



Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Scienze del Comportamento

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS)

Università di Palermo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università di Messina

Settore Scientifico disciplinare MED/48 – M_PSI/02

Efficacia della Psicoterapia Sistemico-Relazionale in un gruppo di pazienti affetti da Crisi Psicogene

DOTTORANDA

Dott.ssa Cinzia Scalera

TUTOR

Prof.ssa Adriana Magaudda

COORDINATORE

Prof. Antonino Pinto

CICLO XXIX

ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2016/2017

Efficacia della Psicoterapia Sistemico Relazionale in un gruppo di pazienti con crisi Psicogene

Capitolo 1

Introduzione	2
Epidemiologia	3
Inquadramento nosografico	4
Fisio-patogenesi delle PNES	4
Fattori di rischio	6
Psico-patogenesi delle PNES	6
Ipotesi Eziologiche	9
Semeiologia delle PNES	12
Disturbi psichiatrici in comorbidità	14

Capitolo 2

La diagnosi	16
La Comunicazione della diagnosi	17
La psicoterapia	19

Capitolo 3

Premessa e obiettivi	24
Materiali e Metodi	24
Analisi Statistica	29
Risultati	29
Discussione	57
Conclusione	61
Bibliografia	64

CAPITOLO 1

Introduzione

Le crisi psicogene non epilettiche, che citeremo nel testo con l'acronimo PNES⁵⁴, sono episodi di compromissione parossistica dell'autocontrollo con un ampio range di manifestazioni motorie, sensitive e psichiche che assomigliano a quelle delle crisi epilettiche, citate nel testo come ES⁵⁴, ma che non si associano a scariche epilettiformi sull'EEG. Esse rappresentano una risposta esperienziale o comportamentale ad uno stress emotivo o sociale⁵⁴.

Le PNES sono un fenomeno esistente in tutto il mondo e la loro semeiologia è simile nelle varie etnie e culture.

Manderwill nel 1730 fu il primo a descrivere la “convulsione isterica”. Egli usava prescrivere ai propri pazienti degli esercizi fisici, ma racconta di una paziente che non accettò la diagnosi e richiese la prescrizione di farmaci.

Le PNES e gli altri sintomi somatici sono descritti come condizione neurologica ben definita da Jean Martin Charcot, e un tentativo di spiegarne l'origine psichica fu fatto da Sigmund Freud e Pierre Charcot, Briquet, Richter e Gowers, hanno denominato tali crisi istero-epilessia³³.

Costoro hanno provato diversi interventi per curare le crisi. Charcot, per esempio, ha provato l'ipnosi e la compressione ovarica. Gowers (1881) ha proposto la chiusura della bocca e del naso, la faradizzazione della pelle e l'idroterapia. Entrambi ritenevano utile l'allontanamento del paziente dall'ambiente in cui vivevano. Gowers consigliava, per interrompere la crisi, di provocare l'asfissia con un cuscino o l'utilizzo della corrente elettrica. Se la crisi persisteva consigliava la somministrazione di

apomorfina. Solo di recente, sono stati eseguiti degli studi per valutare l'efficacia delle terapie praticate.

Epidemiologia

Nel mondo la prevalenza delle PNES è di circa 33/100.000, e nell'80% dei casi circa esse colpiscono il sesso femminile⁴. L'incidenza è di circa di 1.5-4.9/100,000 nuovi casi per anno, valori che sembrano tuttavia sottostimati anche a causa del bias dovuto alla misdiagnosi; infatti il 5-20% dei pazienti diagnosticati come epilettici é in realtà affetto da PNES. A questi pazienti viene quindi prescritta una terapia con farmaci antiepilettici (AED) che, ovviamente, non sono efficaci, motivo per il quale viene posta diagnosi di epilessia farmacoresistente e, spesso, proposta la terapia chirurgica. Durante il monitoring prechirurgico si scoprirà che quelle che erano state diagnosticate come crisi epilettiche (ES) erano in realtà PNES. In alcune popolazioni particolari, come i veterani della guerra del Vietnam, è stato riportato che circa ¼ dei pazienti diagnosticati come epilettici era in realtà affetti da PNES⁵⁶. Le PNES sono frequenti nei pazienti con malattie neurologiche croniche, come la Sclerosi Multipla e Malattia di Parkinson. La prevalenza delle PNES é maggiore nel sesso femminile²⁴. Le PNES, a differenza della ES, hanno una curva d'incidenza unimodale, caratterizzata da un picco tra la seconda e quarta decade³⁷. L'età media di insorgenza è di circa 31 anni, con una deviazione standard di ± 15 anni. L'83% dei pazienti ha un età compresa tra 15-35 anni. In quasi tutte le etnie sono descritti casi di PNES⁵⁸.

La diagnosi di PNES diviene estremamente difficile quando esse coesistono con le ES nello stesso paziente, evenienza non rara. Nella presente trattazione definiremo PNES pure quelle che non si associano a ES in uno stesso paziente, e chiameremo PNES miste quelle che coesistono con le ES in uno stesso soggetto ¹⁹.

Inquadramento nosografico

Le crisi epilettiche non convulsive (PNES) sono una sottocategoria dei disordini neurologici funzionali (FND) conosciuti anche come disturbi di conversione (CD) o somatoformi.

Il manuale diagnostico statistico V edizione (DSM-5) li categorizza come “Conversion Disorder (Functional Neurological Symptom Disorder), With attacks or seizures”. La task force della International League Against Epilepsy (ILAE) che si occupa delle PNES, ha pubblicato delle linee guida sui requisiti minimi per la diagnosi di PNES. Definendo i criteri clinico-diagnostici discriminanti tra PNES ed ES, in accordo con quanto riportato nel DSM-5, per poter porre diagnosi di PNES si devono ricercare i sintomi che con alta probabilità sono correlati alla PNES e non più, come in precedenza, porre diagnosi sulla base di criteri di esclusione di altre condizioni organiche ³⁵.

