



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**CANNABIDILOLO COME  
TRATTAMENTO ANTICRISI NEI  
PAZIENTI CON EPILESSIA: UNO  
STUDIO DI PRATICA CLINICA**

Relatore: Prof.ssa  
**Simona Lattanzi**

Tesi di Laurea di:  
**Marta Garbuglia**

A.A. 2022/2023

*A mia madre*

# INDICE

<b>1.INTRODUZIONE .....</b>	<b>1</b>
1.1 STORIA DELL'EPILESSIA .....	1
1.2 DEFINIZIONI .....	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	3
1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE.....	4
1.4.1 CLASSIFICAZIONE BASATA SULLA MANIFESTAZIONE CLINICA .....	4
1.4.2 CLASSIFICAZIONE BASATA SU CLINICA ED EZIOLOGIA .....	6
1.5 DIAGNOSI .....	7
1.6 PRINCIPI DI TRATTAMENTO E NUOVE PROPOSTE.....	8
1.7 CANNABIDILOLO COME TRATTAMENTO ANTICRISI: RAZIONALE DELLO STUDIO.....	9
<b>2.MATERIALI E METODI .....</b>	<b>10</b>
2.1 DISEGNO DELLO STUDIO .....	10
2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE .....	10
2.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO .....	11
2.5 RACCOLTA DATI E ANALISI STATISTICA .....	11
<b>3.RISULTATI .....</b>	<b>13</b>
.....	14
.....	14
<b>4.DISCUSSIONE .....</b>	<b>16</b>
4.1 ORIGINE DEL CANNABIDILOLO .....	16
4.2 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE .....	17
4.2.1 LOCALIZZAZIONE RECETTORI CB1 E CB2 .....	17
4.2.2 TARGET RECETTORIALI COINVOLTI .....	19
4.3 AGONISTI E ANTAGONISTI RECETTORIALI.....	19
4.4 CANNABINOIDI ESOGENI OGGI .....	20
4.4.1 POTENZIALITA' CLINICHE.....	20
4.5 CANNABIDILOLO NELLA PRATICA CLINICA.....	21
<b>5.CONCLUSIONI.....</b>	<b>23</b>
<b>6.RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>24</b>
<b>7.BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE .....</b>	<b>25</b>

# 1.INTRODUZIONE

## 1.1 STORIA DELL'EPILESSIA

La parola *Epilessia* deriva dal greco “*epilamhainem*”, ovvero “prendere, cogliere di sorpresa, catturare”, infatti il paziente affetto da epilessia viene improvvisamente colpito dalla malattia, passando da uno stato di pieno benessere alla manifestazione clinica, più o meno evidente che sia.

L'epilessia ha radici molto profonde nella storia dell'uomo, basti pensare che la prima testimonianza scritta risale ad una tavoletta babilonese, facente parte di un testo di medicina diagnostica, scritto fra il 1067 e il 1046 a.C., arrivata ai nostri giorni tramite una copia del 500 a.C. e conservata al British Museum. Per molto tempo l'epilessia è stata definita come “Malattia Sacra”, in quanto gli antichi credevano fosse un'entità esterna, che colpiva ed abitava l'uomo per volontà divina. Fra i rituali storicamente ricordati vi è la pratica dell'incubazione, diffusasi presso il tempio di Esculapio, in Grecia, che consisteva nel far dormire la persona affetta dall'epilessia su una lastra di pietra in attesa della guarigione notturna ad opera del Dio dell'arte medica.

La prima rivoluzione nella concezione della malattia è dovuta ad Ippocrate di Cos (460-377 a.C), che con il suo trattato “De morbo sacro” laicizza la malattia, portandola sullo stesso piano di tutte le altre malattie che colpiscono il corpo dell'uomo. Un passo decisivo asserisce:

*«Io non credo che essa sia più divina o più sacra di altre malattie, ma solo che come le altre malattie essa abbia causa naturale e che derivi da questa. Gli uomini invece pensano che essa sia divina per la loro incapacità e per il fatto che essa è straordinaria, non assomigliando a nessuna delle altre malattie [...] se la si vuole considerare divina per il suo carattere straordinario, allora molte sono le malattie divine».*

Ippocrate pone l'accento sulla localizzazione cerebrale del disturbo, provando a spiegarne la fisiopatologia tramite la “*Teoria degli umori*”, la quale distingue quattro umori fra cui sangue, flegma, bile gialla e bile nera, provenienti rispettivamente da cuore, cervello, fegato e milza. Mentre la salute è identificata dal perfetto equilibrio degli umori, la malattia deriva dal loro squilibrio. Paradossalmente infatti, il classico quadro di crisi epilettica si palesa con soffocamento,

perdita della voce, digrignamento dei denti e fuoriuscita di bava dalla bocca, che ben correlano con un eccesso di flegma.

Così da Ippocrate iniziò il lungo percorso, che passo dopo passo ha portato alla definizione attuale di epilessia.

## 1.2 DEFINIZIONI

La definizione odierna di epilessia è complessa e viene esplicitata, con riferimento alla più recente classificazione dell' *International League Against Epilepsy ILAE 2017*, su tre livelli diagnostici, nello specifico si parla di: tipo di crisi epilettica, tipo di epilessia e sindrome epilettica.

L'*epilessia* è un disturbo cerebrale caratterizzato dalla persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche, diagnosticabile nel momento in cui si presenta almeno una condizione fra: due crisi non provocate o riflesse separate da più di 24 ore l'una dall'altra, una crisi non provocata e una probabilità di ulteriore crisi simile al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate nei successivi 10 anni o diagnosi di sindrome epilettica.

La *crisi epilettica* è definita dall'occorrenza di segni e/o sintomi transitori dovuti ad una scarica improvvisa, ipersincrona, autolimitantesi e simultanea di una popolazione più o meno vasta di neuroni. Le crisi hanno una presentazione estremamente eterogenea e secondaria al meccanismo che le induce, tanto che la classificazione storica risalente al 1981 le divide in tre gruppi: crisi parziali o focali, crisi parziali secondariamente generalizzate e crisi generalizzate. A seguito delle numerose revisioni tassonomiche oggi si parla di:

- *Crisi ad esordio focale*: si suppone che il focus epilettico sia circoscritto ad una determinata regione cerebrale; possono rimanere tali o evolvere in crisi tonico-cloniche bilaterali. In base al livello di consapevolezza vengono inoltre suddivise in *crisi a consapevolezza integra* e a *consapevolezza compromessa*, mentre sul piano motorio in *crisi ad esordio motorio* e *crisi ad esordio non motorio*
- *Crisi ad esordio generalizzato*: in questo caso l'attività elettrica aberrante è diffusa in modo non circoscritto, sulla base delle manifestazioni motorie vengono classificate in *crisi ad esordio motorio* e *non motorio (assenze)*.

Rispetto alla vecchia classificazione, si sottolinea come la presenza di un tipo di crisi non escluda l'altra, ponendo così l'accento sulla genesi e sull'evoluzione dell'evento.

Infine, la *sindrome epilettica* definisce un gruppo caratteristico di peculiarità cliniche ed elettroencefalografiche, spesso supportate da specifici risultati eziologici strutturali, genetici, metabolici, immunitari ed infettivi. La diagnosi di sindrome ha generalmente implicazioni prognostiche e terapeutiche. Ogni sindrome ha caratteristiche peculiari e le manifestazioni variano in base all'età e all'associazione più o meno forte con specifiche comorbidità intellettuali, psichiatriche e di altro tipo.

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA

Studiando la diffusione dell'epilessia nella popolazione mondiale, ci accorgiamo che i numeri sono tutt'altro che trascurabili, tanto che è stata riconosciuta dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS* come una malattia sociale.

