proposito
- Almeno una volta l'anno lo stato di avanzamento dell'attività di formazione ed addestramento degli operatori, degli specializzandi, ecc...

I risultati di tale attività di verifica sono verbalizzati.

AUDIT CLINICO

Tutti i casi trattati all'interno del PDT rispetto ai quali si verificano particolari criticità sono oggetto di confronto e di discussione collegiale tra tutti i professionisti coinvolti.

Tale confronto avviene all'interno di momenti di Audit clinici i cui esiti rimangono documentati per la condivisione delle informazioni e delle conoscenze con tutti i professionisti interessati

8. DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

Considerato il coinvolgimento del 118 e delle U.O. delle Aziende Sanitarie di Parma interessate nella preparazione del documento e visto il numero di professionisti coinvolti, la strategia di implementazione e diffusione prevede:

- Un convegno di presentazione del PDTA per illustrare i punti salienti al personale sanitario e in particolare a Medici e infermieri della Centrale Operativa 118, di Pronto Soccorso, Neurologia, Neurochirurgia, Neuroradiologia, Rianimazione.
- La sensibilizzazione dei Medici di Medicina Generale.
- La diffusione del PDT a tutti i professionisti tramite l'intranet
- Una “*reminder” di dimensioni ridotte contenente una estrema sintesi del lavoro e il diagramma di flusso o flow-chart (strumenti che costituiscono l'anello di congiunzione fra supporti cartacei e informatici) da consegnare ai medici e infermieri.
- Un audit e feedback dopo un anno dall'implementazione.

I dati sono rilevati dai professionisti tramite il sistema informativo aziendale, il dato finale è raccolto dal Direttore di ciascuna U.O. e analizzato collegialmente.

La SSD.Governo Clinico funge da case management e supporta l'applicazione del percorso, avvia opportune azioni correttive laddove si verificano scostamenti rispetto ai risultati e/o comportamenti attesi, e affianca i professionisti nell'aggiornamento periodico alla luce delle nuove acquisizioni e comunque entro due anni.

Questo formato, tuttavia, dovrebbe sempre essere integrato dal volume completo, in quanto, a volte, la concisione delle frasi e la selezione di alcuni aspetti del tema oggetto del PDTA potrebbero dare origine a uno strumento eccessivamente ridotto.*

***Il volume completo è reperibile nel sito intranet dell'AOU-PR: Menu Principale-> Direzione-> Governo Clinico, Gestione del Rischio, Qualità e Accreditamento-> Governo Clinico & Appropriatazza ([leggi tutto](#))*

***Il volume completo è reperibile nel sito intranet dell'AUSL- PR*

9. BIBLIOGRAFIA

- ACEP Clinical Policies Committee, Clinical Policies Subcommittee on Seizures. (2004) Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Annals of Emergency Medicine* 43:605-625.
- Aggarwal P, Wali JP. (1993) Lidocaine in refractory status epilepticus: a forgotten drug in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 11:243-244.
- Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 345:631-637.
- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. (1995) Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37:682-688.
- Barry E, Hauser WA. (1994) Status epilepticus and antiepileptic medication levels. *Neurology* 44:47-50.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Rivello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):3-23
- Browne TR. (1978) Drug therapy reviews: drug therapy of status epilepticus. *American Journal of Hospital Pharmacy* 35:915-922.
- Calistri V, Caramia F, Bianco F, Fattapposta F, Pauri F, Bozzao L. (2003) Visualization of evolving status epilepticus with diffusion and perfusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology* 24:671-673.
- Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J, Kriel RL, Rosenfeld WE, Trevathan E. (1998) Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. *The North American Diastat Study Group. Neurology* 51:1274-1282.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. (2002) Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 43:146-153.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. (2000) Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 55:693-697.
- D'Agostino MD, Andermann F, Dubeau F, Fedi M, Bastos A. (1999) Exceptionally long absence status: multifactorial etiology, drug interaction and complications. *Epileptic Disorders* 1:229-232.
- Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. (1982) Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 306:1337-1340.
- DeLorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. (1992) Status epilepticus in children, adults, and the elderly. *Epilepsia* 33 (Suppl. 4):S15-S25.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. (1995) Epidemiology of status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 13:458.
- DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. (1996) A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46:1029-1035.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. (1999) Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40:164-169.
- Dieckmann RA. (1994) Rectal diazepam for prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatric Neurology* 23:216-224.
- Drislane F. (1999) Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:323-331.
- Drislane FW, Schomer DL. (1994) Clinical implications of generalized electrographic status epilepticus. *Epilepsy Research* 19:111-121.
- Dziewas R, Kellinghaus C, Ludemann P. (2002) Nonconvulsive status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: types and frequencies. *Seizure* 11:335-339.
- Engel J, Jr., Ludwig BI, Fetell M. (1978) Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology* 28:863-869. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus.