Fisiopatogenesi delle PNES

Ci sono modelli anatomico-funzionali (visti tramite fMRI) che spiegano l'origine della sintomatologia motoria, con l'interazione tramite network di connessione neurale che correla i fattori comportamentali, cognitivi ed emozionali a livello anatomico. Studi sperimentali hanno analizzato, come

le aree cerebrali si interconnettono tra loro per l'elaborazione degli stimoli emotivi e che, nei pazienti con CD, sono più evidenti i circuiti neuronali che provocano un'attivazione eccessiva degli stimoli che dall'area limbica vanno verso l'area motoria o che, tramite network indiretti provocano un'eccessiva facilitazione della stessa.⁶¹

Voon et al. hanno osservato, in uno studio con risonanza magnetica funzionale (fMRI), la presenza di un'alterazione di network, rispetto ai soggetti sani, prettamente legata all'iperattivazione dell'amigdala destra (in particolare il nucleo centromediale), che non riesce a desensibilizzarsi agli stimoli emozionali, interagisce eccessivamente con l'area supplementare motoria (SMA); le aree di integrazione sensorimotoria, come la giunzione temporo-parietale destra; le aree deputate all'attenzione (tegmento ventrale del mesencefalo e locus coeruleos); le aree deputate al monitoraggio dell'azione motoria e la coscienza del sé come il giro superiore frontale. È stato anche osservato che nei soggetti con DC, quando vengono processate le emozioni negative come paura o tristezza, oltre all'incrementata attività dell'amigdala, non avviene la normale desensibilizzazione degli stimoli e questo determina un aumento dell'arousal verso gli stimoli emozionali negativi, comportando che i pazienti, comparati ai soggetti sani, diventano progressivamente ipersensibili agli stimoli negativi ed hanno una minore attivazione agli stimoli positivi¹.

I pazienti affetti da PNES, specialmente coloro i quali hanno in anamnesi un trauma dovuto ad abuso sessuale, hanno livelli più alti di cortisolo, questo può essere spiegato dalla connessione tra l'amigdala e l'ipotalamo⁷.

Fattori di rischio

Circa il 74% dei pazienti affetti da PNES riporta episodi traumatici (il 32.5% ha riportato abusi sessuali, il 26.0% abusi fisici, il 18.7% lutti, il 8.3% traumi correlati a malattie e l'8% riporta in anamnesi aggressioni o incidenti). Altri fattori correlati allo sviluppo di PNES sono la presenza di condizioni mediche associate, soprattutto patologie croniche quali diabete, artrite reumatoide, sclerosi multipla, etc. (57% dei soggetti affetti da PNES coinvolti nello studio). Nel 10.8% dei soggetti inclusi nello studio la patologia associata era rappresentata dall'epilessia²².

Un altro importante fattore di rischio di sviluppo delle PNES è la presenza in famiglia di soggetti con epilessia, che raggiunge una frequenza di circa il 35% delle PNES insorte durante l'infanzia³⁶. I pazienti affetti da PNES hanno tendenzialmente un indice di massa corporea maggiore, se comparati per età e sesso ai soggetti affetti da ES⁴¹.

Psico- patogenesi delle Pnes

Esistono cinque modelli teorici di meccanismi psicopatogenetici delle PNES¹². Essi non si escludono l'un l'altro. Modello 1: PNES, *come fenomeno dissociativo* (the activation of dissociated material). Tale modello trae origine dagli studi sull'isteria.

La premessa centrale è che le PNES deriverebbero da una rottura dell'integrazione psicologica, in cui memorie di un evento traumatico e/o funzioni mentali sono separate o "dissociate" dalla coscienza.

Le tracce mnesiche dell'evento traumatico restano a livello inconscio, e possono essere rievocate quando il paziente è sottoposto a stress o ad eventi che agiscono da triggers. Questa traccia frammentata è esternata sotto

forma di attivazione motoria (flashback somatico), ed il paziente ha una limitata consapevolezza di rivivere in parte la sua esperienza traumatica. Il fenomeno di rottura si verrebbe a creare nei soggetti che non possiedono i requisiti per elaborare e integrare nella propria mente l'evento traumatico.

Modello 2: le PNES come espressione di inadeguati meccanismi di difesa. Tale modello considera le PNES come l'espressione di meccanismi di difesa non appropriati. Si è osservato, infatti, che i pazienti esprimono frequentemente come meccanismo di difesa la *negazione e l'evitamento*. In alcuni studi sono state utilizzate delle scale dell'MMPI per valutare se nei soggetti erano presenti dei tratti che facevano propendere verso la desiderabilità sociale o una tendenza all'aumento dei loro sintomi, ma si è riscontrato che questi parametri non sono molto elevati nei pazienti con PNES. Si è registrato, invece, un elevato indice di espressione e repressione dei sintomi, a dimostrazione di un discontrollo emotivo. Questi risultati avvalorano la tesi che si tratta di un'inadeguata espressione dei meccanismi di difesa, dovuto all'alterato coinvolgimento emotivo, con la tendenza del paziente a scotomizzare il problema, che clinicamente si può riscontrare nel momento in cui il paziente manifesta la cosiddetta "*belle indifferenza*" verso la sintomatologia che accusa. La *somatizzazione e la conversione* sono meccanismi che fanno sì che si possano estrinsecare i disagi psicologici con sintomi fisici (fatica, cefalea, fibromialgia, PNES). Essi sono presenti soprattutto in quei pazienti in cui mancano le adeguate strategie di coping e di problem-solving necessari ad affrontare gli eventi stressati. I pazienti con PNES hanno, inoltre, una disregolazione del controllo delle emozioni, che porta ad oligofrenia emotiva o ad un eccessivo controllo di esse.

Modello 3: Pnes come modello innato (hard-wired responses).

Considerato che le PNES sono estrinsecazioni di disagio psichico, strutturalmente stereotipate nel paziente, e che sono presenti in tutte le culture, alcuni autori prendono in considerazione che esse possano essere considerate alla stregua di un riflesso innato. Esse sarebbero una risposta istintiva a ciò che ritengono una minaccia (attacco di panico senza panico).

Modello 4: PNES come *comportamento acquisito* (learned behavior).

