

Conferenza Nazionale di consenso sulle crisi Psicogene non Epiletiche (PNES)

Policlinico Universitario Germaneto 20/05/2017

Introduzione

Le crisi psicogene non epiletiche (*psychogenic nonepileptic seizures*, PNES) possono essere definite come eventi ictali caratterizzati da un improvviso cambiamento del comportamento, con le caratteristiche di una crisi epiletica, ma senza le tipiche modificazioni elettrofisiologiche, per le quali non esista evidenza di cause somatiche e vi sia certezza (o forte sospetto) di fattori psicologici che possono aver causato le crisi (Bodde et al., 2009).

Recentemente, l'*International League Against Epilepsy* ha proposto un sistema diagnostico “a scalini”, con diverse indagini ed aspetti clinici richiesti per i vari livelli di certezza diagnostica (LaFrance et al., 2013). Tuttavia, non esistono procedure standardizzate per la diagnosi di PNES nella pratica clinica. Inoltre, sono scarsi i dati sull'occorrenza di patologie psichiatriche in persone con PNES, sugli aspetti etici connessi alla diagnosi e sulla strategia terapeutica ottimale, psicologica e/o farmacologica.

In assenza di robuste evidenze scientifiche che possano permettere di stilare linee guida, il Gruppo di Studio Epilessie della Società Italiana di Neurologia ha promosso la formazione di un pannello di esperti, con il coinvolgimento di altre autorevoli Società Scientifiche italiane (Lega Italiana Contro l'Epilessia, Società Italiana di Psichiatria, Società Italiana per i Disturbi del Neuro-sviluppo, Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Società Italiana di Neurologia Pediatrica, Società Italiana di Neuropsicologia) e delle associazioni “laiche” italiane (Associazione Italiana contro l'Epilessia; Federazione Italiana Epilessie) al fine di stilare un documento di consenso nazionale per la diagnosi ed il trattamento delle PNES.

La letteratura è stata selezionata con ricerche sui database Pubmed ed Embase; i lavori pertinenti sono stati valutati sulla base degli Schemi di Classificazione dell'Evidenza del manuale operativo per le linee guida di pratica clinica *dell'American Academy of Neurology*. Ogni lavoro è stato classificato da I a IV in base al disegno di studio ed al rischio di bias (American Academy of Neurology, 2011).

Dopo il lavoro di selezione e di valutazione della letteratura, il pannello di esperti si è riunito per una Consensus Conference che si è svolta presso il Policlinico Universitario di Germaneto (CZ) il 20 Maggio 2017. Nel corso della Consensus Conference cinque relatori hanno esposto la revisione della letteratura su altrettanti argomenti principali: 1) diagnosi di PNES (A. Gambardella); 2) problemi etici e medico-legali (R. Zoia); 3) comorbidità psichiatrica (M. Beghi); 4) terapia

farmacologica delle PNES (A. Iudice); 5) psicoterapia delle PNES (G. Bottini). Alla fine di ogni relazione è stata aperta un'ampia discussione a cui tutti i partecipanti hanno attivamente contribuito e che è stata verbalizzata. Al termine dei lavori, è stato stilato un documento provvisorio di consenso, successivamente sottoposto all'approvazione della Giuria nel corso di tre consultazioni telematiche consecutive nel corso di 5 mesi. Nel documento i principali problemi diagnostici e terapeutici riguardanti le PNES sono stati illustrati sotto forma di domande alle quali la Giuria ha dato risposte condivise con riferimento alle evidenze scientifiche disponibili e alla qualità degli studi esaminati. La forza delle raccomandazioni è stata espressa in livelli diversi (A-C) sulla base della qualità delle fonti bibliografiche: in assenza di dati, o in presenza di dati di scarsa qualità, la raccomandazione è risultata da un'opinione di esperti (livello U). Il seguente testo rappresenta il risultato del pieno accordo di tutti i membri, ottenuto al termine del terzo giro di consultazioni (20/10/17).

1.1. La video-EEG con la registrazione di una crisi è il gold standard per la conferma della diagnosi di PNES ?

La letteratura conferma l'importanza della video-EEG. L'interrater agreement per la diagnosi di PNES mediante video-EEG è riportato da moderato ($k=0.57$; Benbadis et al., 2009) ad elevato ($k=0.94$; Syed et al., 2011).

Fonti: Due studi di classe III → Livello C

La giuria raccomanda l'uso della video-EEG, ove disponibile, per la conferma della diagnosi. Benché la video-EEG con registrazione di una crisi costituisca il gold standard per la diagnosi di PNES, la giuria sostiene che, in casi selezionati, la video-EEG possa essere evitata se anamnesi ed osservazione diretta (o home-made video) forniscono informazioni concordanti e sufficienti all'epilettologo per la diagnosi (vedi anche punti 1.3 ed 1.4).

1.2. Il monitoraggio prolungato video-EEG per la registrazione delle PNES spontanee è strumento da utilizzare sempre per la conferma della diagnosi ?

La probabilità di registrare le crisi è del 50-70%, quasi sempre nei primi 2 giorni di monitoraggio, ma la procedura è poco cost-effective (Woollacott et al., 2010; Lobello et al., 2006).

Fonti: Due studi di classe III → Livello C

La giuria afferma che tale procedura andrebbe riservata ai casi in cui la video-EEG ambulatoriale non sia dirimente.

1.3. Il solo video delle crisi osservato da esperti epilettologi è strumento valido per la conferma della diagnosi di PNES senza contenuto motorio?

Il solo video delle crisi, se osservato da esperti, non consente di diagnosticare correttamente le PNES a contenuto non motorio (Erba et al, 2016).

Fonte: Uno studio di classe I → Livello B

La giuria scoraggia l'uso del solo video per la diagnosi di PNES senza contenuti motori.

1.4. Il solo video delle crisi osservato da esperti epilettologi è strumento valido per la conferma della diagnosi di PNES a contenuto motorio?

Il solo video delle crisi, se osservato da esperti, consente il riconoscimento delle manifestazioni a contenuto motorio (Erba et al, 2016).

Fonte: Uno studio di classe I → Livello B

La giuria incoraggia l'esecuzione e la valutazione di video delle crisi a contenuto motorio.

1.5. L'induzione delle PNES durante la registrazione video-EEG va utilizzata per la conferma della diagnosi nel bambino e nell'adolescente?

Non vi sono dati specifici sull'età pediatrica.

La giuria sostiene che l' induzione non è sempre necessaria in pazienti in età evolutiva se anamnesi ed osservazione diretta (o home-made video) forniscono informazioni concordanti e sufficienti all' epilettologo per la diagnosi

Opinione di esperti → Livello U

1.6. L'induzione delle PNES durante la registrazione video-EEG va utilizzata per la conferma della diagnosi nell' adulto e nell'anziano?

L'induzione delle PNES durante video-EEG, pur con risultati variabili, possiede sensibilità pari all'80% e specificità pari al 95% a conferma della sua validità (Lancman et al., 1994; Walckzak et al., 1994).

Fonti: Due studi di classe III → Livello C

La giuria sostiene che l' induzione non è sempre necessaria nell' adulto e nell' anziano se anamnesi ed osservazione diretta (o home-made video) forniscono informazioni concordanti e sufficienti all' epilettologo per la diagnosi.

1.7. L'induzione delle PNES durante la sola registrazione video va utilizzata per la conferma della diagnosi nel bambino e nell'adolescente?

Non vi sono dati.