- (1993) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 270:854-859.
- Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. (1993) Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 270:854-859.
 - Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. (2003) Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clinical Pharmacokinetics* 42:33-58.
 - Fountain NB, Lhotman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J clin Neurophysiol* 1995; 12:326-42.
 - Gastaut H. (1983) Classification of status epilepticus. *Advances in Neurology* 34:15-35.
 - Gordon IJ, Nisbet HI, Jones ES. (2000) Status epilepticus treated with a muscle relaxant: the first success. *The Quarterly Journal of Medicine* 93:837-838.
 - Gualtieri F, Marinelli C, Longo D, Pugnaghi M, Nichelli PF, Meletti S, Biagini G. Hypoxia markers are expressed in interneurons exposed to recurrent seizures. *Neuromolecular med* 2013 Mar, 15 (1): 133-46
 - Guidelines for the evaluation and management of Status Epilepticus. Neurocrit Care. Review- 24 aprile 2012
 - Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, et al. (2009) Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology* 73(2):126–32
 - Hauser WA. (1990) Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 40 (Suppl. 2):9-13.
 - Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 50:735-741.
 - Hilz MJ, Bauer J, Claus D, Stefan H, Neundorfer B. (1992) Isoflurane anesthesia in the treatment of convulsive status epilepticus. Case report. *Journal of Neurology* 239:135-137.
 - Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. (2003) The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 74:1095-1099.
 - Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. (2005) Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76:534-539.
 - Hong KS, Cho YJ, Lee SK, Jeong SW, Kim WK, Oh EJ. (2004) Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus. *Seizure* 13:317-321.
 - Hui AC, Cheng C, Lam A, Mok V, Joynt GM. (2005) Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *European Neurology* 54:10-13.
 - Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. (1999) Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Critical Care Medicine* 27:1982-1985.
 - Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2006; 47 (9): 1449-503.
 - Jordan KG. (1994) Status epilepticus. A perspective from the neuroscience intensive care unit. *Neurosurgery Clinics of North America* 5:671-686.
 - Jumao-as A, Brenner RP. (1990) Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 40:1199-1202.
 - Kang TM. (2002) Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Annals of Pharmacotherapy* 36:1453-1456.
 - Kaplan PW. (1999) Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 16:341-352.
 - Kaplan PW. (2007) EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus *Epilepsia* 48(Suppl. 8):39–41.
 - Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM, Status Epilepticus Study Group Hessen. (2001) Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42:714-718.
 - Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS. (1989) Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology* 71:653-659.
 - Krishnamurthy KB, Drislane FW. (1999) Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 40:759-762.
 - Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 38:401-405.

- Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. (1995) Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 45:1449-1504.
- Kumar A, Bleck TP. (1992) Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Critical Care Medicine* 29:483-488.
- Legriel S, Hilly-Ginoux J, Resche-Rigon M, Merceron S, Pinoteau J, Henry-Lagarrigue M, Bruneel F, Nguyen A, Guezennec P, Troché G, Richard O, Pico, F, Bédos JP. Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation*. 2013 Mar;84(3):343-50.
- Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. (1983) Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *Journal of the American Medical Association* 249:1452-1454.
- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. (2005) Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 64:353-355.
- LICE. Trattamento dello stato epilettico nell'adulto. Linee guida della lega italiana contro l'epilessia.
- Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. (2001) Time trends in incidence, mortality and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 42:1031-1035.
- Lothman EW. (1990) The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology* 40 (Suppl. 2):13-23.
- Lowenstein DH. (1999) Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 40 (Suppl. 1):S3-S8.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 338:970-976.
- Lowenstein DH, Bleck T, MacDonald RL. (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40:120-122.
- Martland T, Baxter P, Rittey C. (1998) Is there an agreed treatment for children in status epilepticus? *Developmental Medicine and Child Neurology* 40:286-287.
- Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelshon F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. (2002) Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Archives of Neurology* 59:205-210.
- Maytal J, Novak G, Ascher C, Bienkowski R. (1996) Status epilepticus in children with epilepsy: the role of antiepileptic drug levels in prevention. *Pediatrics* 98:1119-1121.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):348-55.
- Milligan NM, Dhillon S, Griffiths A., Oxley J, Richens A. (1984) A clinical trial of single dose rectal and oral administration of diazepam for the prevention of serial seizures in adult epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 47:235-240.
- Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F and Tinuper P. Trattamento dello stato epilettico nell'adulto: linee guida della lega italiana contro l'epilessia.
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. (2004) Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Archives of Neurology* 61:1254-1259.
- Munn RI, Farrell K. (1993) Failure to recognize status epilepticus in a paralysed patient. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 20:234-236.
- Molgaard-Nielsen D. (2011) Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *J Am Med Assoc*. 305(19): 1996–2002.
- Panayiotopoulos CP. (2002) *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Bladon Medical Publishing, Oxford.
- Prasad A., Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. (2001) Propofol and midazolam in the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 42:380-386.
- Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. (2004) Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia* 45:757-763.
- Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. (2006) Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(5):611–5.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1736-8.
- Rossetti AO, Logroscino G, Liaudet L, Ruffieux C, Ribordy V, Schaller MD, Despland PA, Oddo M. (2007) Status epilepticus: an independent outcome predictor after cerebral anoxia. *Neurology*. Jul 17; 69(3):255-60.

- Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol*. 2008 Oct;255(10):1561-6.
- Rossetti AO, Oddo M.(2010) *The neuro-ICU patient and electroencephalography paroxysms: if and when to treat? Curr Opin Crit Care 16:105–109*
- Rossetti AO, Lowenstein DH.(2011) Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* ; 10(10): 922-30.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. (1999) Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *The Lancet* 353:623-626.
- Seif-Eddeine H, Treiman DM. Problems and controversies instatus epilepticus: a review and recommendations. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(12):1747–58.
- Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. (1988) Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 38:202-207.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. (2001) How long do new-onset seizures in children last? *Annals of Neurology* 49:659-664.
- Shneker BF, Fountain NB. (2003) Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 61(8):1066–73.
- Shorvon S. (1994) *Status epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Shorvon S. (1994) *Status epilepticus: Its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Shorvon S. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Wiley-BlackWell- 3 rd Edition. 2010
- Shorvon S, Ferlisi M. (2011) The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 134(Pt 10):2802-18.
- Shorvon S.(2011)Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 52 (Suppl 8):53-6.
- Simon RP. (1985) Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 26(Suppl. 1):S58-S66.
- Sinha S, Naritoku DK. (2000) Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 55: 722-724.
- Suttur R, Kaplan PW (2012) Electroencephalographic criteria for nonconvulsive statur epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia* 53 (Suppl.3):1-51.
- Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Independent external validation of the status epilepticus severity score. *Crit Care Med*. 2013 Dec;41(12):e475-9.
- Teng E, Wilkins P. (1994) Lidocaine in status epilepticus. *Annals of Pharmacotherapy* 28:1248-1249.
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. (1994) The secondarily generalised tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 44:1403-1407. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. (1994) Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 35:27-34.
- Treiman DM, Delgado-Escueta AV. (1983) Complex partial status epilepticus. In Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Eds) *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment, Advances in Neurology, vol. 34*. Raven Press, New York, pp.69-81.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. (1998) A comparison of four treatments for generalised convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *New England Journal of Medicine* 339:792-798.
- Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wnzel D. (2000) Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 54:2188-2189.
- Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. (2002) Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurological Sciences* 23:177-182.
- Van Gestel JP, Blussé van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Verves FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. (2005) Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 65:591-592.
- Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. (2003) Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 44:964-968.
- Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, De Carolis P, D'Alessandro R. (2005) Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2 year population-based study *European Journal of Neurology* 12:897-902
- Walker M. (2005) Status epilepticus: an evidence based guide. *British Medical Journal* 331:673-677.

- Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. (1995) The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anesthesia* 50:130-135.
- Walker IA, Slovis CM. (1997) Lidocaine in the treatment of status epilepticus. *Academic emergency medicine* 4:918-922.
- Walls RM, Sagarin MJ. (1998) Status epilepticus. *New England Journal of Medicine* 339:409.
- Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994; 35:239–243
- Yasizy z, Shorvon S. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure*, 2014 Mar, 23 (3): 167-74 .
- Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. (1990) The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 40:1843-1848.
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. (1996) An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 47:83–89.
- Young GB, Jordan KG. (1998) Do nonconvulsive seizures damage the brain? - Yes. *Archives of Neurology* 55:117-119.