Questa teoria prende atto dell'elevata incidenza di Pnes in pazienti che presentano una storia familiare o personale di crisi epilettiche. Il soggetto, esposto ad episodi critici ed al loro incidere nelle dinamiche relazionali familiari, metterebbe in atto, incosciamente, un comportamento appreso, per utilizzarlo al fine di mantenere i vantaggi primari, ovvero scaricare l'ansia, e i vantaggi secondari, ovvero mantenere il ruolo di soggetto chiave (malato o che necessita cure/attenzioni) e continuare ad esercitare un controllo sull'ambiente circostante. I familiari in genere rinforzano tale comportamento (Reinforced Behavior Pattern).

Modello 5: Le PNES, *come disturbo del controllo cognitivo* (Integrative cognitive model) (ICM).

Questa teoria, non più riportata come teoria a sé stante negli studi recenti di Reuber, ma come *trait d'union* tra le precedenti, si basa sull'aspetto dissociativo che funge da starter per le PNES, perché rendendo "cristallizzata" la tensione del trauma, non ne permette l'elaborazione, ma solo la sua compresenza. Tramite meccanismi di difesa non maturi produce, quindi, la sintomatologia e il perpetuarsi di essa, in quanto il paziente, consapevole del disagio, sotto condizioni trigger, non volontariamente, si suggestiona a tal punto da innescare la crisi.

Questo meccanismo di innesco è simile a quello osservato nei pazienti con attacchi di panico, dove la paura di un nuovo attacco genera l'attacco stesso⁴⁸.

Ipotesi Eziologiche

Come accennato in precedenza le presunte eziologie, rilevate nella maggior parte dei pazienti affetti da PNES sono le esperienze traumatiche o fattori che influiscono sullo sviluppo del soggetto⁹. In età infantile i fattori di rischio per lo sviluppo di PNES sono le difficoltà scolastiche e/o disturbi dell'apprendimento, contrasti familiari, conflitti interpersonali, come essere vittima di bullismo, o abusi fisici o sessuali, che comunque hanno solo una debole associazione con lo sviluppo di PNES durante il periodo infantile. In età prepubere i principali fattori di rischio sono le disfunzioni cognitive e la concomitante comorbidità di ES. Negli adolescenti, la depressione è frequentemente associata a PNES⁵⁷. In età adulta si distinguono due fattori di rischio di PNES. Per le donne con età minore di 55 anni il principale fattore di rischio è l'abuso sessuale, mentre per gli uomini si tratta di problemi inerenti il lavoro o le relazioni interpersonali. Nei pazienti più adulti si nota spesso che il fattore predisponente è rappresentato da problemi di salute fisica o disabilità²¹.

Stressor type	
Peer insecurity/social anxiety	12 (44%)
Family conflict	11 (39%)
Physical/sexual abuse	4 (15%)
Bullying	6 (22%)
Loss/grief	1 (4%)
Parental separation	4 (15%)
Learning difficulty/disability	7 (26%)
Medical anxiety	4 (15%)
Other (team sports and community strife)	2 (7%)
Unknown	1 (4%)

Nella figura sono riportati in numeri assoluti ed in percentuale i fattori stressogeni riscontrati da Sawchuk nel campione di pazienti con PNES in età infantile\adolescenziale.

In una percentuale variabile fra il 5% ed il 60% dei casi⁴², le PNES possono anche verificarsi nei pazienti affetti da epilessia (PNES miste), attuale o pregressa. L'epilessia, condizione organica cronica con pesanti risvolti psicosociali, viene abitualmente considerata come il principale fattore eziologico nei pazienti con PNES miste, in cui le crisi epilettiche funzionerebbero appunto come uno shaping factor (symptom modelling)³⁹

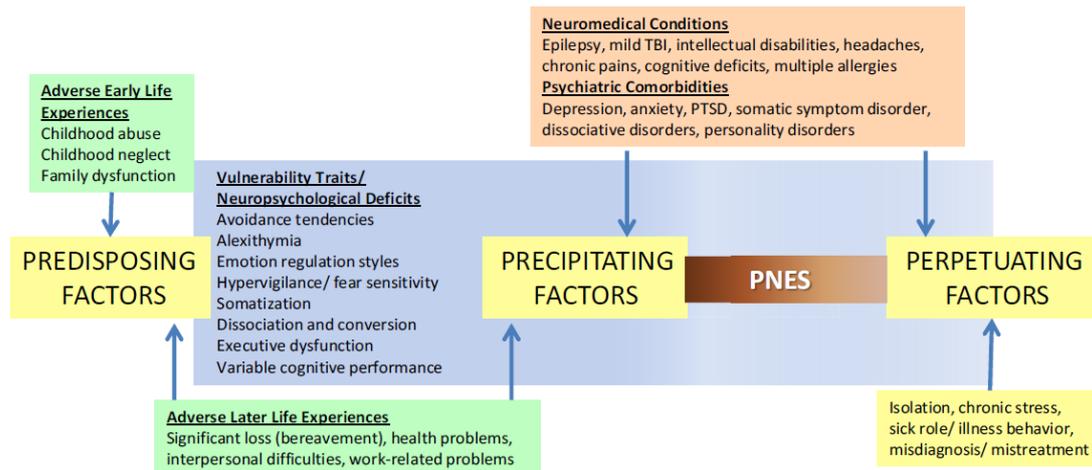
Un altro interessante inquadramento delle PNES lo troviamo in un lavoro di Lafrance e Devinski³³ in cui gli autori differenziano due tipologie di PNES rispettivamente correlate a fattori di sviluppo e fattori post-traumatici. Così, mentre le prime sarebbero concettualizzate come difficoltà dell'individuo ad affrontare la varietà dei compiti psicosociali incontrati durante il processo di sviluppo, le seconde vengono pensate come risposte disadattive progressivamente apprese di fronte a continui abusi di carattere fisico, psicologico e/o sessuale. In tal senso le PNES sarebbero una risposta dissociata che consentirebbe al soggetto di prendere le distanze rispetto ai compiti di sviluppo o ad eventi intollerabili.

Diversi studi descrivono il disfunzionamento familiare, determinato da relazioni conflittuali, una delle possibili cause dell'esordio e del perdurare delle PNES⁵⁰.

Un altro studio ha osservato che è frequente che i familiari dei pazienti con PNES abbiano disturbi psichiatrici, spesso con tendenza alla somatizzazione, problemi di salute e epilessia²⁷.