La giuria sostiene che l' induzione non è sempre necessaria nei bambini se anamnesi, osservazione diretta o home-made video forniscono informazioni sufficienti per la diagnosi.

Opinione di esperti → Livello U

1.8. L'induzione delle PNES durante la sola registrazione video va utilizzata per la conferma della diagnosi nell'adulto e nell'anziano ?

Non vi sono dati.

La giuria sostiene che l'induzione non è sempre necessaria negli adulti e negli anziani se anamnesi, osservazione diretta o home-made video forniscono informazioni sufficienti per la diagnosi.

Opinione di esperti → Livello U

1.9. Esiste una tecnica di induzione delle PNES più sensibile delle altre?

Non vi sono robuste evidenze. Un solo studio (Goyal et al., 2014) ha confrontato tra loro le diverse tecniche di induzione senza trovare differenze significative. In particolare, tutti i test avevano specificità e potere predittivo positivo del 100%, con differenti rese diagnostiche (compressione tempie 65.7%, applicazione diapason 61.4%, applicazione garza umida 60.7%, iniezione di salina 55.6%, suggestione verbale 54.3% e luce intermittente 40.7%).

Fonte: Uno studio di classe III → Livello U

La giuria afferma che la scelta della tecnica di induzione è affidata al singolo centro sulla base dell'esperienza e del livello di confidenza acquisito.

Opinione di esperti → Livello U

1.10. **Esistono sintomi e/o segni che, se presenti, sono in grado di confermare la diagnosi di PNES ?**

Diversi studi hanno analizzato la semeiologia delle PNES versus crisi epilettiche. Vi sono evidenze per i seguenti segni/sintomi predittivi di PNES (vs crisi epilettiche):

lunga durata: durata significativamente maggiore delle PNES, superiore a 120 secondi, rispetto alle crisi epilettiche in tutti i lavori (Brown et al., 1991; Azar et al., 2008; Henry et al., 1998; Jedrzejczak et al., 1999; Gates et al., 1985; Pierelli et al., 1989; Saygi et al., 1992; Syed et al., 2011) tranne 1 (Gates et al., 1985). Un unico studio (Syed et al., 2011) ha riportato una sensibilità del 67% ed una specificità del 48% della durata >2 minuti per la diagnosi di PNES;

Fonti: 5 studi di classe III, 2 di classe IV → Livello C;

decorso con fluttuazione di segni e sintomi critici. Sensibilità=42-69% e specificità = 96% (Chen et al., 2008; Syed et al., 2011),

Fonti: 2 studi di classe III → Livello C;

movimenti asincroni: sensibilità variabile (17-95%), specificità elevata (78-100%) (Gates et al., 1985; Azar et al., 2008; Chen et al., 2008; Syed et al., 2011),

Fonti: 1 studio di classe II, 3 di classe III → Livello C;

basculamento del bacino sensibilità variabile, scarsa (9-31%), specificità elevata (96-100%) (Gates et al., 1985; Azar et al., 2008; Geyer et al., 2000; Syed et al., 2011). Tale segno è però presente in proporzione analoga nelle PNES e nelle crisi epilettiche frontali, non permettendo di discriminare le due condizioni (Geyer et al., 2000),

Fonti: 1 studio di classe II, 3 di classe III → Livello C;

movimenti side-to-side sensibilità variabile (25-95%) specificità elevata (87-100%) (Gates et al., 1985; Azar et al., 2008; Chen et al., 2008; Syed et al., 2011). Tale segno è però presente in proporzione analoga nelle PNES e nelle crisi epilettiche frontali, non permettendo di discriminare le due condizioni (Azar et al., 2008).

Fonti: 1 studio di classe II, 3 di classe III → Livello C;

chiusura/sfarfallio degli occhi sensibilità variabile (33-96%), specificità molto elevata (95-100%) (Chung et al., 2006; Azar et al., 2008; Chen et al., 2008; DeToledo and Ramsay, 1996; Syed et al., 2011),

Fonti: 5 studi di classe III → Livello C;

pianto critico sensibilità scarsa (5-32%), specificità molto elevata (91-100%) (Walczak and Bogolioubov, 1994; Slater et al., 1995; Devinsky et al., 1996; Chen et al., 2008; Syed et al., 2011),

Fonti: 5 studi di classe III → Livello C;

consapevolezza/ricordo delle crisi sensibilità variabile (56-77%), specificità elevata (75-93%) (Bell et al., 1998; Devinsky et al., 1996; Syed et al., 2011),

Fonti: 3 studi di classe III → Livello C;

sensibilità ad influenza di altre persone sensibilità 55%, specificità 94% (Syed et al., 2011),

Fonte: 1 studio di classe III → livello U;

conversation analysis che può discriminare PNES da crisi epilettiche in base alle caratteristiche linguistiche delle descrizioni fornite dalle persone con PNES o epilessia (85% classificazioni corrette) (Schwabe 2008; Reuber 2009),

Fonte: 1 studio di classe III, 1 di classe IV → Livello U.

La giuria raccomanda di definire la durata della crisi e il loro decorso (con particolare attenzione per la fluttuazione temporale e spaziale dei sintomi) e di verificare la presenza di movimenti asincroni, basculamento del bacino, chiusura degli occhi, pianto critico, consapevolezza della crisi e suo influenzamento da parte di altri. La giuria afferma tuttavia che l'assenza dei sintomi e dei segni di cui sopra non è motivo di esclusione di PNES.

1.11. Esistono sintomi e/o segni che, se presenti, sono in grado di escludere la diagnosi di PNES?

Diversi studi hanno analizzato la semeiologia delle PNES versus crisi epilettiche. Vi sono evidenze per i seguenti segni/sintomi predittori di crisi epilettiche (vs. PNES):

occorrenza in sonno (sensibilità variabile (20-59%), specificità elevata se il sonno è verificato con EEG (100%) (Bazil et al., 1994; Pierelli et al., 1989; Saygi et al., 1992),

Fonti: 2 studi di classe III, 1 di classe IV → Livello C;

confusione post-critica sensibilità variabile (67-100%), specificità media-elevata (70-88%) (Slater et al., 1995; Azar et al., 2008; Syed et al., 2011),

Fonti: 3 studi di classe III → Livello C;

respiro stertoroso sensibilità variabile (22-93%), specificità (50-100%) (Azar et al., 2008; Sen et al., 2007; Chen et al., 2008; Syed et al., 2011),

Fonti: 3 studi di classe III, 1 di classe IV → Livello C;

inizio brusco sensibilità 94%, specificità 55% (Syed et al, 2011),

Fonte: 1 studio di classe III → Livello U.

La giuria afferma che la presenza di crisi in sonno, di respiro stertoroso durante la crisi e di esordio brusco dei sintomi orientano la diagnosi verso la natura epilettica della crisi, ma la loro assenza non la esclude.

1.12. **Esistono biomarcatori in grado di confermare o escludere la diagnosi di PNES?**

L'unico biomarker per il quale vi sono sufficienti livelli di evidenza è la prolattina. Se il valore è normale entro sei ore dalla crisi, ciò supporta la diagnosi di PNES vs crisi epilettiche (Pritchard et al., 1985; Laxer et al., 1985; Wroe et al., 1989; Oxley 1981; Rao et al., 1989; Fisher et al., 1991; Ehsan et al., 1996; Alving, 1998; Shah et al., 2001; Willert et al., 2004). Sensibilità variabile (0-11% vs. crisi ad esordio focale senza compromissione di coscienza o assenze; 14-100% vs. crisi ad esordio focale con compromissione di coscienza; 47-100% vs. crisi tonico-coniche generalizzate); specificità elevata (74-100%).