In accordo con i dati forniti dalla *Società Italiana di Neurologia - SIN* aggiornati a luglio 2022, l'epilessia è una malattia che affligge 65 milioni di persone nel mondo, di cui 500 mila in Italia. Di questi, 90 mila sono bambini dell'età inferiore a 15 anni, dato che fa riflettere non solo sulla portata clinica della malattia, ma anche sulle ripercussioni sociali che questa comporta nella vita di tutti i giorni.

Il forte impatto sociale dell'epilessia guida le proposte internazionali dell'OMS ormai da tempo, sottolineando la necessità di una coordinazione in ambito medico della gestione della malattia. Tale necessità è stata accolta dal '*Piano Globale intersettoriale decennale per l'epilessia e gli altri disturbi neurologici*' sancito il 12 Novembre 2020 in occasione dell'Assemblea Generale dell'OMS, il quale si propone 5 obiettivi da raggiungere entro il 2031, nello specifico prevede : aggiornamento delle politiche nazionali esistenti sui disturbi neurologici, inclusione dei disturbi neurologici nei sistemi di assistenza sanitaria universale, realizzazione di almeno un programma intersettoriale per la promozione della salute del cervello, valutazione periodica (ogni tre anni) dei progressi verso il raggiungimento degli obiettivi globali e infine l'ampliamento del 50% della copertura dei servizi forniti ai pazienti e alle loro famiglie. A distanza di due anni dall'Assemblea Generale, l'OMS ha ratificato il Piano d'Azione Globale, accolto con entusiasmo dalla *Lega Italiana Contro l'Epilessia – LICE*.

## 1.4 CLASSIFICAZIONE DELLE EPILESSIE

La classificazione delle epilessie è cambiata nel tempo, prima del 2017 venivano classificate combinando due assi, quello sintomatico e quello eziologico. Come precedentemente accennato infatti, sul piano clinico si distinguono crisi focali, generalizzate e focali secondariamente generalizzate, su quello eziologico crisi idiopatiche, genetiche, strutturali, metaboliche, disimmuni ed infettive. Dall'introduzione della nuova Classificazione ILAE 2017 è cambiata la modalità di approccio alle epilessie, le quali vengono definite sui tre livelli precedentemente descritti: tipo di crisi, tipo di epilessia e tipo di sindrome. È importante sottolineare come nel "tipo di epilessia" è stato introdotto un nuovo gruppo classificativo che comprende tutti quei pazienti con crisi generalizzate e focali associate, come ad esempio gli affetti da sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut.

### 1.4.1 CLASSIFICAZIONE BASATA SULLA MANIFESTAZIONE CLINICA

Le *crisi epilettiche focali* sono causate dalla scarica elettrica patologica di un'area limitata dell'encefalo definita "focus epilettogeno". A differenza delle crisi generalizzate, nelle quali la perdita di coscienza è l'elemento distintivo, nelle focali la coscienza può essere coinvolta oppure no, permettendo la distinzione in: crisi semplici, caratterizzate dall'assenza di perdita di coscienza, nelle quali il paziente è consapevole *di ciò che sta accadendo, agevolando notevolmente la diagnosi; mentre le crisi complesse* prevedono un'alterazione del contenuto di coscienza, ma non della vigilanza, per cui il paziente potrebbe rendersi conto nell'evento ma non riesce ad interagire con l'ambiente circostante. Affascinante è la manifestazione clinica estremamente variabile, la quale segue la localizzazione del focus epilettogeno, con conseguente perdita e/o alterazione delle funzioni cognitive codificate dall'area interessata. Portando alcuni esempi è possibile apprezzare come il coinvolgimento del *lobo temporale* può manifestarsi con *deja vù*, *dreaming state* o *fuga epilettica*, del *lobo frontale* con una disfunzione dell'emotività e della funzioni psichiche, quello della corteccia *somato-sensoriale* con allucinazioni tattili, visive o auditive, che talvolta sono anche difficili da differenziare dai disturbi psichiatrici, oppure come le *strutture neurovegetative*, che quando coinvolte, possano causare fastidio addominale, nausea, vomito, flushing, ipotensione e molto altro.

Le *crisi epilettiche generalizzate* per definizione si associano a perdita di coscienza, motivo per cui la diagnosi potrebbe essere più ostica, specie se il paziente manifesta la crisi in assenza di possibili testimoni. Queste vengono classificate sulla base delle manifestazioni motorie associate in: assenze tipiche e atipiche, crisi miotoniche, cloniche, toniche, atoniche e tonico-cloniche.

Le *assenze tipiche*, conosciute come “piccolo male”, sono molto suggestive in quanto coinvolgono tutta la corteccia causando un’improvvisa perdita di contatto con l’ambiente esterno, da cui il termine “assenze”, ma mantenimento del tono posturale, hanno una durata massima di 20 secondi dopo i quali il paziente riprende le proprie attività come se nulla fosse successo; le *assenze atipiche* hanno invece una durata maggiore di 20 secondi con modifiche del tono posturale e talvolta manifestazioni toniche, atoniche o miocloniche associate. Le *crisi miotoniche* consistono in brevi ed improvvise contrazioni muscolari dei muscoli assiali, prossimali, distali o palpebrali, con durata inferiore ai 100 ms, mentre quelle *cloniche* prevedono il coinvolgimento di interi segmenti corporei. Caratteristica è in questo caso la “marcia jacksoniana”, ovvero una manifestazione motoria che coinvolge prima i muscoli che hanno una maggior rappresentazione sulla corteccia motoria, come quelli della mano, e a seguire quelli meno rappresentati, ovvero i più prossimali. Caratteristiche invece delle encefalopatie epilettiche infantili sono le crisi toniche a atoniche; le *crisi toniche* prevedono una contrattura tonica in estensione del tronco e del collo della durata compresa fra i 5 e i 30 secondi, al contrario le *crisi atoniche* causano un’abolizione del tono muscolare locale o generalizzato, con possibile caduta a terra del soggetto.

Infine le *crisi tonico-cloniche*, conosciute in passato come “grande male”, possono nascere come tali o derivare dalle altre crisi generalizzate, in genere hanno una durata inferiore ai 50 secondi e prevedono due fasi caratteristiche:

- *fase tonica*: nella quale si verifica una contrazione improvvisa e persistente di tutta la muscolatura, con conseguente caduta a terra e possibili traumi; tipici sono l’urlo epilettico, generato dall’espulsione rapida dell’aria dalle vie aeree e il morsus, dovuto alla contrazione dei muscoli masticatori
- *fase clonica*: nella quale subentra un rilasciamento muscolare intermittente, con interruzioni ritmiche dell’ipertono, le quali generano mioclonie massive bilaterali; possono comparire anche hippus e cianosi.

Al termine della crisi il paziente va’ incontro ad un rilasciamento muscolare con possibile perdita di urina, feci e saliva a cui segue il tipico status post epilettico che può durare da minuti ad ore.

#### *1.4.2 CLASSIFICAZIONE BASATA SU CLINICA ED EZIOLOGIA*

Nonostante le novità tassonomiche, è utile suddividere i pazienti affetti da epilessia in gruppi omogenei per caratteristiche quali tipo di crisi, eziologia, età di insorgenza, fattori scatenanti, caratteristiche elettroencefalografiche, età di esordio, deficit cognitivi/psichici/fisici associati, familiarità e genetica. Fra questi troviamo le epilessie idiopatiche generalizzate, focali e le encefalopatie epilettiche.