È stato osservato che il contesto familiare dei pazienti con PNES può essere un potenziale fattore di stress. Due studi hanno dimostrato la correlazione tra la gestione delle emozioni e i problemi familiari. Krawetz et al. (2001), hanno osservato, infatti, che le famiglie dei pazienti con PNES sono famiglie conflittuali, con scarso o eccessivo coinvolgimento affettivo e con problemi di comunicazione. Allo stesso modo, Solmon ed altri (2003) hanno anche osservato una maggiore frequenza di scarsa espressività emotiva sia nelle famiglie di pazienti pediatrici con PNES che nelle famiglie con pazienti adulti affetti da PNES rispetto alle famiglie di soggetti affetti da epilessia.

È stato effettuato uno studio (Stanhope, Goldstein, e Kuipers, 2003) che ha valutato la qualità della relazione familiare e il clima affettivo delle famiglie con pazienti con PNES. Si è visto che i familiari dei pazienti con PNES esibivano una minore capacità di esprimere le emozioni rispetto ai familiari dei pazienti con epilessia. Sempre rispetto alle famiglie dei pazienti con epilessia, si è visto che nelle famiglie dei pazienti PNES è frequente l'eccessivo coinvolgimento emotivo, con marcata preoccupazione e commiserazione nei confronti di questi pazienti.



Schema della teoria psicopatogenica delle PNES proposta da Reuber nel 2016.

Semeiologia delle PNES

Non esiste un sintomo patognomonico che permetta di porre una diagnosi certa di PNES, ma alcune caratteristiche sintomatologiche sono fortemente suggestive di PNES²¹.

Periodo ictale

Contrariamente alle crisi epilettiche, che possono avvenire sia in veglia che in sonno, le PNES avvengono durante lo stato di veglia, oppure durante uno stato di pseudo-sonno, ad esempio durante la notte, ma quando il paziente è sveglio, ciò che appare evidente dall'EEG se il paziente sta facendo una video-EEG per registrare la PNES⁵¹.

Segni tipici delle PNES sono: inizio graduale, vocalizzazioni simili ad un lamento, resistenza all'apertura degli occhi, movimenti del capo da un lato e dall'altro, andamento dei sintomi a va e vieni, protrusione pelvica, movimenti di sussulto sul letto (rigor-like movements), occhi chiusi e resistenza all'apertura degli occhi, parziale o totale responsività durante la crisi, movimenti asincroni degli arti, La presenza di vocalizzazioni

complesse durante l'evento ictale, specialmente se con contenuti affettivi, è tipica delle PNES, mentre le vocalizzazioni durante una crisi epilettica sono tipicamente ad inizio crisi, sono primitive e senza nessun contenuto emozionale. Altre caratteristiche tipiche sono il pianto, che può comparire durante la fase ictale o subito dopo, e il ricordo della crisi. Il morsus, se presente, si localizza sulla parte anteriore della lingua, mentre nelle ES è laterale.

Signs that favor PNES	Evidence from primary studies	Sensitivity (%) for PNES	Specificity (%) for PNES
Long duration	Good	—	—
Fluctuating course	Good	69 (events)	96
Asynchronous movements	Good (frontal lobe partial seizures excluded)	47–88 (patients)	96–100
		44–96 (events)	93–96
		9–56 (patients)	93–100
Pelvic thrusting	Good (frontal lobe partial seizures excluded)	1–31 (events)	96–100
		7.4–44 (patients)	92–100
Side to side head or body movement	Good (convulsive events only)	25–63 (events)	96–100
		15–36 (patients)	92–100
Closed eyes	Good	34–88 (events)	74–100
		52–96 (patients)	97
Ictal crying	Good	13–14 (events)	100
		3.7–37 (patients)	100
Memory recall	Good	63 (events)	96
		77–88 (patients)	90
Signs that favor ES	Evidence from primary studies	Sensitivity for ES	Specificity for ES
Occurrence from EEG-confirmed sleep	Good	31–59 (events)	100
		—	—
Postictal confusion	Good	61–100 (events)	88
		67 (patients)	84
Stertorous breathing	Good (convulsive events only)	61–91 (events)	100
		—	—
Other signs	Evidence from primary studies		
Gradual onset	Insufficient		
Nonstereotyped events	Insufficient		
Flailing or thrashing movements	Insufficient		
Opisthotonus "arc en cercle"	Insufficient		
Tongue biting	Insufficient		
Urinary incontinence	Insufficient		
The sensitivity and specificity values were calculated from the frequencies of clinical signs in PNES and ES.			
*Table reproduced with permission from (Avbersek & Stodiya, 2010), BMJ Publishing Group, Ltd. Copyright, 2010.			

Periodo post-critico.

Un completo e repentino recupero dopo la crisi è un marker importante di PNES (escludendo le crisi del lobo frontale:FLE). Il respiro del paziente dopo una PNES è solitamente normale o solo tachipnoico, ma quasi mai

stertoroso. Tipica delle PNES è la “belle indifference”: il paziente, alla fine della crisi sorride, come se ciò che gli è successo non lo riguardasse²¹.

Un nostro recente studio ha proposto una classificazione delle PNES in quattro gruppi, differenziati sulla base della semeiologia delle crisi:

- **Ipertoniche-Ipermotorie:** caratterizzate dalla presenza di rigidità, seguita o meno da fenomeni motori, tonici o clonici, ritmici o asincroni. Esse rassomigliano alle crisi di grande male o alle crisi ipercinetiche del lobo frontale.
- **Acinetiche:** caratterizzate dall'assenza di fenomeni motori, responsività assente agli stimoli, con eventuale caduta a terra. In questo caso possono somigliare ad una sincope. Con sintomi soggettivi: caratterizzate dalla presenza di parestesie e sintomi esperianziali quali *deja-vù*, *jamais-vù*, paura, ansia, stato confusionale.
- **Motorie focali:** caratterizzate dalla presenza di fenomeni motori focali, di tipo tonico o clonico⁴⁰.

I Disturbi Psichiatrici in comorbidità

I disturbi psichiatrici che con maggiore frequenza sono in comorbidità con le PNES appartengono allo spettro dei disturbi affettivi e di personalità.