Fonti: 1 studio di classe I, 4 di classe II, 5 di classe III → Livello B.

La creatinasi è un parametro dotato di elevata specificità (85-100%) ma la cui sensibilità è troppo variabile (15-87%) per consentire l'esclusione di crisi epilettiche (Willert C et al., 2004; Wyllie et al., 1985; Petramfar et al., 2009)

Fonti: Due studi di classe III, 1 di classe IV → Livello C.

Infine, uno studio controllato (Aydin et al., 2011) ha evidenziato come l'aumento di nesfatina-1 e la riduzione di grelina possano essere utilizzati come markers di crisi epilettiche (vs. PNES). Tuttavia, il livello plasmatico di grelina ritorna a valori basali poche ore dopo la crisi, riducendone l'utilità diagnostica.

Fonte: Uno studio di classe III → Livello U.

Un altro biomarcatore è la variazione di frequenza cardiaca prima, durante e dopo l'evento (PNES o crisi epilettica). Esistono in merito dati contrastanti. Uno studio ha evidenziato tachicardia durante e dopo le crisi epilettiche, ma non durante o dopo le PNES (Opherk e Hirsch, 2002) Un altro studio (Silva et al., 2007) ha evidenziato tachicardia in corso di crisi focali con alterata coscienza, ma non in corso di crisi focali senza alterazione di coscienza o PNES. Un terzo lavoro (Reinsberger et al., 2012) non ha riscontrato differenze nella variazione di frequenza durante la crisi tra crisi focali con alterata coscienza e PNES, mentre nelle persone con PNES la frequenza cardiaca aumentava significativamente rispetto al basale prima della crisi, per poi ridursi significativamente dopo la crisi.

Fonti: Tre studi di classe III, confliggenti → Livello U

Sulla base dei dati disponibili, la giuria afferma che la positività del test alla prolattina e, in secondo luogo, l'incremento delle creatinasi o della nefastina-1 sono elementi a supporto della natura epilettica della crisi ma, in assenza di altri dati a sostegno, non costituiscono un elemento a favore della diagnosi. Non vi sono dati certi a supporto del monitoraggio delle variazioni di frequenza cardiaca prima, durante e dopo la crisi.

2. Il prof. Zoia svolge una relazione su “Aspetti etici e medico-legali nella diagnostica delle PNES”.

2.1. E' etico indurre PNES ai fini diagnostici?

Sì, posto che: a) siano risultate inefficaci o non siano praticabili altre procedure diagnostiche secondo la buona pratica clinica e secondo le evidenze scientifiche disponibili; b) la procedura venga illustrata e sia condivisa dalla persona con PNES (o dal suo rappresentante legale). Quando la persona con PNES è minorenne e capace di discernimento, ne va acquisita l'opinione. Infine, è opportuno procedere valutando il grado di dannosità diretta, prediligendo procedure già utilizzate routinariamente durante l'EEG (iperpnea, SLI) e, in seconda battuta, manovre di suggestione non invasive.

Opinione di esperti → Livello U

La giuria concorda sulla utilità delle tecniche di induzione nei pazienti in cui le regolari procedure diagnostiche non sono risultate efficaci o praticabili purchè una debita informazione sia stata recepita e condivisa dalle persone interessate.

2.2. La diagnosi va sempre comunicata alla persona con PNES?

Sì, sempre. Tale comunicazione deve essere adeguata alle capacità di comprensione e finalizzata all'accettazione della diagnosi, compreso il caso delle persone minorenni.

Opinione di esperti → Livello U

La giuria concorda sulla necessità di comunicare la diagnosi adeguando la comunicazione alle capacità di comprensione dell'interlocutore e finalizzandola all'accettazione della diagnosi stessa.

2.3. La diagnosi di PNES va comunicata alla famiglia?

Solo in base alla volontà della persona con PNES. Il rappresentante legale deve essere sempre informato.

Opinione di esperti → Livello U

La giuria concorda sulla necessità di comunicare la diagnosi di PNES alla famiglia solo con l'accordo della persona interessata se maggiorenne ed in grado di esprimere un valido consenso, mentre il rappresentante legale deve essere sempre informato.

2.4. La persona con PNES ha diritto al riconoscimento dello stato di invalidità civile in Italia?

Secondo la giuria, la persona con PNES può avere diritto al riconoscimento dello stato di invalidità civile se ricorrono i requisiti medico-legali richiesti dalla legge per ottenerlo. Nella valutazione si deve adottare un approccio biopsicosociale della persona con PNES.

Opinione di esperti → Livello U

La giuria concorda sulla necessità di valutare caso per caso la presenza delle condizioni per la richiesta da parte della persona con PNES del riconoscimento dello stato di invalidità civile.

3. Il dott. Beghi svolge una relazione su “Comorbidità Psichiatrica nelle PNES”.

3.1. La presenza contemporanea di un disturbo psichiatrico è elemento di conferma della diagnosi?

Gli studi riportano proporzioni molto variabili (55-100%) di disturbi psichici categorizzati sull'asse I e II del DSM-5 nelle persone con PNES (Arnold et al., 1996; Direk et al., 2012; Binzer et al., 2004; Krishnamoorthy et al., 2001; Salinsky et al., 2012; Scévola et al., 2013; Strutt et al., 2011).

Da sottolineare che negli stessi studi su citati, ad eccezione di uno (Scévola et al., 2013), la contemporanea presenza di disturbi psichici non era significativamente superiore nelle persone con PNES rispetto a quelle con epilessia.

Fonti: Due studi di classe II, 5 di classe III → Livello B.

La giuria ritiene che, in assenza di altri dati a sostegno, la presenza contemporanea di un disturbo psichiatrico non consenta la conferma diagnostica e, al contrario, l'assenza di un disturbo psichiatrico non sia motivo di esclusione della diagnosi.

Opinione di esperti → Livello U

3.2. Esistono disturbi, condizioni psichiatriche o cognitive o traumi psichici che aumentano il rischio di PNES nel bambino e nell'adolescente?

Una storia di abuso fisico o sessuale è riportata rispettivamente nel 6 e nel 32% di bambini o adolescenti con PNES (Wyllie et al., 1999). I bambini/adolescenti con PNES hanno un'elevata prevalenza di:

depressione (43%), significativamente superiore rispetto a bambini/adolescenti con epilessia (Plioplys et al., 2014),

Fonte: 1 studio di classe III → Livello U;

ansia (40-85%) Plioplys et al., 2014; Plioplys et al., 2016; Salpekar et al., 2010), in 2/3 lavori significativamente superiore rispetto a bambini/adolescenti con epilessia,

Fonti: 3 studi di classe III, confliggenti → Livello U

La giuria afferma che una storia di abuso fisico o sessuale e/o la presenza di disturbo di ansia e/o depressivo sono elementi a sostegno delle PNES in bambini o adolescenti.

3.3. Esistono disturbi, condizioni psichiatriche o cognitive o traumi psichici che aumentano il rischio di PNES nell'adulto e nell'anziano?