Le epilessie generalizzate idiopatiche sono generalizzate fin dall'inizio, evidenziano all'EEG anomalie epilettiformi (complessi punta-onda) o critiche generalizzate bilaterali, hanno prognosi favorevole e in base all'età di insorgenza si distinguono epilessia con assenze dell'infanzia, epilessia con assenza nel giovane, epilessia mioclonica giovanile (sindrome di Janz) e epilessia con sole crisi tonico-cloniche (grande male al risveglio).

Le epilessie focali idiopatiche comprendono invece le forme infantili e quelle familiari. Fra le forme infantili la più frequente è l'epilessia autolimitata, con esordio tipico a 3-9 anni e risoluzione in adolescenza, le crisi sono tipicamente sensorimotorie del volto, emergono durante il sonno e all'EEG si presentano con onde lente su un'attività di fondo normale. Fra le infantili si ricordano la sindrome di Gastaut e l'epilessia fotosensibile, mentre le familiari comprendono la forma frontale notturna autosomica dominante e la forma temporale con sintomi acustici. Le epilessie riflesse a differenza della forma fotosensibile pura, sono scatenate da diversi stimoli come lettura e musica.

Quando si parla di encefalopatie epilettiche e dello sviluppo il discorso si complica, in quanto costituiscono un raggruppamento eterogeneo per eziologia (genetica o acquisita) con anomalie epilettiformi che inducono un progressivo disturbo del funzionamento cerebrale. Fra queste degne di nota sono la sindrome di Dravet, la sindrome di Lennox-Gastaut, la sindrome di West, la sindrome di Landau-Kleffner e l'epilessia con punta-onda continue durante il sonno lento.

Nello specifico la sindrome di West ha esordio tipico fra i 4 e i 6 mesi, si presenta con spasmi in flessione o in estensione che si ripetono a grappoli, arresto dello sviluppo psicomotorio, quadro EEG caratteristico denominato ipsiaritmia e prognosi infausta. La sindrome di Lennox-Gastaut esordisce invece fra 1 e 8 anni di età, anche se a volte può rappresentare l'evoluzione della precedente, con l'associazione di più tipi di crisi fra cui assenze atipiche, atoniche, toniche nel sonno, tonico-cloniche, anche in questo caso troviamo l'arresto dello sviluppo psicomotorio ma l'EEG presenta complessi punta-onda < 2,5 Hz su fondo irregolare, la prognosi è negativa. Infine la sindrome di Charlotte Dravet esordisce nel primo anno di vita e nel 75% dei casi è dovuta ad mutazione a carico del gene che codifica per i canali del Sodio voltaggio-dipendenti SCN1A. Si palesa con una crisi clonica febbrile di lunga durata seguita da episodi di crisi febbrili e afebrili

nei mesi successivi, alterazione psicomotoria e possibile stato di male epilettico. Sia la sindrome di Dravet che la Lennox-Gastaut sono farmacoresistenti.

## 1.5 DIAGNOSI

I punti essenziali per fare diagnosi di epilessia sono la descrizione dettagliata della crisi epilettica, il tracciato elettroencefalografico, la Risonanza Magnetica per confermare o escludere lesioni cerebrali e le indagini genetiche in casi selezionati.

L'elettroencefalogramma classico può essere eseguito seguendo diverse modalità e rappresenta l'esame più valido e utilizzato in campo diagnostico. La registrazione elettroencefalografica classica prevede l'utilizzo di elettrodi di argento clorurati fissati ad una cuffia posta sullo scalpo del paziente e collegati ad un apparecchio elettroencefalografico. In genere si usano 21 elettrodi posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20 lungo traiettorie definite, questi permettono di misurare l'attività elettrica cerebrale globale generando un'onda complessa. In seguito, tramite l'analisi della serie di Fourier, dall'onda complessa è possibile ricavare il tracciato EEG, che verrà descritto in termini di attività, ritmo, onde e complessi. Oltre all'EEG standard esistono metodiche più avanzate come il Video-EEG, col quale è possibile studiare in contemporanea il tracciato EEG e i movimenti del paziente (registrati in concomitanza del tracciato). Infine l'EEG Dinamico permette la registrazione per periodi prolungati di 24-48 ore in soggetti in movimento, dediti alle normali attività della vita quotidiana. La Risonanza Magnetica è un esame di imaging innocuo, non invasivo, che a differenza della TC non si associa al rischio di esposizione ai raggi X. La RM funzionale (fRM) eseguita in concomitanza allo studio EEG permette di evidenziare le aree cerebrali funzionalmente attive e sta sempre più assumendo un ruolo di rilievo nella diagnosi e nella valutazione dell'efficacia delle terapie, mediche e chirurgiche. Infine le indagini genetiche sono indispensabili, considerando che dal 25 al 30% delle epilessie sono geneticamente determinate, entrando a far parte del percorso diagnostico, specie in quelle famiglie in cui si sono evidenziati più casi.

## 1.6 PRINCIPI DI TRATTAMENTO E NUOVE PROPOSTE

Il trattamento delle epilessie si basa sulla terapia medica, alla quale è possibile aggiungere la terapia chirurgica e le terapie alternative in casi selezionati. Il primo approccio terapeutico farmacologico si avvale di farmaci specifici anticrisi, fino al 1990 erano disponibili solo i farmaci anticrisi tradizionali o di prima generazione, ai quali si sono aggiunti quelli di nuova generazione. La terapia è in genere polifarmacologica e si avvale della suddivisione della dose totale in più dosi. Il farmaco ideale dovrebbe essere efficace nella gran parte delle forme di epilessia e dovrebbe indurre meno effetti collaterali possibili, per queste ragioni, la strategia terapeutica necessita di un vivo rapporto fra paziente e medico epilettologo, tramite il quale viene calibrata sul paziente. Nonostante gli sforzi il 30% delle epilessie sono farmacoresistenti, ovvero il paziente continua ad avere crisi malgrado i farmaci.

Una volta escluse le cause di pseudo-resistenza, come diagnosi non corretta, assunzione e posologia non adeguate, possono essere presi in considerazione altri farmaci anticrisi o terapie non farmacologiche. Fra queste, la terapia chirurgica consiste nella rimozione della Zona Epilettogena, la cui posizione esatta viene definita tramite clinica, esami neurofisiologici standard come EEG e Video-EEG, esami di fMRI ed esami complessi come lo Stereo-EEG. Il 70% dei pazienti sottoposti a chirurgia evidenzia un miglioramento clinico che consente di ridurre il carico della terapia farmacologica a fronte di un rischio chirurgico < 1%. Quando il paziente non è candidabile alla chirurgia, come nel caso di molteplici foci epilettogeni, possono essere considerate terapie palliative come la Stimolazione Vagale (VNS), la Deep Brain Stimulation (DBS) e la dieta chetogenica.

È possibile dunque apprezzare la complessità del trattamento del paziente epilettico, sia sul fronte non farmacologico che farmacologico. La risposta ai farmaci è eterogenea e variabile da paziente a paziente, dipende dalla storia clinica, dall'eziologia e da fattori intrinseci, questo è il motivo che spinge la ricerca a studiare nuove molecole. Il cannabidiolo sembra essere una molecola promettente sul fronte neurologico e psichiatrico, il suo meccanismo di azione è complesso e i dati di pratica clinica disponibili sono limitati. Si è ipotizzato un possibile ruolo in alcune forme di epilessia farmaco resistente a prognosi negativa come la sindrome di Lennox-Gastaut e la sindrome di Dravet, che dovrebbe essere valutato con studi di pratica clinica.