Da un recente studio risulta che i soggetti con PNES sono affetti da: depressione (57- 85%), ansia (11- 50%), disturbo post- traumatico da stress (PTSD) (35-49%), disturbi somatoformi (22- 84%), disturbi dissociativi (22- 91%) e disturbi di personalità (10- 86%)⁵⁴. Kuyk et collaboratori hanno evidenziato che le caratteristiche della personalità in pazienti affetti

da PNES possono essere diverse da quelle dei pazienti affetti sia da PNES che da ES ³² .

CAPITOLO 2

Diagnosi

Distinguere le PNES dalle ES può essere una sfida clinica molto impegnativa. Nonostante vi siano delle caratteristiche cliniche che sono più frequentemente osservate nelle PNES (lunga durata, caduta senza trauma, resistenza all'apertura degli occhi, andamento a va e vieni della crisi, inizio lento e progressivo, etc.) nessuna di queste è patognomonica di PNES²¹⁻⁶. Il gold standard diagnostico è la registrazione video-EEG della PNES, che può presentarsi spontaneamente o essere indotta con HPN, SLI, placebo o suggestione verbale²¹.

Per la diagnosi può essere utilizzata anche la "Conversation Analysis", la quale si basa sull'utilizzo di un approccio linguistico ispirato all'analisi conversazionale.

In uno studio è stato possibile dimostrare l'esistenza di specifiche caratteristiche linguistiche nella descrizione degli episodi di natura psicogena, in modo che il clinico riesca ad adottare alcune strategie ("posizione ricettiva") consistenti, ad esempio, nell'iniziare il colloquio con una domanda aperta e nell'evitare l'interruzione anticipata ed impropria del racconto da parte del paziente¹⁹. L'impiego di tale approccio aiuta a cogliere le reazioni emozionali dei pazienti legate al racconto degli episodi critici. I pazienti con PNES sono molto vaghi nel riferire i sintomi della crisi e quasi sempre dicono di non ricordare nulla. Al contrario, i pazienti epilettici cercano di essere il più possibile dettagliati nel raccontare l'evento critico e si sforzano di riempire il gap provocato dalla perdita di coscienza. L'intervista utilizzata si struttura in 5 sequenze di 5 domande. Il

medico che fa le domande deve restare neutrale, non influenzare il paziente utilizzando termini come epilessia o PNES, ma solo incoraggiarlo a descrivere le crisi, assegnando dei punteggi per item (-1 o +1). La Conversation Analysis è stata utilizzata nella lingua inglese e tedesca e si è visto che è pure utile in italiano. In uno studio recente è stata utilizzata anche con i bambini e gli adolescenti ¹⁹.

La comunicazione della diagnosi

Comunicare al paziente e ai familiari che egli è affetto da crisi di natura psicogena e non da crisi epilettiche o da altre patologie organiche, rappresenta un passaggio estremamente delicato nell'approccio al paziente con PNES. Quest'ultimo, infatti, nella grande maggioranza dei casi, rifiuta la diagnosi poiché si sente etichettato come “malato di mente”, pazzo, o come simulatore. La precocità della diagnosi è direttamente connessa all'accettazione della stessa. Se il paziente viene correttamente diagnosticato poco dopo l'insorgenza delle PNES è molto più probabile che egli e i familiari capiscano ciò che gli viene comunicato. In questi casi si può avere la cosiddetta “risoluzione straordinaria”, ovvero la scomparsa delle PNES conseguente alla sola comunicazione della diagnosi. Se invece la diagnosi viene posta molti anni dopo l'insorgenza delle PNES, quando il paziente e i familiari hanno strutturato le loro relazioni e il funzionamento familiare intorno alla malattia “PNES”, la possibilità di accettazione della diagnosi diviene pressoché impossibile. È molto importante che il medico non dica al paziente “non hai niente”, “lo fai apposta”, perché ciò determina la fuga del paziente e non corrisponde a verità. Infatti le PNES non sono una simulazione (malingering), ma un disturbo psichiatrico di

conversione. Una modalità di comunicazione della diagnosi che appare strategicamente valida è quella detta “*step to step*”. Essa consiste in 4 fasi:

- 1) Comunicare al paziente che la crisi non è di natura epilettica
- 2) Comunicare che è necessario capire di cosa si tratta
- 3) Comunicare che è necessario capire a cosa sia dovuta
- 4) Trovare la terapia più adeguata.

Il processo della comunicazione della diagnosi e la sua accettazione influenzano la prognosi. E' stato riportato che circa un terzo dei pazienti, dopo 3-6 mesi dalla, non presentava più alcuna crisi ³⁰.

Appare ovvio come l'accettazione della diagnosi non è l'unico predittore della prognosi delle PNES. Alcuni studi hanno messo in evidenza come la presenza di depressione, disordini di personalità e storia d'abuso siano fattori favorevoli la persistenza delle crisi, mentre l'assenza di comorbidità, quali ansia e depressione, la recente insorgenza delle crisi e la presenza di un impiego lavorativo al momento della diagnosi siano predittori di una buona prognosi.

L'accettazione della diagnosi riduce anche i costi sanitari correlati alle PNES. Di particolare interesse è il dato riportato da McKenzie che riguarda la diminuzione degli accessi in Pronto Soccorso da parte dei pazienti che continuano a presentare crisi, ma che sono stati resi edotti sulla non pericolosità di queste.

Appare inoltre fondamentale comunicare la diagnosi non solo al paziente ma anche ai medici che lo curano regolarmente, in modo da minimizzare il rischio di confusione diagnostica e di re-prescrizione di farmaci anti-epilettici ⁵⁵.

Psicoterapia

La strategia terapeutica migliore per il paziente affetto da PNES prevede la presa in carico da parte del medico che ha fatto la diagnosi, che prescriverà la riduzione graduale dei farmaci anti-epilettici e proporrà al paziente dei controlli seriati.

Sebbene la psicoterapia sia considerata il gold standard per la terapia dei pazienti affetti da PNES, non vi è consenso generale sul tipo di psicoterapia da utilizzare⁴⁴. È stata comunque riportata una buona efficacia della terapia cognitivo-comportamentale (TCC). Altri approcci terapeutici sono stati studiati, ma nessuno con un campione adeguato di pazienti e con un sufficiente follow up³⁴. Terapia cognitivo-comportamentale

La terapia cognitivo-comportamentale prevede l'assunzione, da parte del terapeuta, del ruolo di consigliere esperto nei confronti del paziente e la modificazione dei pensieri distorti, delle emozioni disfunzionali e dei comportamenti disadattivi.