In diversi studi di confronto con persone affette da epilessia, una storia di trauma psichico o di abuso sessuale è riportata in una proporzione variabile (40-100%) di persone adulte o anziane con PNES (Scévola et al., 2013; Arnold et al., 1996; Holman et al., 2008; Kaplan et al., 2013; Koby et al., 2010; Lally et al., 2010; Proenca et al., 2010; Rosenberg et al., 2000; Alper et al., 1993; Tojek

et al., 2000; Dixit et al., 2013). Tuttavia, solo in alcuni di questi studi, la prevalenza di trauma psichico era significativamente superiore nelle persone con PNES rispetto a quelle con epilessia (Arnold et al., 1996; Koby et al., 2010; Scévola et al., 2013; Proenca et al., 2010; Kaplan et al., 2013; Alper et al., 2013; Dixit et al., 2013). In altri studi, di qualità inferiore, non vi era una differenza significativa (Holman et al., 2008; Lally et al., 2010; Tojek et al., 2000; Rosenberg et al., 2000).

Fonti: Due studi di classe II, 5 di classe III (dimostranti differenza significativa) + 3 studi di classe III, 1 di classe IV (non dimostranti differenza significativa) → Livello B a favore di una maggiore prevalenza di storia di trauma in persone con PNES rispetto a quelle con epilessia.

Gli adulti o anziani con PNES presentano una prevalenza variabile di:

depressione (9-85%) (Arnold et al., 1996; Binzer et al., 2004; Direk et al., 2012; Krishnamoorthy et al., 2001; Scévola et al., 2013; Strutt et al., 2010), in nessuno significativamente superiore alle persone con epilessia,

Fonti: Due studi di classe II, 4 di classe III → Livello B

ansia (5-70%) (Krishnamoorthy et al., 2001; Scevola et al., 2013; Direk et al., 2012; Galimberti et al., 2003; Salinsky et al., 2012; Strutt et al., 2010) in 4/6, di cui 1 di classe II (Krishnamoorthy et al., 2001) non significativamente superiore alle persone con epilessia, 3 studi di classe III (non dimostranti differenza significativa) + 2 studi di classe III (dimostranti differenza significativa) ed 1 studio di classe II Livello C per nessuna differenza nella prevalenza di ansia in persone con PNES rispetto a quelle con epilessia;

disturbo post-traumatico da stress 7-100% (Arnold et al., 1996; Direk et al., 2012; Dikel et al., 2003; Salinsky et al., 2012; Scévola et al., 2013), in 3/5, di cui 1 di classe II (Arnold et al., 1996), non significativamente superiore alle persone con epilessia, 2 studi di classe III (non dimostranti differenza significativa) + 2 studi di classe III (dimostranti differenza significativa) ed 1 studio di classe II Livello C per nessuna differenza nella prevalenza di disturbo post-traumatico da stress in persone con PNES rispetto a quelle con epilessia

disturbi di personalità (5-75%) (Arnold et al., 1996; Salinsky et al., 2012; Dikel et al., 2003; Binzer et al., 2004; Scévola et al., 2003; Harden et al., 2009), in 3/6 significativamente superiore alle persone con epilessia,

Fonti: Sei studi di classe III, confliggenti → Livello U

La giuria afferma che, alla luce dei dati pubblicati, non vi siano evidenze sufficienti di un'associazione tra specifiche condizioni psichiatriche o cognitive o traumi psichici e PNES nell'adulto e nell'anziano.

3.4. Per la conferma della diagnosi di PNES è indispensabile la consulenza di uno psichiatra ?

Non ci sono studi che rispondano direttamente al quesito.

Dati insufficienti → livello U.

La giuria ritiene che la consulenza dello psichiatra non sia indispensabile per la conferma diagnostica, benché la valutazione di uno psichiatra o di uno psicologo sia necessaria per l'inquadramento psicopatologico della persona con PNES.

4. La prof.ssa Bottini svolge una relazione su “Psicoterapia nelle PNES”.

4.1. La sola comunicazione della diagnosi alla persona con PNES ed alla famiglia influenza la prognosi della psicopatologia correlata alle PNES nel bambino e nell'adolescente?

Non ci sono studi significativi che rispondano direttamente al quesito.

Dati insufficienti → livello U.

In assenza di dati la giuria, pur confermando la necessità di comunicare la diagnosi alle persone interessate, non è in grado di affermare se la comunicazione influenzi la prognosi della psicopatologia associata alle PNES nel bambino o nell'adolescente. La giuria auspica l'esecuzione di studi per la verifica di un'eventuale influenza della comunicazione sulla prognosi della comorbilità psichiatrica.

4.2. La sola comunicazione della diagnosi alla persona con PNES ed alla famiglia influenza la prognosi delle PNES nel bambino e nell'adolescente?

Non ci sono studi che rispondano direttamente al quesito.

Dati insufficienti → livello U.

In assenza di dati la giuria, pur confermando la necessità di comunicare la diagnosi alle persone interessate, non è in grado di affermare se la comunicazione influenzi la prognosi delle PNES nel bambino o nell'adolescente. La giuria auspica l'esecuzione di studi per la verifica di un'eventuale influenza della comunicazione sulla prognosi delle PNES.

4.3. La sola comunicazione della diagnosi influenza la prognosi della psicopatologia correlata alle PNES nell'adulto e nell'anziano?

Vi sono dati discordanti in merito: due studi (Bodde et al., 2007; Salinsky et al., 2016) hanno osservato che la sola comunicazione della diagnosi a soggetti adulti o anziani ha un impatto positivo sulla psicopatologia di accompagnamento alle PNES; altri due studi (Mayor et al. 2012; Thompson et al., 2009) hanno osservato il contrario.

Fonti: Quattro studi confliggenti, tutti di Classe IV → Livello U

In presenza di dati contrastanti, la giuria, pur confermando la necessità di comunicare la diagnosi alle persone interessate, non è in grado di affermare se la comunicazione influenzi la prognosi della psicopatologia associata alle PNES nell'adulto e nell'anziano. La giuria auspica l'esecuzione di studi per la verifica di un'eventuale influenza della comunicazione sulla prognosi della comorbilità psichiatrica.

4.4. La sola comunicazione della diagnosi influenza la prognosi delle PNES nell'adulto e nell'anziano?

La letteratura offre quadri contrastanti. Inoltre, tutti i lavori sono di bassa qualità e con elevato tasso di dropouts. Sei studi (Gambini et al., 2014; Razvi et al., 2012; Farias et al., 2003; Duncan et al., 2014, 2016; Bodde et al., 2007) hanno osservato che la sola comunicazione della diagnosi a soggetti adulti o anziani ha un impatto positivo sulle PNES; altri quattro studi (Arain et al., 2007; Mayor et al., 2012; Salinsky et al., 2016; Drane et al., 2016) hanno osservato il contrario.

Fonti: Nove studi confliggenti tutti di Classe IV → Livello U

In presenza di dati contrastanti, la giuria, pur confermando la necessità di comunicare la diagnosi alle persone interessate, non è in grado di affermare se la comunicazione influenzi la prognosi delle PNES nell'adulto e nell'anziano. La giuria auspica l'esecuzione di studi per la verifica di un'eventuale influenza della comunicazione sulla prognosi delle PNES.

4.5. I bambini o adolescenti con PNES possono beneficiare di interventi psicologici?

Vi sono solo due studi retrospettivi ed a breve termine che riportano l'efficacia della psicoterapia in bambini o adolescenti con PNES, di cui 1 (LaFrance et al., 2009) con Cognitive Behavioral Therapy (CBT) ed 1 (Yi et al., 2014) con "psicoterapia" non meglio specificata.

Fonti: Uno studio di classe III, 1 di classe IV → Livello U.

La giuria incoraggia l'esecuzione di interventi psicologici in bambini o adolescenti con PNES.