## 1.7 CANNABIDILOLO COME TRATTAMENTO ANTICRISI: RAZIONALE DELLO STUDIO

La sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut, come descritto in precedenza, sono severe forme di encefalopatie epilettiche con insorgenza nell'infanzia e caratterizzate da epilessia, ritardo mentale, disabilità intellettive e dello sviluppo, e problemi comportamentali. I pazienti affetti da queste sindromi presentano generalmente più tipi di crisi epilettiche; la resistenza ai farmaci anti crisi è comune e quasi tutti i pazienti continuano ad avere crisi epilettiche incontrollate.

Sulla base dei risultati ottenuti in studi randomizzati, controllati versus placebo il cannabidiolo altamente purificato in soluzione orale è stato recentemente approvato come terapia aggiuntiva per le crisi epilettiche associate a sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut a partire dai 2 anni di età. Le informazioni attualmente disponibili circa l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di questo farmaco quando utilizzato in un contesto di *real-world practice* sono allo stato attuale ancora limitate, considerando l'esiguità degli studi post-marketing, la loro breve durata e ridotta numerosità campionaria, la mancanza di valutazioni finalizzate ad analizzare l'impatto del trattamento sui domini della qualità della vita. Risulta pertanto evidente la necessità di effettuare studi volti a valutare la risposta clinica al trattamento con cannabidiolo utilizzato secondo pratica clinica per consentire una migliore comprensione del profilo di efficacia e sicurezza di questo farmaco nel breve e lungo termine, anche in riferimento al concomitante utilizzo di altri farmaci anticrisi ed alla presenza di comorbidità associate.

# 2.MATERIALI E METODI

## 2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale, prospettico per la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e dell'impatto sulla qualità della vita del cannabidiolo altamente purificato in soluzione orale in un contesto di *real-world practice*.

## 2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE

Sono stati reclutati i pazienti seguiti presso il Centro Epilessia dell'Università Politecnica delle Marche che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- età >2 anni;
- documentata diagnosi di sindrome di Dravet o sindrome di Lennox-Gastaut;
- crisi epilettiche non controllate dall'attuale trattamento con farmaci anticrisi;
- prescrizione di cannabidiolo altamente purificato in soluzione orale secondo la normale pratica clinica e seguendo le indicazioni della scheda tecnica o *Summary of Product Characteristics*, perciò completamente indipendente dalla partecipazione del paziente allo studio;
- trattamento con uno o più farmaci o interventi per il trattamento delle crisi a dosaggio stabile nei 30 giorni precedenti l'introduzione del cannabidiolo;
- disponibilità di un diario clinico in cui siano state registrate le crisi occorse nei 30 giorni precedenti;
- consenso informato scritto da parte del paziente/tutore legale a partecipare allo studio.

Criteri di esclusione:

- compromissione clinica e/o laboratoristica della funzionalità epatica;

- anomalie laboratoristiche clinicamente significative secondo il giudizio del medico;
- sintomi o condizioni clinicamente rilevanti diverse dall'epilessia nei 3 mesi precedenti l'introduzione del cannabidiolo;
- gravidanza e/o allattamento;
- incapacità di garantire il regolare programma di follow-up clinico previsto nello studio.

### 2.3 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare il *retention rate* a 3 mesi dall'inizio del trattamento con cannabidiolo, ovvero la percentuale di pazienti ancora in terapia con cannabidiolo.

Gli obiettivi secondari sono:

- la proporzione di pazienti che ha interrotto il trattamento con cannabidiolo a 6 mesi;
- la proporzione di pazienti con una riduzione  $\geq 50\%$  della frequenza mensile delle crisi a tre mesi;
- il tasso di eventi avversi;
- la variazione a tre mesi del punteggio della scala *Quality of Life in Childhood epilepsy Questionnaire* (QOLCE-16).

### 2.5 RACCOLTA DATI E ANALISI STATISTICA

Subito dopo l'arruolamento si raccolgono i dati anagrafici, clinici e anamnestici di ciascun paziente comprensivi di età di esordio dell'epilessia, tipologia, frequenza delle crisi nei mesi precedenti ed eventuali comorbidità, nonché l'anamnesi farmacologica.

Tutti i pazienti hanno eseguito al basale e ad ogni controllo (3, 6 e 12 mesi): esame obiettivo generale e neurologico, registrazione EEG ed esami ematochimici come

cl clinicamente indicato.

Come da pratica clinica, un diario delle crisi è stato compilato quotidianamente dai genitori/caregivers di ciascun paziente, o dal paziente stesso ove possibile, riportando numero e tipo di crisi verificatesi. Al basale ed ai controlli sono stati somministrati questionari mirati alla valutazione della qualità di vita tramite Quality of Life in Childhood epilepsy Questionnaire (QOLCE-16).

Infine sono stati raccolti dati relativi alla comparsa di eventi avversi descrivendone momento di insorgenza e risoluzione, durata, dosaggio del farmaco, ripercussione sulla salute del paziente e sulla somministrazione di farmaco stesso. L'analisi statistica descrittiva dei dati è stata condotta attraverso il software STATA/IC 13.1.

### 3. RISULTATI

Sono stati inclusi 8 pazienti con diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut. L'età media della coorte è di 38 anni (range 24-60), con un'età media di esordio dell'epilessia di 13.3 anni (range 1-34). In merito al sesso, sei pazienti (75%) erano donne e due (25%) uomini.

Quattro pazienti avevano disabilità lieve, due avevano disabilità moderata, e due avevano disabilità severa. L'anamnesi farmacologica mostra l'assunzione progressiva di una media di 10 farmaci antiepilettici differenti (range, 4-13), e l'assunzione media di 3 farmaci (range 2-4) in concomitanza del cannabidiolo. Nessun paziente partecipante presenta storia di dieta chetogenica; il 25% (2/8) era stato sottoposto a terapia chirurgica.

La frequenza mediana delle crisi dei pazienti inclusi era di 18 (0,25-70) crisi settimanali totali, riferita ai 28 giorni precedenti all'arruolamento, con una mediana di 5,1 (0,25-70).

La frequenza settimanale mediana di crisi al momento dell'arruolamento era di 5 (range 0.25-75). Il retention rate a 3 mesi di osservazione si attesta all'87.5% del campione (7/8) [grafico1]. Un paziente ha interrotto il trattamento nei primi tre mesi per comparsa di eventi avversi (diarrea).

Dei due pazienti con follow-up disponibile a 6 mesi, un paziente ha sospeso il trattamento per eventi avversi per anoressia. Il retention rate a 6 mesi è stato quindi 50% [grafico2].

Analizzando gli effetti terapeutici del cannabidiolo sulla frequenza delle crisi totali, nella coorte si è osservata una riduzione delle crisi  $\geq 50\%$  a tre mesi in 3/8 casi (37.5%) [grafico3].

Gli eventi avversi si sono verificati nel 62.5% dei pazienti (5/8) con intensità diverse [grafico4].

Gli eventi avversi osservati sono stati diarrea in 5 casi, anoressia in un caso, e sonnolenza in un caso.

Il punteggio medio ottenuto al QOLCE-16 è stato 37.8 (22.6) al baseline e 46.3 (25.6) in 7 pazienti per cui il dato era disponibile ( $p=0.636$ ) [grafico5].

Nel dettaglio, il punteggio è rimasto invariato in 5/7 pazienti e migliorato in 2/7.