Sono stati elaborati due modelli di TCC per i pazienti affetti da PNES.

Goldstein e collaboratori hanno elaborato un modello di TCC basato sull' "annullamento della paura", interpretando le PNES come una risposta dissociativa a segnali (cognitivi, emozionali) che sono associati ad eventi stressanti o pericolosi per la vita del paziente²⁸. Tale modello prevede 12 sessioni di terapia ed include tecniche di rilassamento e il controllo dei fattori emozionali legati alle PNES. Uno studio clinico controllato randomizzato di pazienti affetti (33) da PNES, ha messo in evidenza come i pazienti trattati con TCC per 3 mesi presentavano meno

crisi rispetto ai pazienti che avevano effettuato psicoterapia. Tale dato veniva confermato anche dopo 6 mesi dalla fine del trattamento ²⁸.

Il secondo modello di TCC è quello elaborato da La France ed è basato sul principio che le esperienze di vita ed i traumi subiti dai pazienti affetti da PNES sfociano in schemi negativi. Tale modello prevede 12 sessioni di terapia ed ha come obiettivi i cambiamenti comportamentali, l'acquisizione di self-control, l'apprendimento di tecniche di rilassamento, l'analisi dei fattori stressanti esogeni ed endogeni e la preparazione del paziente alla vita dopo la terapia ³⁴.

Terapia Psicodinamica

La terapia psicodinamica (TP) si basa sul concetto che il sintomo manifestato dal paziente sia la conseguenza di un conflitto inconscio e possa essere attribuibile a problemi strutturali occorsi durante lo sviluppo psicologico del paziente. Per poter sopravvivere emotivamente il paziente mette in atto dei meccanismi che rendano tale conflitto gestibile, anche se esso permane a livello inconscio.

Kalogjera- Sackellares ha sviluppato un modello di terapia psicodinamica per i pazienti affetti da PNES, focalizzata sul trauma psicologico del paziente. Tale modello di TP ruota intorno a tre caratteristiche cardinali: l'importanza del trauma, la cronicizzazione dei sintomi e l'ampio spettro di sintomi vissuti dal paziente.

Il modello di TP di Kalogjera-Sackellares prevede 20 sessioni di terapia ed ha come obiettivi finali il cambiamento delle percezioni distorte del paziente, il raggiungimento del controllo dei sintomi, il miglioramento della processazione emozionale, l'aumento dell'indipendenza del

paziente e la processazione del trauma. Tale approccio prevede, qualora sia possibile, il coinvolgimento della famiglia e delle figure mediche professionali che ruotano intorno al paziente.

EMDR

Chemali ha descritto l'utilizzo dell'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), una tecnica basata sulla Desensibilizzazione e rielaborazione del trauma, attraverso i movimenti oculari ¹⁷. Si è trattato però di un singolo caso, di una donna di 48 anni, con PNES in comorbidità con disturbo post traumatico da stress, che dopo il trattamento, della durata di 18 mesi, ha avuto un'estinzione delle crisi funzionali, confermate pure durante il follow up effettuato tre mesi dopo.

Terapia Sistemica Relazionale

Le famiglie dei pazienti affetti da PNES presentano nella maggior parte dei casi disfunzioni familiari ⁴⁴.

Le problematiche familiari contribuiscono inoltre a peggiorare i sintomi depressivi ed impoveriscono la qualità di vita dei pazienti. Sulla base di tali affermazioni, alcuni autori ritengono utile l'utilizzo della terapia sistemico relazionale nei pazienti affetti da PNES ⁵⁰. La terapia sistemico relazionale può coinvolgere nel contesto terapeutico l'intera famiglia o solo l'individuo. In questo caso la chiameremo Terapia Sistemico Individuale ³⁸. Tale approccio prevede la gestione delle emozioni, il coinvolgimento affettivo, la soluzione dei problemi, il controllo dei comportamenti all'interno delle famiglie e un aiuto a promuovere un

migliore stile comunicativo (Ryan et al.2005). Si procede ad una rilettura del sintomo” insieme al paziente. Ci si interessa del passato, della memoria del passato, per ricercare connessioni e continuità con la vita presente ¹¹.

Durante il lavoro terapeutico gli obiettivi sono quelli di:

- Ricapitolare in sé le regole del sistema familiare di cui fa parte;
- Riprodurre con il terapeuta la stessa relazione che ha con il suo sistema di appartenenza, proponendo contemporaneamente un cambiamento della relazione stessa;

Il terapeuta e la famiglia entrano, attraverso l'individuo, in relazione tra di loro e retroagiscono reciprocamente nel corso dell'intero processo terapeutico. Nel caso in cui si applica la TIS, Moore e Turgay suggeriscono, comunque, di coinvolgere la famiglia, rassicurandola e informandola adeguatamente riguardo alle PNES, in modo da diminuire nel contesto familiare i fattori di stress scatenanti⁴⁴.

Terapia farmacologica

È noto come l'utilizzo di AED (antiepileptic drugs) in pazienti affetti da PNES sia inopportuno in quanto tali farmaci possono esacerbare il numero degli attacchi e possono inoltre peggiorare la patologia psichiatrica che sottende le PNES. Inoltre tenendo conto che la maggior parte dei pazienti affetti da PNES sono donne giovani, non va sottovalutato il rischio teratogeno di tali farmaci.

Per i motivi di cui sopra è opportuno procedere alla graduale riduzione e successiva sospensione degli AED in pazienti affetti da PNES pure.

Diverso è il comportamento che bisogna attuare quando il paziente è affetto sia da ES che da PNES. In tali casi è opportuno riconoscere e differenziare la semeiologia delle PNES da quella delle ES. La terapia ottimale per pazienti affetti da PNES e ES prevede la riduzione della terapia con AED alla dose minima efficace e la concomitante psicoterapia.