4.6. Gli adulti o anziani con PNES possono beneficiare di interventi psicologici?

Approcci terapeutici diversi sono stati valutati e risultati efficaci a breve termine in studi retrospettivi di bassa qualità e con elevato tasso di dropouts:

CBT (Kuyk J. et al., 2008; La France W.C. et al., 2009; La France et al., 2014; Myers et al., 2017; Myers et al. 2004; Conwill et al., 2014; Goldstein et al., 2010),

Fonti: 1 studio di classe III, 4 di classe IV → Livello U;

Psicoterapia comportamentale (Mc Dade et al., 1992; Meierkord et al., 1991),

Fonti: 2 studi di classe IV → Livello U;

Psicoterapia psicodinamica interpersonale (Mayor et al., 2010),

Fonte: 1 studio di classe IV → Livello U;

Psicoterapia eclettica di gruppo (Metin et al., 2013),

Fonte: 1 studio di classe IV → Livello U;

Psicanalisi (Santos et al., 2014),

Fonte: 1 studio di classe IV → Livello U;

Metodo psicoeducativo (Zaroff et al. 2004; Mayor et al., 2013),

Fonti: 2 studi di classe IV → Livello U;

Approccio personalizzato secondo le caratteristiche psicopatologiche della persona con PNES (Rusch et al., 2001),

Fonte: 1 studio di classe IV → Livello U

La giuria concorda sulla necessità di effettuare interventi psicologici in adulti o anziani con PNES affidando la tipologia dell'intervento al singolo centro sulla base dell'esperienza acquisita dall'equipe preposta.

4.7. Esiste un approccio psicoterapeutico di efficacia superiore ad altri nel bambino o adolescente con PNES?

Non vi sono dati in letteratura.

Dati insufficienti → Livello U

Non essendovi dati sufficienti a sostegno di uno specifico approccio psicoterapeutico, la giuria afferma che la scelta della tipologia dell'intervento vada affidata allo psicoterapeuta.

4.8. Esiste un approccio psicoterapeutico di efficacia superiore ad altri nell' adulto o anziano con PNES ?

Non vi sono dati in letteratura

Dati insufficienti → Livello U

Non essendovi dati sufficienti a sostegno di uno specifico approccio psicoterapeutico, la giuria afferma che la scelta della tipologia dell'intervento va affidata allo psicoterapeuta.

4.9. L'assistenza alla persona con PNES dopo la diagnosi deve essere a carico dello psichiatra (o del neuropsichiatra infantile) ?

Non vi sono dati in letteratura

Dati insufficienti → Livello U

Per la mancanza di dati a sostegno, la giuria auspica l'esecuzione di studi specifici e ritiene che l'assistenza al minore con PNES debba essere a carico del neuropsichiatra infantile.

4.10. L'assistenza alla persona con PNES dopo la diagnosi deve essere a carico dello psicologo ?

Non vi sono dati in letteratura

La giuria ritiene che l'indicazione alla psicoterapia dovrebbe presupporre la presa in cura da parte dello psicologo psicoterapeuta ed auspica la realizzazione di studi sull' assistenza multidisciplinare.

Opinione di esperti → Livello U

5. Il prof. Iudice svolge una relazione su “Terapia farmacologica delle PNES”.

5.1. I bambini o adolescenti con PNES possono beneficiare di un trattamento farmacologico ?

Non vi sono evidenze in letteratura. Un singolo studio (open label) sembra indicare scarsa efficacia (Ghosh et al., 2007).

Fonte: Uno studio di classe IV → Livello U.

La giuria concorda sulla astensione da trattamenti farmacologici in bambini ed adolescenti fino a che non siano prodotti dati a sostegno di una documentata efficacia terapeutica.

5.2. Gli adulti ed anziani con PNES possono beneficiare di un trattamento farmacologico ?

Non vi sono evidenze. Un unico studio (LaFrance et al., 2014) sembra indicare un vantaggio della terapia farmacologica associata a psicoterapia rispetto alla sola psicoterapia.

Fonte: Uno studio di classe IV → Livello U.

La giuria concorda sulla astensione da trattamenti farmacologici mirati verso le PNES in adulti o anziani fino a che non siano prodotti dati a sostegno di una documentata efficacia terapeutica. Il trattamento farmacologico può risultare opportuno se volto a curare eventuali disturbi psichiatrici in comorbidità.

5.3. Esistono farmaci di provata efficacia nella terapia delle PNES nel bambino o adolescente?

Non vi sono dati in letteratura.

Dati insufficienti → Livello U

La giuria concorda sulla astensione da qualsiasi trattamento farmacologico nel bambino o nell'adolescente fino a che non siano prodotti dati che dimostrino l'efficacia di questo o quel principio attivo.

5.4. Esistono farmaci di provata efficacia nella terapia delle PNES nell'adulto ?

Non vi sono evidenze.

La sertralina è stata valutata in due studi randomizzati e controllati con elevato tasso di drop-out, risultando efficace in uno dei due (LaFrance et al., 2010; LaFrance et al., 2014).

Fonti: Due studi di classe II, contrastanti → Livello U;

La venlafaxina è risultata efficace in un singolo studio in persone con ansia o depressione in comorbidità (Pintor et al., 2010).

Fonte: Uno studio di classe III → Livello U.

La giuria afferma che adulti con PNES possono essere trattati con un farmaco antidepressivo solo in presenza di manifesti sintomi di depressione.

5.5. La sospensione della terapia antiepilettica in persone senza epilessia con PNES è sicura?

Non vi sono evidenze.

Uno studio open-label prospettico raccomanda uno schema di sospensione simile a quello utilizzato in persone con epilessia (Oto 2005). Un RCT ha evidenziato la maggiore sicurezza della sospensione lenta vs. immediata (Oto et al., 2010).

Fonti: Uno studio di classe IV e 1 di classe II → Livello C.

La giuria raccomanda di sospendere i farmaci antiepilettici nelle persone con PNES. In considerazione dell'azione psicotropa esercitata da questi farmaci, si raccomanda una valutazione multidisciplinare al fine di stabilire tempi e modalità della sospensione.

Bibliografia

Alving J. Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure* 1998;7:85–89.

Alper K, Devinsky O, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse. *Neurology* 1993; 43:1950–1953.

American Academy of Neurology 2011. *Clinical Practice Guideline Process Manual*, 2011 Ed. St. Paul MN: The American Academy of Neurology.

Arain AM, Hamadani AM, Islam S, Abou-Khalil BW. Predictors of early seizure remission after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2007;11:409–412.

Aydin S, Dag E, Ozkan Y, Arslan O, Koc G, Bek S, Kirbas S, Kasikci T, Abasli D, Gokcil Z, Odabasi Z, Catak Z. Time-dependent changes in the serum levels of prolactin, nesfatin-1 and ghrelin as a marker of epileptic attacks young male patients. *Peptides*, 2011;32:1276–1280.

Azar NJ, Tayah TF, Wang L, Song Y, Abou-Khalil, BW. Postictal breathing pattern distinguishes epileptic from nonepileptic convulsive seizures. *Epilepsia*, 2008;49:132–137.

Bakvis P, Spinhoven P, Giltay EJ, Kuyk J, Edelbroek PM, Zitman FG, Roelofs K. Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2010;51:752–759.

Bazil CW, Kothari M, Luciano D, Moroney J, Song S, Vasquez B, Weinreb HJ, Devinsky O. Provocation of Nonepileptic Seizures by Suggestion in a General Seizure Population. *Epilepsia* 1994;35:768–770.

Bell WL, Park YD, Thompson E, Radtke R. Ictal cognitive assessment of partial seizures and pseudoseizures. *Archives of Neurology* 1994;55:1456–1459.