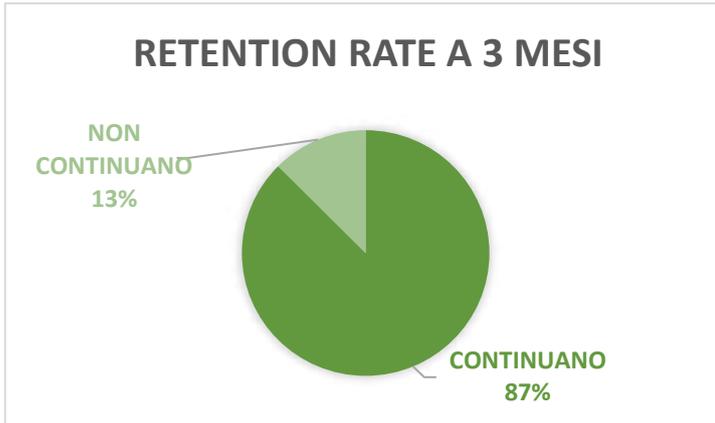


GRAFICO 1

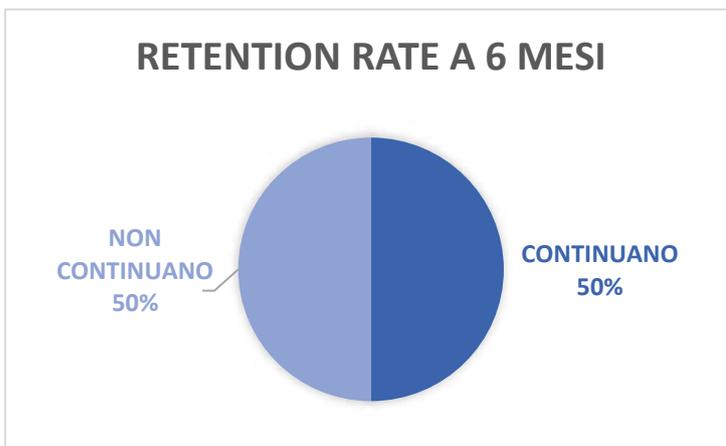


GRAFICO 2



GRAFICO 3



GRAFICO 4

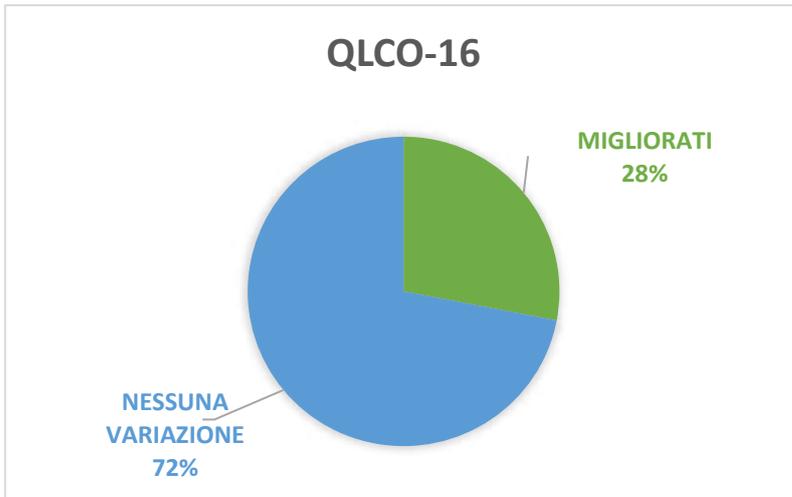


GRAFICO 5

# 4.DISCUSSIONE

## 4.1 ORIGINE DEL CANNABIDILOLO

Il cannabidiolo sembra essere una molecola promettente su diversi fronti terapeutici, ma sta facendo molto discutere in quanto è un principio attivo derivante dalla *Cannabis Sativa*, portando con sé tutti i dubbi che la comunità scientifica e l'opinione pubblica sollevano in merito al suo utilizzo e addirittura alla sua legalità. Oltretutto, questo principio attivo viene proposto in quadri complessi come quelli delle epilessie, con tutti i fattori confondenti che ne possono derivare, ragion per cui è essenziale cercare di capire come il cannabidiolo agisce da un punto di vista farmacodinamico per poterne trarre il meglio in ambito terapeutico.

Il cannabidiolo chimicamente fa parte dei cannabinoidi, composti a 21 atomi di carbonio derivati esclusivamente dalla *Cannabis Sativa L*, una pianta erbacea annuale e dioica. Dalla *Cannabis Sativa* derivano in realtà cinque diversi cannabinoidi, in ambito terapeutico si sottolineano il cannabidiolo (CBD) e il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabidiolo ( $\Delta^9$ -THC) [figura1]. Nonostante l'origine comune, i due principi attivi hanno diversi effetti farmacodinamici, fra i quali solo alcuni sfruttano il *sistema endocannabinoide*. Nello specifico, è importante evidenziare che l'effetto psicoattivo della *Cannabis* deriva esclusivamente dal  $\Delta^9$ -THC, responsabile della liberazione di dopamina a livello nel nucleo accumbens e dell'instaurazione del sistema di rinforzo alla base della dipendenza da *Cannabis*. Questo è ciò che differenzia la *Cannabis light*, priva di  $\Delta^9$ -THC e contenente cannabidiolo, da quella ad uso terapeutico che può avere diverse combinazioni di  $\Delta^9$ -THC e/o cannabidiolo.

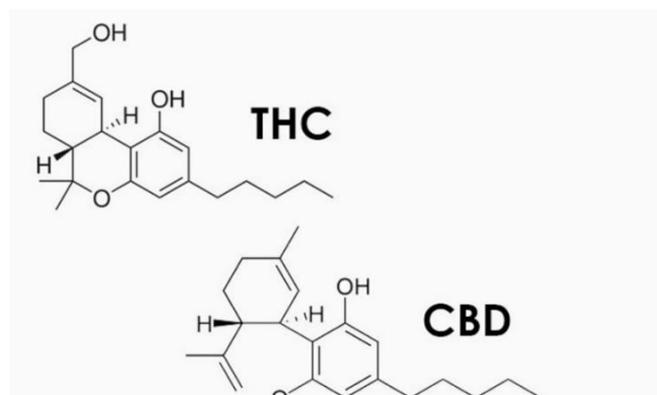


FIGURA 1

## 4.2 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Il sistema endocannabinoide è formato da lipidi bioattivi endogeni derivati dall'acido arachidonico, che agiscono da molecole segnale sugli stessi recettori dei principi attivi della Cannabis Sativa. I due principali endocannabinoidi sono l'anandamide (AEA) e il 2-arachinodoil-glicerolo (2-AG).

La biosintesi del 2-AG inizia dal fosfatidilinositolo bifosfato (PIP<sub>2</sub>), idrolizzato dalla fosfolipasi C in diacilglicerolo, a sua volta convertito dalla lipasi in 2-AG; l'AEA ha invece due possibili vie di sintesi, quella diretta inizia dalla fosfatidil etanolamina che viene acilata a formare NArPE, a sua volta convertito dalla fosfolipasi D in AEA, la via indiretta prevede che il NArPE venga convertito dalla fosfolipasi C prima in fosfanandamide, poi tramite una fosfatasi in AEA. Una volta sintetizzati AEA e 2-AG possono:

- essere idrolizzati dalla Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) ad acido arachidonico, etanolamina e glicerolo
- essere substrati della Cicloossigenasi (COX) formando così mediatori pro-infiammatori come prostamidi e PGE<sub>2</sub>
- interagire con i recettori del sistema endocannabinoide CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, con l'AEA che lega preferenzialmente CB<sub>1</sub> e il 2-AG sia CB<sub>1</sub> che CB<sub>2</sub>.

A differenza di altri neurotrasmettitori, gli endocannabinoidi sono troppo solubili nei lipidi per essere immagazzinati in vescicole, pertanto vengono prodotti e rilasciati quando necessario agendo come messaggeri retrogradi sia a livello pre che post sinaptico.