L'utilizzo di psicofarmaci in pazienti affetti da PNES è consigliato qualora siano presenti comorbidità psichiatriche. Alcuni studi open label hanno dimostrato un'efficacia dei farmaci antidepressivi nel trattamento delle PNES. In uno studio in doppio cieco clinico, randomizzato e controllato con placebo, sono stati arruolati 38 pazienti. Un gruppo ha assunto Sertralina e l'altro il placebo. Il gruppo che ha assunto Sertralina ha presentato una riduzione del 45% delle crisi, mentre quello che ha assunto placebo ha presentato un incremento delle crisi di circa 8%³⁴.

Capitolo 3

Premessa e Obiettivi

La prima finalità dello studio è stata quella di analizzare le caratteristiche di una popolazione di pazienti affetti da crisi psicogene, le eventuali differenze tra pazienti affetti solo da PNES e pazienti affetti da PNES ed ES, con particolare riguardo alle loro condizioni demografiche (scolarità, attività lavorativa, stato civile), fisiche (presenza di patologie di carattere medico, comorbidità con Epilessia), psichiche ed alla possibilità di gestione di tale patologia.

Il secondo obiettivo è stato quello di valutare l'accettazione della diagnosi e la disponibilità dei pazienti con PNES ad essere presi in carico per una valutazione psico-diagnostica e per effettuare un trattamento con psicoterapia di tipo sistemico-relazionale.

La terza finalità è stata quella di valutare l'efficacia della suddetta psicoterapia nei pazienti con PNES.

Materiali e Metodi

Sono stati inclusi nello studio i pazienti afferiti al Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'AOU Policlinico G. Martino di Messina, da aprile 2014 a settembre 2016, per i quali è stata posta diagnosi di PNES, sulla base dei dati anamnestici e della registrazione video_EEG di almeno uno degli episodi abitualmente presentati dal paziente. La registrazione video

della crisi veniva mostrata ai familiari o caregivers, per valutare che la semeiologia della crisi registrata fosse sovrapponibile a quella delle crisi abitualmente presentate dal paziente.

Dopo la registrazione video-EEG della/e crisi, il medico epilettologo comunicava la diagnosi al paziente e ai familiari tramite una modalità step to step ⁴⁴ che consiste in:

1. La crisi che abbiamo registrato non è di natura epilettica.
2. Dobbiamo capire di cosa si tratta
3. Dobbiamo capire a cosa può essere dovuta
4. Dobbiamo trovare la terapia più adeguata.

Subito dopo veniva proposto al paziente un colloquio con la psicologa presente nel centro, con la finalità di instaurare un legame immediato con il paziente.

La psicologa, dopo avere cercato, tramite il colloquio, di evidenziare gli eventuali traumi psichici che potevano rappresentare l'eziologia delle PNES, proponeva di tornare successivamente presso il Centro per effettuare una valutazione psicodiagnostica. Ai pazienti che aderivano alla proposta sono stati somministrati i seguenti test:

- Il test non verbale dell'intelligenza fluida delle *matrici progressive di Raven* (SPM 1938) ¹⁵. E esso misura le abilità mentali di adolescenti e adulti. Si compongono di 60 item divisi in 5 serie di 12 item ciascuna. L'ordine di presentazione delle prove permette al soggetto di procedere secondo un ritmo e un metodo di lavoro individuali acquisiti durante la somministrazione. Il punteggio finale riflette le

capacità intellettuali di un soggetto, qualunque sia il suo grado di scolarità. Ciascun item richiede di completare una serie di figure con quella mancante, rispetto a un modello presentato, secondo un criterio di difficoltà crescente. Le figure-modello comprendono motivi grafici che si modificano da sinistra a destra e dall'alto verso il basso; il soggetto deve comprendere le logiche sottostanti e applicarle per giungere alla soluzione.

- **Il test Cognitive Behavioral Assessment for outcome evaluation “CBA-VE”;**⁴⁶. Trae origine dalla famiglia di batterie e test CBA, sviluppato in lingua italiana è stato creato appositamente per valutare l'efficacia degli interventi di trattamento eseguiti tramite psicoterapia. Il questionario si compone di 80 domande con un range di risposte che va da 1 (per niente) a 5 (molto).

Le domande sono suddivise in 5 scale, tre valutano degli aspetti psicologici cardine (ansia, depressione e distress), due scale valutano il benessere e l'auto percezione del cambiamento positivo. I sintomi valutati sono compresi tra gravi, moderati, ai limiti della norma e nella norma. Per l'ansia il range comprende i punteggi da 14 a 48, il range del benessere comprende i punteggi da 31 a 1, il range del cambiamento comprende i punteggi da 30 a 0, il range della depressione da 21 a 57 e il range del disagio comprende i punteggi da 15 a 55⁴⁶.

Il test CBA-VE è stato somministrato anche per valutare l'efficacia alla fine dell'intervento di psicoterapia, e dopo sei mesi dalla fine del trattamento, per valutare la persistenza degli effetti. Al gruppo di controllo,

che non ha intrapreso la psicoterapia, è stato somministrato il medesimo test, prima e dopo i sei mesi.

La valutazione psicodiagnostica e il risultato del colloquio venivano poi discussi con il medico che aveva fatto la diagnosi, al fine di valutare quale terapia poteva essere più indicata in quel paziente: terapia farmacologica, psicoterapia o entrambe.

I pazienti valutati venivano poi contattati telefonicamente e invitati a ritornare per un colloquio con il medico e la psicologa, durante il quale veniva proposta la o le terapie scelte.

La psicoterapia è stata condotta presso l'ambulatorio di epilessia del Policlinico Universitario G Martino. Sono state effettuate 20 sedute, con cadenza settimanale della durata di 50 minuti.

Il percorso di psicoterapia sistemico relazionale si è suddiviso in:

1. Fase iniziale
2. Fase di apertura
3. Fase centrale
4. Fase conclusiva

Nella fase iniziale, è stata approfondita la conoscenza del paziente, indagando lo stato relazionale, sociale, affettivo, familiare ed i trascorsi di vita.

Successivamente, in terza seduta, è stato approfondito “il significato di attribuzione del sintomo”, chiedendo, tramite delle “domande circolari”

quando compare il sintomo, cosa accade al paziente e alle persone intorno ad esso, le valenze che i pazienti hanno attribuito ad esso (aspetto pragmatico). Insieme all'aspetto pragmatico è stata valutata la possibile "motivazione" per cui il paziente presenta la sintomatologia e le cause da cui scaturisce.