Benbadis SR, Lafrance WC, Papandonatos GD, Korabathina K, Lin K, Kraemer, HC. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology* 2009;73:843–846.

Binder LM, Salinsky MC, Smith SP. Psychological correlates of psychogenic seizures. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1994;16:524–530.

Bodde NMG, Janssen AMAJ, Theuns C, Vanhoutvin JFG, Boon PAJM, Aldenkamp AP. Factors involved in the long-term prognosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Journal of Psychosomatic Research* 2007;62:545–551.

Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA, Boona PAJM, Hendriksen JGM, Mulder OG, Aldenkamp AP. Psychogenic non-epileptic seizures—Definition, etiology, treatment and prognostic issues: A critical review. *Seizure* 2009;18:543-553.

Buchanan N, Snars, J. Pseudoseizures (non epileptic attack disorder) clinical management and outcome in 50 patients. *Seizure* 1993;2:141–146.

Brown MC, Levin BE, Ramsay RE, Katz DA, Duchowny MS. Characteristics of patients with PNES. *Journal of Epilepsy* 1991;4:225–229.

Chen DK, Graber KD, Anderson CT, Fisher RS. Sensitivity and specificity of video alone versus electroencephalography alone for the diagnosis of partial seizures. *Epilepsy and Behavior* 2008;13:115–118.

Chung SS, Gerber P, Kirilin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2006;66:1730–1731.

Conwill M, Oakley L, Evans K, Cavanna AE. CBT-based group therapy intervention for nonepileptic attacks and other functional neurological symptoms: A pilot study. *Epilepsy and Behavior* 2014;34 68–72.

DeToledo JC, Ramsay RE. Patterns of involvement of facial muscles during epileptic and nonepileptic events: review of 654 events. *Neurology* 1996;47:621–625.

Devinsky O, Sanchez-Villasenor F, Vazquez B, Kothari M, Alper K, Luciano D. Clinical profile of patients with epileptic and nonepileptic seizures. *Neurology* 1996;46:1530–1533.

Dikel TN, Fennell EB, Gilmore RL. Posttraumatic stress disorder, dissociation, and sexual abuse history in epileptic and nonepileptic seizure patients. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:644–650.

Direk N, Kulaksizoglu IB, Alpay K, Gurses C. Using personality disorders to distinguish between patients with psychogenic nonepileptic seizures and those with epileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2012;23:138–141.

Dixit R, Popescu A, Bagić A, Ghearing G, Hendrickson R. Medical comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic spells (PNES) referred for video-EEG monitoring. *Epilepsy and Behavior* 2013;28:137–140.

Drane DL, LaRoche SM, Ganesh GA, Teagarden D, Loring DW. A standardized diagnostic approach and ongoing feedback improves outcome in psychogenic non epileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2016;54:34-39.

Duncan R. Pseudosleep events in patients with psychogenic non-epileptic seizures: prevalence and associations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004;75:1009–1012.

Duncan R, Razvi S, Mulhern S. Newly presenting psychogenic nonepileptic seizures: Incidence, population characteristics, and early outcome from a prospective audit of a first seizure clinic. *Epilepsy and Behavior* 2011;20:308–311.

Ehsan T, Fisher RS, Johns D, Lukas RJ, Blum D, Eskola J. Sensitivity and specificity of paired capillary prolactin measurement in diagnosis of seizures. *Journal of Epilepsy* 1996;9:101–105.

Erba G, Giussani G, Juersivich A, Magaudda A, Chiesa V, Laganà A, Di Rosa G, Bianchi E, Langfitt J, Beghi E. The semiology of psychogenic nonepileptic seizures revisited: Can video alone predict the diagnosis? Preliminary data from a prospective feasibility study. *Epilepsia* 2016;57:777–785.

Farias ST, Thieman C, Alsaadi, TM. Psychogenic nonepileptic seizures: Acute change in event frequency after presentation of the diagnosis. *Epilepsy and Behavior* 2003;4:424–429.

Fisher RS, Chan DW, Bare M; Lesser RP. Capillary Prolactin Measurement for diagnosis of seizures. *Annals of Neurology* 1991;29:187–190.

Galimberti CA, Teresa Ratti M, Murelli R, Marchioni E, Manni R, Tartara A. Patients with psychogenic nonepileptic seizures, alone or epilepsy-associated, share a psychological profile distinct from that of epilepsy patients. *Journal of Neurology* 2003;250:338–346.

Gambini O, Demartini B, Chiesa V, Turner K, Barbieri V, Canevini MP. Long-term outcome of psychogenic nonepileptic seizures: the role of induction by suggestion. *Epilepsy and Behavior* 2014;41:140–143.

Gates J, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Archives of Neurology* 1985;42:1183–1187.

Geyer JD, Payne TA, Drury I. The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudoseizures. *Neurology* 2000;54:227–229.

Ghosh J, Majumder P, Pant P, Dutta R, Bhatia B. Clinical profile and outcome of conversion disorder in children in a tertiary hospital of north India. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007;53:213–214.

Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, Mellers JDC. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: A pilot RCT. *Neurology* 2010;74:1986–1994.

Goyal G, Kalita J, Misra UK. Utility of different seizure induction protocols in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Research* 2014;108:1120–1127.

Harden CL, Jovine L, Burgut FT, Carey BT, Nikolov BG, Ferrando, SJ. A comparison of personality disorder characteristics of patients with nonepileptic psychogenic pseudoseizures with those of patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2009;14:481–483.

Henry TR, Drury I. Ictal behaviors during nonepileptic seizures differ in patients with temporal lobe interictal epileptiform EEG activity and patients without interictal epileptiform EEG abnormalities. *Epilepsia* 1998;39:175–182.

Irwin K, Edwards M, Robinson R. Psychogenic non-epileptic seizures: management and prognosis *Arch Dis Child* 2000;82:474-478.

Jedrzejczak J, Owczarek K, Majkowski J. Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and EEG video-tape recordings *Eur J Neurol* 1999;6:473–479.

Kanner AM, Morris HH, Luders H, Dinner DS, Wyllie E, Medendorp SV, Rowan AJ. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. *Neurology* 1990; 40:1404–1407.

Kaplan MJ, Dwivedi AK, Privitera MD, Isaacs K, Hughes C, Bowman M. Comparisons of childhood trauma, alexithymia, and defensive styles in patients with psychogenic non-epileptic

seizures vs. epilepsy: Implications for the etiology of conversion disorder. *Journal of Psychosomatic Research* 2013;75:142–146.

Koby DG, Zirakzadeh A, Staab JP, Seime R, Cha SS, Nelson CL, Sengem S, Berge R, Marshall EA, Varner JE, Vickers KS, Trenerry MR, Worrell GA. Questioning the role of abuse in behavioral spells and epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2010;19:584–590.

Krishnamoorthy ES, Brown RJ, Trimble MR. Personality and Psychopathology in Nonepileptic Attack Disorder and Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsy & Behavior* 2001;2:418–422.

Kuyk J, Jacobs LD, Aldenkamp AP, Meinardi H, Spinhoven P, Van Dycki R. Pseudo-epileptic seizures: Hypnosis as a diagnostic tool. *Seizure* 1995;4:123–128.

Kuyk J, Siffels MC, Bakvis P, Swinkels WAM Psychological treatment of patients with psychogenic non-epileptic seizures: An outcome study. *Seizure*,2008;17:595–603.