### 4.2.1 LOCALIZZAZIONE RECETTORI CB<sub>1</sub> E CB<sub>2</sub>

I recettori CB<sub>1</sub> sono presenti in grande quantità nel SNC e non solo [figura 2]. Nello specifico tra le varie localizzazioni si riscontrano a livello di: segmenti preterminali e terminali assonici dei neuroni, cellule gliali, spine delle cellule nocicettive localizzate nelle radici e nelle corna dorsali, modulando il circuito di controllo del dolore. Nell'adulto l'mRNA di CB<sub>1</sub> è espresso anche in tessuti non-neuronali quali cellule T CD4/CD8,  $\beta$ -cellule, adipociti, cellule di Leyding, spermatozoi, cellule del Sertoli, contribuendo all'omeostasi immunitaria, endocrina e allo sviluppo e maturazione del sistema

riproduttivo. I recettori CB1 sono inoltre particolarmente espressi a livello dei gangli della base dove modulano le vie extrapiramidali. I CB2 sono presenti nel SNC in quota minore rispetto ai CB1 e soprattutto su microglia e strutture vascolari, meno a livello neuronale. La loro espressione è altamente inducibile da stati infiammatori e stress, che possono aumentarne l'espressione fino a 100 volte il basale.

L'espressione dei recettori dei cannabinoidi varia inoltre con la crescita del soggetto, dallo sviluppo embrionale fino all'età adulta, infatti nella materia bianca vi è abbondante espressione di CB1 a 19 settimane di gestazione, mentre è praticamente assente nell'età adulta; nell'area corticale deputata alla visione l'mRNA aumenta nel passaggio dallo stato embrionale allo stato postnatale, per raggiungere una sorta di stato stazionario ad un anno dopo la nascita, dopodiché c'è un ulteriore aumento durante l'adolescenza, mentre nell'età adulta l'espressione dei recettori CB1 quasi scompare; nella corteccia prefrontale invece i livelli di CB1 sono elevati durante lo sviluppo neonatale, per raggiungere un livello stabile e più elevato durante l'adolescenza, dopo la quale si assiste ad un declino.

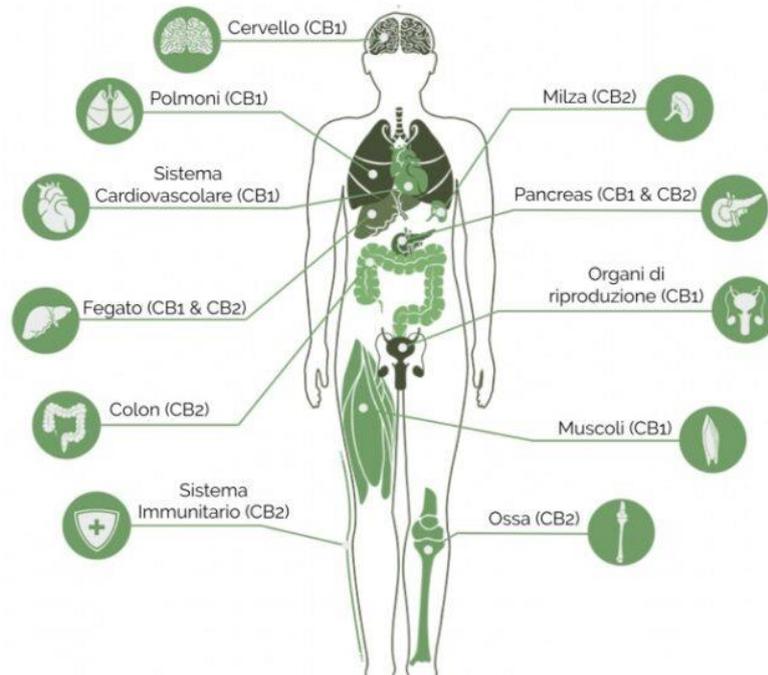


FIGURA 2

#### 4.2.2 TARGET RECETTORIALI COINVOLTI

I recettori CB1 e CB2 sono recettori metabotropici accoppiati a proteine  $G_i$  che inibiscono l'adenilato-ciclastasi; possono tuttavia attivare altre vie, come quella delle MAPK o della PLC Ca-dipendente. Le conseguenze dell'attivazione recettoriale sono estremamente eterogenee e dipendono dal tipo di cellula attivata nonché dalla localizzazione pre o post sinaptica del recettore. Fra queste troviamo, ad esempio, l'inattivazione da parte dei secondi messaggeri dei canali CaV, che causa a livello pre-sinaptico una riduzione del rilascio del neurotrasmettitore.

Gli endocannabinoidi AEA e 2-AG agiscono però anche su molti altri target, fra questi troviamo i recettori metabotropici GPR55, i recettori degli oppioidi, dell'acetilcolina, della serotonina e dell'adenosina. Anche i recettori vanilloidi TRPV1 sembrano essere coinvolti, spiegando la modulazione delle vie nocicettive; non meno interessanti sono i recettori della proliferazione dei perossisomi PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$ , dimostrando un ruolo nella modulazione della flogosi. Cruciale è infine il ruolo sui canali ionici come Cav, Kv, Nav, sui quali hanno tendenzialmente un ruolo inibitorio, con l'effetto finale di modulazione dell'eccitabilità neuronale e della soglia epilettica.

#### 4.3 AGONISTI E ANTAGONISTI RECETTORIALI

Prendendo in considerazione le varie sfaccettature del sistema cannabinoide, è possibile affermare che le molecole esogene non solo interagiscono con i recettori in modo assoluto, ma anche in relazione all'attività delle molecole endogene. I vari principi attivi possono infatti interagire con i recettori CB con modalità differenti: il 2-AG è un agonista totale, l'AEA e il THC sono agonisti parziali, ovvero riducono la trasmissione senza bloccarla completamente, perciò in relazione al 2-AG risultano essere antagonisti, mentre il CBD funge da agonista inverso, bloccando in maniera competitiva l'attivazione indotta dall'agonista.

Il cannabidiolo è definibile perciò come una molecola esogena con funzione di agonista inverso non selettivo su CB1 e CB2, influenzando così diversi pathway con ruolo antinfiammatorio, immunomodulante e antiossidante.

## 4.4 CANNABINOIDI ESOGENI OGGI

In virtù di quanto affermato fin'ora, la comunità scientifica ha oggi il bisogno di capire quali sono le reali potenzialità cliniche dei principi attivi derivati dalla Cannabis Sativa, obiettivo arduo sul quale si stanno conducendo attualmente numerose ricerche. La letteratura ha dimostrato e sta cercando tutt'ora di far luce sulle proprietà del cannabidiolo, commercializzato oramai sotto diverse forme, come l'*Epidiolex*®, approvato già nel 2018 per la sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut e successivamente nel 2020 per il complesso della Sclerosi Tuberosa; sono state approvate anche formulazioni di cannabidiolo e  $\Delta^9$ -THC in rapporto 1:1 nei confronti della spasticità della Sclerosi Multipla.

### 4.4.1 POTENZIALITA' CLINICHE

Il cannabidiolo ha dimostrato avere un ruolo terapeutico sulle epilessie refrattarie nell'uomo, tanto da essere stato approvato e messo in commercio. Non è così per tante altre patologie nei confronti delle quali sta dimostrato efficacia clinica, ma per le quali non c'è ancora una real world experience. Esattamente come i cannabinoidi endogeni, anche il Cannabidiolo vanta effetti pleiotropici che sembrerebbero essere incoraggianti sul fronte neurologico e psichiatrico [figura 3].