LaFrance WC, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, Frank Webb A, Keitner GI, Machan JT, Miller I, Szaflarski JP; NES Treatment Trial (NEST-T) Consortium. (2014). Multicenter Pilot Treatment Trial for Psychogenic Nonepileptic Seizures. *JAMA Psychiatry* 1997;71:997-1005.

LaFrance WC, Miller IW, Ryan CE, Blum AS, Solomon DA, Kelley JE, Keitner GI Cognitive behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2009;14:591–596.

LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54:2005–2018.

Lancman ME, Asconapé JJ, Craven WJ, Howard G, Penry JK. Predictive Value of Induction of Psychogenic Seizures by Suggestion. *Ann Neurol* 1994;35:359-361.

Laxer KD, Mulooley JP, Howell B. Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. *Neurology* 1985;35:31–35.

Lobello K, Morgenlander JC, Radtke RA, Bushnell CD. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: Duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy and Behavior* 2006;8:261–266.

- Mayor R, Brown RJ, Cock H, House A, Howlett S, Singhal S, Smith P, Reuber M. Short-term outcome of psychogenic non-epileptic seizures after communication of the diagnosis. *Epilepsy and Behavior*, 2010;25:676–681.
- Mazza M, Della Marca G, Martini A, Scoppetta M, Vollono C, Valenti MA, Vaccario ML, Bria P, Mazza S. Non-Epileptic Seizures (NES) are predicted by depressive and dissociative symptoms. *Epilepsy Research* 2009;84:91–96.
- McDade G, Brown SW. Non-epileptic seizures: management and predictive factors of outcome. *Seizure* 1992;1:7–10.
- Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 1991;41:1643–1646.
- Metin SZ, Ozmen M, Metin B, Talasman S, Yeni SN, Ozkara C. Treatment with group psychotherapy for chronic psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2013;28:91–94.
- Myers L., Vaidya-Mathur U, Lancman M. Prolonged exposure therapy for the treatment of patients diagnosed with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) and post-traumatic stress disorder (PTSD). *Epilepsy & Behavior* 2017;66:86–92.
- Opherk C, Hirsch LJ. Ictal heart rate differentiates epileptic from non-epileptic seizures. *Neurology* 2002;58:636–638.
- Oto M. The safety of antiepileptic drug withdrawal in patients with non-epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2005;76:1682–1685.
- Oto M, Espie CA, Duncan R. An exploratory randomized controlled trial of immediate versus delayed withdrawal of antiepileptic drugs in patients with psychogenic nonepileptic attacks (PNEAs). *Epilepsia* 2010;51:1994–1999.
- Oxley A. Evaluation of prolonged 4-channel EEG- taped recordings and serum prolactin levels in the diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. In: *Advances in epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium*, 1981 (343–355).
- Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy and Behavior* 2009;15:330–332.

Pierelli F, Chatrian GE, Erdly WW, Swanson PD.. Long Term EEG Video Audio Monitoring: Detection of Partial Epileptic Seizures and Psychogenic Episodes by 24-Hour EEG Record Review. *Epilepsia* 1989;30:513–523.

Pintor L, Baillés E, Matrai S, Carreño M, Donaire A, Boget T, Setoain X, Rumia J, Bargalló N. Efficiency of Venlafaxine in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures and Anxiety and/or Depressive Disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2010;22:401–408.

Plioplys S, Doss J, Siddarth P, Bursch B, Falcone T, Forgey M, Hinman K, LaFrance WC Jr, Laptook R, Shaw RJ, Weisbrot DM, Willis MD, Caplan R. A multisite controlled study of risk factors in pediatric psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2014;55:1739–1747.

Plioplys S, Doss J, Siddarth P, Bursch B, Falcone T, Forgey M, Hinman K, LaFrance WC Jr, Laptook R, Shaw RJ, Weisbrot DM, Willis MD, Caplan R. Risk factors for comorbid psychopathology in youth with psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 2016;38:32–37.

Pritchard PB III, Wannamaker BB, Sagel J, Daniel C. Serum Prolactin and Cortisol in evaluation of pseudoepileptic seizures . *Ann Neurol* 1985;18:87-89.

Rao M, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989;49:33–39.

Razvi S, Mulhern S, Duncan R. Newly diagnosed psychogenic nonepileptic seizures: Health care demand prior to and following diagnosis at a first seizure clinic. *Epilepsy and Behavior* 2012;23: 7–9.

Reuber M, Monzoni C, Sharrack B, Plug L. Using interactional and linguistic analysis to distinguish between epileptic and psychogenic nonepileptic seizures: A prospective, blinded multirater study. *Epilepsy and Behavior* 2009;16:139–144.

Rosenberg HJ, Rosenberg SD, Williamson PD, Wolford GL 2nd. A comparative study of trauma and posttraumatic stress disorder prevalence in epilepsy patients and psychogenic nonepileptic seizure patients. *Epilepsia* 2000;41:447–452.

Rusch MD, Morris GL, Allen L, Lathrop L. Psychological Treatment of Nonepileptic Events. *Epilepsy & Behavior* 2001;2:277–283.

Salinsky M, Evrard C, Storzbach D, Pugh M. Psychiatric comorbidity in veterans with psychogenic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2012;25:345–349.

Salinsky M, Storzbach D, Goy E, Kellogg M, Boudreau E. Health care utilization following diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2016;60:107–111.

Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS. Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology* 1992;42:1274–1277.

Scévola L, Teitelbaum J, Oddo S, Centurión E, Loidl CF, Kochen S, D'Alessio L. Psychiatric disorders in patients with psychogenic nonepileptic seizures and drug-resistant epilepsy: A study of an Argentine population. *Epilepsy and Behavior* 2013;29:155–160.

Sen A, Scott C, Sisodiya SM. Stertorous breathing is a reliably identified sign that helps in the differentiation of epileptic from psychogenic non-epileptic convulsions: An audit. *Epilepsy Research* 2007;77:62–64.

Shah AK, Shein N, Fuerst D, Yangala R, Shah J, Watson C. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia* 2001;42:1472–1475.

Silva V, Bottaro M, Justino M, Ribeiro M, Lima R, Oliveira R. Maximum heart rate in Brazilian elderly women: comparing measured and predicted values. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:314–320.

Slater JD, Brown MC, Jacobs W, Ramsay RE. Induction of Pseudoseizures with Intravenous Saline Placebo. *Epilepsia* 1995;36:580–585.

Salpekar JA, Plioplys S, Siddhart P et al. Pediatric psychogenic nonepileptic seizures: A study of assessment tools. *Epilepsy and Behavior* 2010;17:50–55.

Santos Nde O, Benute G, Santiago A, Marchiori P, Lucia M. Psychogenic non-epileptic seizures and psychoanalytical treatment: results. *Rev Assoc Med Bras* 2014;60:577–584.

Schwabe M, Reuber M, Schöndienst M, Gülich E. Listening to people with seizures: how can linguistic analysis help in the differential diagnosis of seizure disorders? *Commun Med* 2008;5:59–72.

Strutt AM, Hill SW, Scott BM, Uber-Zak L, Fogel TG A comprehensive neuropsychological profile of women with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2011;20:24–28.

Syed TU, Lafrance WC, Kahriman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, Borad S, Shahid A, Fernandez-Baca G, Garcia N, Pawlowski M, Loddenkemper T, Amina S, Koubeissi MZ. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? a prospective study. *Annals of Neurology* 2011;69:997–1004.