Fra questi sono stati descritti il miglioramento degli stati di ansia e depressione, tramite un'azione mediata dai recettori serotoninergici 5-HT<sub>1A</sub>, e della qualità del sonno tramite l'azione su FAAH e GABA<sub>A</sub>. Noti sono anche gli effetti sul sistema cardiocircolatorio mediati dai recettori CB<sub>1</sub>, TRPV<sub>1</sub>, PPARs e 5HT<sub>1A</sub>, sul metabolismo del glucosio e nel diabete tramite INF $\gamma$  e TNF $\alpha$ . Sul fronte della medicina palliativa e del trattamento degli stati dolorosi cronici ha dimostrato effetti sulla percezione del dolore, mediato dai recettori CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> e GPR<sub>2</sub>, e nelle patologie neoplastiche tramite TRPV.

Nel contesto delle epilessie gli effetti sono svariati, ma tutti in modalità più o meno dirette, convogliano sulla modulazione della soglia di eccitabilità neuronale, fra questi troviamo l'azione di desensibilizzazione sui recettori TRPV1, con conseguente riduzione dei livelli di Calcio intracellulare e quindi riduzione del rilascio di Glutammato; il ruolo sui canali del Calcio voltaggio dipendenti di tipo T, che vengono bloccati, impedendone così la depolarizzazione e il successivo ingresso di Calcio del terminale sinaptico, che fisiologicamente è responsabile del rilascio del NT, inoltre agisce sui recettori 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>2D</sub> della serotonina, sui recettori *mu* degli oppioidi e sul recettore GPR55, noto anche come uno dei 'recettori orfani'.

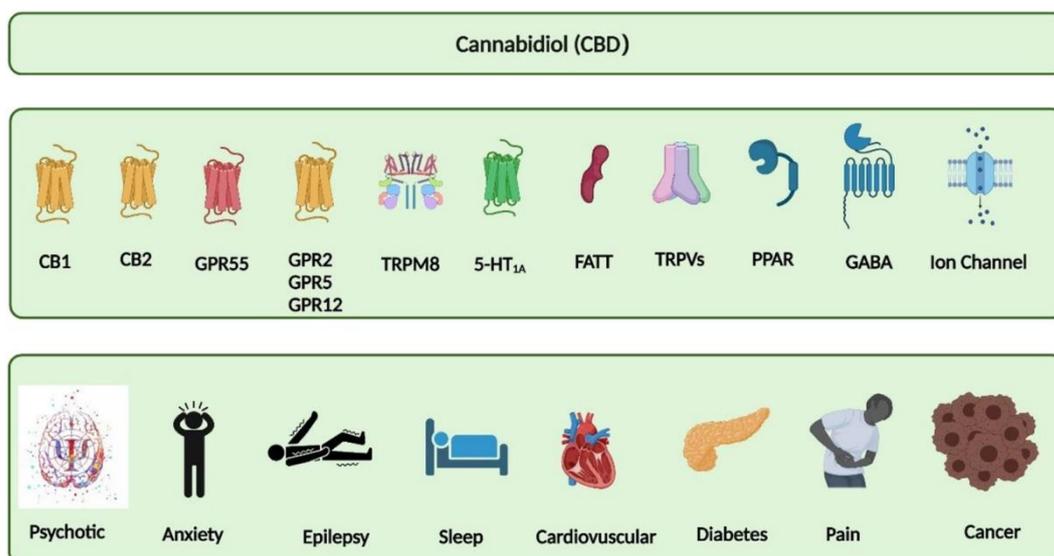


FIGURA 3

#### 4.5 CANNABIDILOLO NELLA PRATICA CLINICA

L'analisi della coorte in studio offre diversi dati interessanti confrontabili con la letteratura.

La coorte effettivamente studiata è composta da 8 pazienti, di cui la totalità presenta diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut o LGS- like, quindi sicuramente più limitata in termini di eterogeneità rispetto ad altri studi di real-world. Rispetto alle caratteristiche epidemiologiche, la coorte presenta leggere differenze

rispetto alla letteratura; nello specifico l'età media campionaria risulta maggiore rispetto ad altri studi, come questo, specifici per sindrome di Dravet e sindrome di Lennox-Gastaut, ma in linea con quelli inerenti a diverse forme di epilessie refrattarie. La suddivisione per sesso è sovrapponibile mentre l'età media di insorgenza dell'epilessia è poco più elevata rispetto alla letteratura. L'anamnesi farmacologica remota della coorte vede una media di 10 farmaci in anamnesi remota e una media di 3 farmaci assunti in concomitanza all'assunzione del cannabidiolo, dato sovrapponibile alla letteratura e molto importante per ottenere un confronto circa le interazioni farmacocinetiche, approfondite in seguito. Analizzando invece la severità del quadro clinico della coorte, la frequenza settimanale di crisi totali si attesta più bassa rispetto a studi simili; nello specifico la coorte mostra una mediana di 5 crisi settimanali (range 0.25 - 75) contro una mediana di 71 crisi settimanali (range 23,5 - 181) in altri studi di pratica clinica simili. In merito alla qualità di vita questa può essere definita sovrapponibile a studi simili di pratica clinica.

Analizzando in dettaglio la coorte, questa mostra un retention rate a 3 mesi leggermente maggiore rispetto a quello descritto in altri studi; nello specifico si apprezza un retention rate dell'87.55% del campione contro un 65% in letteratura. Tra gli eventi avversi già menzionati emersi dalla coorte, si palesano quelli comuni e sovrapponibili alla letteratura, come sonnolenza, anoressia, alvo diarroico.

La sonnolenza (valutata tramite la scala di Epworth) è uno degli aspetti legati alla somministrazione del cannabidiolo, non solo in quanto è un evento avverso comune, ma anche perché subisce l'influenza di molteplici biases, che vanno dallo stato del paziente alla somministrazione concomitante di farmaci che potrebbero alterare il metabolismo del cannabidiolo a livello epatico, tramite i fenomeni di induzione o inibizione enzimatica.

L'effetto confondente del clobazam quale inibitore del citocromo P450 2C19, principale enzima deputato al metabolismo del cannabidiolo è descritto ampiamente in letteratura, trova riscontro nel campione sia in senso positivo che negativo. Nello specifico, un caso analizzato mostra una riduzione significativa della sonnolenza in corso della terapia con cannabidiolo al momento della sospensione del clobazam, con importante miglioramento della qualità di vita; 4 pazienti che assumevano clobazam e cannabidiolo insieme, hanno mostrato un peggioramento della sonnolenza, legata probabilmente all'incremento del metabolita attivo del clobazam.

Oltre agli aspetti già citati è importante capire se e quanto il cannabidiolo possa migliorare lo stato globale dei pazienti. È stato osservato un miglioramento globale dei

pazienti studiati, risultato compatibile a studi simili per coorte selezionata, mentre si allontana da revisioni più ampie che comprendono pazienti affetti da deficit intellettivi più variegati.

Conclusioni simili possono essere tratte in merito alla valutazione fornita dai genitori e/o caregiver, che tramite l'uso della scala Caregiver Global Impression of Change, ha mostrato il miglioramento della maggior parte della coorte, compatibilmente a quanto emerge in media in letteratura.

Dal confronto della coorte studiata con le evidenze oggi disponibili, è possibile confermare, nonostante il limite della numerosità campionaria, dati già noti in merito ad efficacia, eventi avversi e interazioni farmacocinetiche.

## 5.CONCLUSIONI

Alla luce di quanto emerso dall'analisi dei dati del campione seguito dal Centro di Ancona, è possibile affermare che l'efficacia e la comparsa di eventi avversi legati all'utilizzo di cannabidiolo nella pratica clinica è sovrapponibile a quanto si apprezza attualmente in letteratura, suggerendo il cannabidiolo come una valida opzione terapeutica nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut.

## 6.RINGRAZIAMENTI

Ringrazio infinitamente la mia famiglia per avermi sempre sostenuta appoggiando ogni mia decisione, i miei amici per esserci stati nei momenti migliori e in quelli di difficoltà e i miei compagni di studi per aver condiviso questi anni rendendoli meravigliosi. Infine un grazie di cuore a tutti i docenti che durante questo percorso mi hanno ispirata e trasmesso la passione che mi ha portata fin qui e che porterò sempre con me.

## 7. BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Kim SH, Choi HS, Koo CM, Joo BR, Park BJ, Lee HK, et al. Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology* [Internet]; 18(5):547–52. Disponibile su: <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.5.547>.
2. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy and Behavior* [Internet]; 17(1):103–8. Disponibile su: <http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525505009006052/fulltext>.
3. Santacroce L, Bottalico L, Charitos I. Greek Medicine Practice at Ancient Rome: The Physician Molecularist Asclepiades. *Medicines (Basel)* [Internet]. 12 dicembre; 4(4):92. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231878/>.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* [Internet]. 1 aprile; 58(4):512–21. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28276062/>.
5. 'Lopitano L 'Mauro, A 'Chiò, A 'Mutani, R. *Il Bergamini di Neurologia*. first. Raffaello Cortina Editore, curatore. Milan: 2020; 2020. 366–405 pag.
6. Epilessia, 65mln di malati nel mondo, 500mila in Italia - Medicina - ANSA.it [Internet]. Reserved production . 2022. Disponibile su: [https://www.ansa.it/canale\\_saluteebenessere/notizie/medicina/2020/02/08/epilessia-65mln-di-malati-nel-mondo-500mila-in-italia\\_76e24441-94ee-4c8f-8271-bfe6fb04a3a3.html](https://www.ansa.it/canale_saluteebenessere/notizie/medicina/2020/02/08/epilessia-65mln-di-malati-nel-mondo-500mila-in-italia_76e24441-94ee-4c8f-8271-bfe6fb04a3a3.html).
7. Draft Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022–2031 [Internet]. Dévora Kestel . 2022. Disponibile su: <https://www.who.int/news/item/28-04-2022-draft-intersectoral-global-action-plan-on-epilepsy-and-other-neurological-disorders-2022-2031>.
8. SOSTIENI LA RICERCA E LA PROMOZIONE IN EPILETTOLOGIA. 7 Commissione Promozione, Cultura e Affari Sociali della LICE (2021-2024) [Internet]. 2023; Disponibile su: [www.lice.it](http://www.lice.it).
9. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and

- infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* [Internet]. 1 giugno 2022; 63(6):1349–97. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503712/>.
10. Assicurare un farmaco per i bambini affetti dalle sindromi di Lennox Gastaut e di Dravet [Internet]. 2020. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliStupefacenti/dettaglioNotizieMedicinaliStupefacenti.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5130>.
  11. Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, Newell I, Evans J, Vyas K, et al. Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol* [Internet]. 25 ottobre 2021; 12. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759881/>.
  12. Conti F. *Fisiologia Medica*. Milano : Edi.Ermes, 2010. Second. Edi Ermes, curatore. Vol. 1. Milan: 2010; 2010. 378–379 pag.
  13. Lapalme-Remis S, Nguyen DK. Neuroimaging of Epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 1 aprile 2022; 28(2):306–38. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35393961/>.
  14. Koeleman BPC. What do genetic studies tell us about the heritable basis of common epilepsy? Polygenic or complex epilepsy? *Neurosci Lett* [Internet]. 22 febbraio 2018; 667:10–6. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347857/>.
  15. Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 1 settembre 2021; 41(3):336–51. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296824/>.
  16. Pérez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, Koutroumanidis M, Leschziner G. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol* [Internet]. 1 maggio 2020; 20(3):189–98. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892545/>.
  17. De Oliveira T, Cukiert A. Deep Brain Stimulation for Treatment of Refractory Epilepsy. *Neurol India* [Internet]. 1 novembre 2020; 68(Supplement):S268–77. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33318361/>.
  18. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Pluta R, Januszewski S. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients* [Internet]. 1 ottobre 2019; 11(10). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635247/>.
  19. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front*

- Immunol [Internet]. 21 settembre 2018 ; 9(SEP). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298064/>.
20. Lattanzi S, Trinkka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs [Internet]. 1 marzo 2021; 35(3):265–81.
  21. Arzimanoglou A. Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. Epilepsia [Internet]. settembre 2009 ; 58(SUPPL. 8):3–9. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702726/>.
  22. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia [Internet]. agosto 2011; 52 Suppl 5(SUPPL. 5):3–9. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790560/>.
  23. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 25 maggio 2017; 376(21):2011–20. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538134/>.
  24. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz MB, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet [Internet]. 1 gennaio 2018; 391(10125):1085–96. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395273/>.
  25. Epidyolex | European Medicines Agency [Internet]. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>.
  26. Gazzetta Ufficiale [Internet]. Disponibile su: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-06-24&atto.codiceRedazionale=21A03687](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-06-24&atto.codiceRedazionale=21A03687).
  27. Lucia M, Di P, Policlinico B, Bari BB, Regionale C, Neurologia E, et al. Allegato Centri Partecipanti.
  28. Quality of Life in Childhood epilepsy Questionnaire (QOLCE-16)
  29. EPWORTH SLEEPINESS SCALE
  30. Qual è lo status legale del Cbd in Italia [Internet]. Disponibile su: <https://www.greenplanner.it/2023/01/26/status-legale-cbd-italia/>.
  31. "Annunziato L "Di RG. Trattato di Farmacologia. Seconda. EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl, curatore. Sorbona: 2021; 2021. 418–428 pag.

32. Zhu Y, Wienecke CFR, Nachtrab G, Chen X. A thalamic input to the nucleus accumbens mediates opiate dependence. *Nature* [Internet]. 11 febbraio 2016; 530(7589):219–22. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840481/>.
33. Cannabis light e cannabis terapeutica, a che punto siamo? L'esperta: «Medici poco formati e clienti non supportati» | Sanità Informazione [Internet]. Disponibile su: <https://www.sanitainformazione.it/salute/cannabis-light-e-cannabis-terapeutica-a-che-punto-siamo-lesperta-medici-poco-formati-e-clienti-non-supportati/>.
34. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci* [Internet]. 13 marzo 2018; 19(3). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533978>.
35. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy and Behavior* [Internet]. 1 maggio 2017; 70:313–8. Disponibile su: <http://www.epilepsybehavior.com/article/S1525505016305790/fulltext>.
36. dos Santos RG, Hallak JEC, Crippa JAS. Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021; 1264:29–45. Disponibile su: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-57369-0\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-57369-0_3).
37. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1 aprile 2022; 130(4):439–56. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13710>.
38. Iannone LF, Arena G, Battaglia D, Bisulli F, Bonanni P, Boni A, et al. Results From an Italian Expanded Access Program on Cannabidiol Treatment in Highly Refractory Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome. *Front Neurol*. 20 maggio 2021;12:615.
39. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia* [Internet]. 1 agosto 2018; 59(8):1540–8. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.14477>.
40. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E. Cannabidiol efficacy and clobazam coadministration: Where do we stand now? *Epilepsia* [Internet]. 1 agosto 2020;61(8):1795–6.
41. Cannabidiol for epilepsy (Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome). *Aust Prescr* [Internet]. 1 febbraio 2021 ; 44(1):27–8. Disponibile su:

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/cannabidiol-for-epilepsy-lennox-gastaut-syndrome-dravet-syndrome>.