Thompson N, Connelly L, Peltzer J, Nowack WJ, Hamera E, Hunter EE. Psychogenic nonepileptic seizures: A pilot study of a brief educational intervention. *Perspectives in Psychiatric Care* 2013;49:78–83.

Tojek TM, Lumley M, Barkley G, Mahr G, Thomas A. Stress and Other Psychosocial Characteristics of Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Psychosomatics* 2000;41:221–226.

Vinton A, Carino J, Vogrin S, MacGregor L, Kilpatrick C, Matkovic Z, O'Brien TJ. “Convulsive” nonepileptic seizures have a characteristic pattern of rhythmic artifact distinguishing them from convulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2004;45:1344–1350.

Walczak TS, Williams DT, Berten W. Utility and reliability of placebo infusion in the evaluation of patients with seizures. *Neurology* 1994;44:394–399.

Willert C, Spitzer C, Kusserow S, Runge U. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004;109:318–323.

Woollacott IOC, Scott C, Fish DR, Smith SM, Walker MC. When do psychogenic nonepileptic seizures occur on a video/EEG telemetry unit? *Epilepsy and Behavior* 2010;17:228–235.

Wroe SJ, Henley R, John R, Richens A. The clinical value of serum prolactin measurement in the differential diagnosis of complex partial seizures. *Epilepsy Research* 1989;3:248–252.

Wyllie E, Lueders H, Pippenger C, VanLente F. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Archives of Neurology* 1985;42:123–126.

Wyllie E, Glazer JP, Benbadis S, Kotagal P, Wolgamuth B. Psychiatric features of children and adolescents with pseudoseizures. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1999;153:244–248.

Yi YY, Kim HD, Lee JS, Cheon KA, Kang HC. Psychological problems and clinical outcomes of children with psychogenic non-epileptic seizures. *Yonsei Medical Journal* 2014;55:1556–1561.

Zaroff CM, Myers L, Barr WB, Luciano D, Devinsky O. Group psychoeducation as treatment for psychological nonepileptic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2004;5:587–592.

APPENDICE: ORGANIGRAMMA

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Umberto Aguglia Università Magna Graecia di Catanzaro; Coordinatore Gruppo di Studio Epilessie della Società Italiana di Neurologia

PROMOTORE

Gruppo di Studio Epilessie della Società Italiana di Neurologia

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Umberto Aguglia, Neurologo (Università Magna Graecia di Catanzaro)

Ettore Beghi, Neurologo (IRCCS Mario Negri, Milano)

Vincenzo Belcastro Neurologo (Ospedale S. Anna, Como)

Salvatore De Masi Epidemiologo (AOU Meyer, Firenze)

Giovambattista de Sarro, Farmacologo (Università Magna Graecia di Catanzaro)

Edoardo Ferlazzo, Neurologo (Università Magna Graecia di Catanzaro)

Giuseppe Erba, Neurologo (Università di Rochester, USA)

Angelo Labate, Neurologo (Università Magna Graecia di Catanzaro)

Pietrantonio Ricci, Medico Legale (Università Magna Graecia di Catanzaro)

RELATORI DELLA CONFERENZA

Massimiliano Beghi, Psichiatra (ASST Rho, Milano)

Gabriella Bottini, Psicologo (Università di Pavia)

Antonio Gambardella, Neurologo (Università Magna Graecia di Catanzaro)

Alfonso Iudice, Neurologo (Università di Pisa)

Riccardo Zoia Medico Legale (Università di Milano)

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Vittoria Cianci Neurologa, Centro Regionale Epilessie, A.O. Reggio Cal.

Sara Gasparini Neurologa, Università Magna Graecia di Catanzaro

Klaus Peter Biermann Collaboratore professionale sanitario, AOU Meyer, Firenze

Ersilia Lucenteforte Epidemiologa, AOU Meyer, Firenze

Laura Mumoli Neurologa, Università Magna Graecia di Catanzaro

Chiara Sueri Neurologa, Centro Regionale Epilessie, A.O. Reggio Cal.

GIURIA

Giuseppe Capovilla (Neuropsichiatra infantile, Presidente Lega Italiana Contro l' Epilessia)

Rosa Anna Enza Cervellione (Presidente Federazione Italiana Epilessie)

Gian Gennaro Coppola (Neuropsichiatra infantile, Università di Salerno)

Cesare Cornaggia (Psichiatra, Delegato Società Italiana per i Disturbi del Neuro Sviluppo)

Antonella Costantino (Neuropsichiatra infantile, Presidente Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza)

Pasquale De Fazio, Psichiatra (Università Magna Graecia di Catanzaro; delegato Società Italiana di Psichiatria)

Maurizio Elia (Neurologo, IRCCS Oasi Maria SS, Troina)

Lucia Fusco (Neuropsichiatra infantile, IRCCS Bambino Gesù, Roma)

Valentina Gentile (Associazione Italiana contro l'Epilessia)

Anna Teresa Giallonardo (Neurologa, Università La Sapienza, Roma)

Francesca Ingravallo (Medicina Legale, Università di Bologna)

Adriana Magaudda (Neurologa, Università di Messina)

Costanza Papagno (Neuropsicologa, Presidente Società Italiana di Neuropsicologia)

Giovanni Battista Pesce (Presidente Associazione Italiana Contro l' Epilessia)

Eugenio Pucci (Neurologo, Coordinatore del Gruppo di Studio di Bioetica della Società Italiana di Neurologia)

Antonino Romeo (Neuropsichiatra infantile, IRCCS Fatebenefratelli, Milano)

Rui Quintas (Psicologo, IRCCS Carlo Besta, Milano)

Pierangelo Veggiotti (Neuropsichiatra infantile, Università di Pavia)

Giovanna Vitaliti (Pediatra, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania)

Ringraziamenti.

UniMG (spazi congressuali e servizio tecnico d'aula).

Eisai (spese di viaggio, soggiorno e catering dei partecipanti);

Conflitti di interesse:

I Dottori: Aguglia U., Beghi M., Belcastro V., Biermann K., Bottini G., Capovilla G., Cervellione A.R., Cianci V., Coppola G.G., Cornaggia C., De Fazio P., De Masi S., De Sarro G., Erba G., Ferlazzo E., Fusco L., Gambardella A., Gasparini S., Giallonardo A.T., Guerrini R., Ingravallo F., Labate A., Magaudda A., Mumoli L., Papagno C., Pesce G., Ricci P., Romeo A., Quintas R., Sueri C., Vitaliti G. e Zoia R. dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

Il Dr. Beghi E. riporta finanziamenti da UCB-PHARMA, SHIRE, EISAI, Ministero della Salute Italiano, Unione Europea, Fondazione Borgonovo, Associazione IDIC-15, onorari personali da VIROPHARMA, non inerenti la presente Conferenza.

Il Dr. Elia M. riporta onorari personali da EISAI, ZOGENIX, UCB, SANDOZ, non inerenti la presente Conferenza.

Il Dr. Iudice A. riporta onorari personali da Bayer, UCB, FB HEALTH, ECUPHARMA, EISAI e finanziamenti da NOVARTIS, EISAI, non inerenti la presente Conferenza.

La Dr.ssa Lucenteforte E. riporta un finanziamento dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), non inerente la presente Conferenza.

Il Dr. Pucci E. riporta finanziamenti a vario titolo da BIOGEN, MERCK-SERONO, TEVA, GENZYME-SANOFI, NOVARTIS, non inerenti la presente Conferenza.

Nessun partecipante, inclusi i relatori, è stato retribuito.

EISAI non ha avuto alcun ruolo nella stesura dei report scientifici della Consensus.