Sono stati valutati anche quali sono gli aspetti che determinano la fase di stallo del paziente "Aspetto morfostatico", ovvero come e perché il paziente resta vincolato al sintomo. In questa fase è stata effettuata "una rilettura del sintomo" insieme al paziente, concordando con esso, in termini metaforici, un contratto terapeutico³⁸.

Nella fase centrale, dopo aver esplorato il presente del paziente, ci si interessa del passato, della memoria del passato, per ricercare connessioni e continuità con la vita presente¹¹.

Durante il lavoro terapeutico gli obiettivi sono quelli di:

- Ricapitolare in sé le regole del sistema di cui fa parte;
- Riprodurre con il terapeuta la stessa relazione che ha con il suo sistema di appartenenza, proponendo contemporaneamente un cambiamento della relazione stessa;

Il terapeuta e la famiglia entrano, attraverso l'individuo, in relazione tra di loro e retroagiscono reciprocamente nel corso dell'intero processo terapeutico

Analisi statistica

Sono state calcolate le medie e le deviazioni standard dei parametri: età, sesso, età di esordio della PNES, anni di ritardo diagnostico.

Sono state calcolate le frequenze percentuali di: sesso, stato civile, psicodiagnosi, terapia farmacologica, scolarità, professione, incidenza di ritardo diagnostico. L'analisi statistica per il calcolo della significatività dei dati quantitativi parametrici per il confronto tra medie del gruppo di pazienti che hanno effettuato la psicoterapia e il gruppo di controllo è stata eseguita tramite test di tipo parametrico "T-TEST" tramite software SPSS, con analisi a due code e unimodale, per mettere a confronto la varianza intra- gruppo a distribuzione bimodale con assunzione di varianza identica (omoscedastico). I dati qualitativi sono stati elaborati tramite tabelle di contingenza 2x2 e l'eventuale dipendenza statistica tramite il test esatto di Fischer, paragonando il gruppo PNES e PNES + ES.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 45 pazienti affetti da PNES, di cui 25 con PNES pure e 20 con PNES + ES. Le caratteristiche demografiche dei pazienti con PNES+ ES sono illustrate nella Tabella 1, quelle dei pazienti con sole PNES nella tabella 2. La tabella 3 riassume i dati dei 45 pazienti appartenenti ai 2 gruppi. Il gruppo di PNES + ES è costituito da 15 femmine (75%) e 5 maschi (25%), di età media di 39anni, DS± 14 anni (range 15 – 63); 11 (55%) sono coniugati e 8 (40%) sono celibi o nubili e uno (5%) divorziato; 11 (55%) hanno la licenza media, 7 (35%) il diploma di maturità, uno (5%) la licenza elementare e uno la laurea (5%).

Il gruppo di PNES pure è costituito da 23 femmine (82%) e 2 maschi (8%), di età media di 30, 2 anni DS \pm 13,5 (range 14 - 63); 13 (52%) sono coniugati e 12 (48%) sono celibi o nubili; 14 (56%) sono disoccupati e 11 (44%) lavorano; 11 (44%) hanno la licenza media e 14 il diploma di maturità (56%)

L'età media tra i due gruppi presenta una differenza statisticamente significativa ($P < 0.03$).

Tabella 1. Dati demografici dei 20 pazienti con PNES ed ES

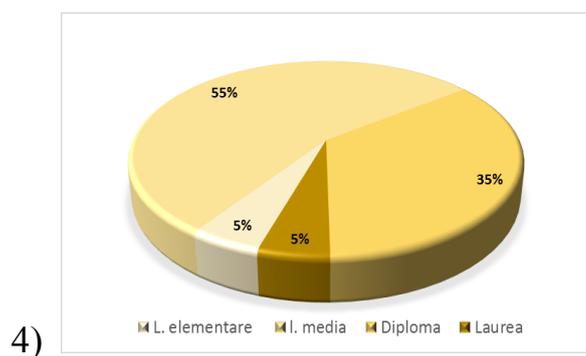
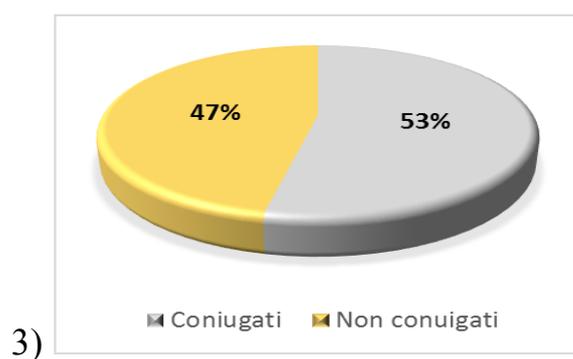
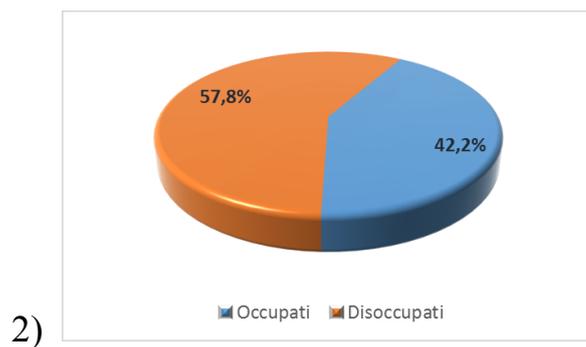
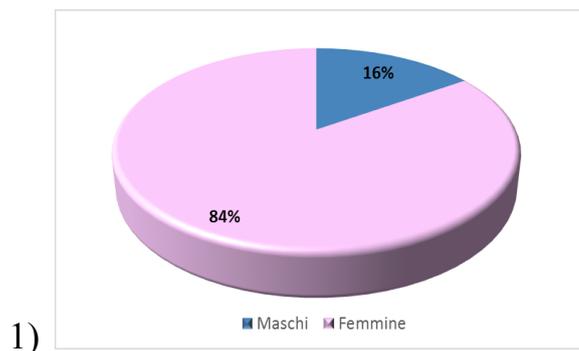
PAZIENTE	SESSO	STATO CIVILE	ETÀ	PROFESSIONE	TITOLO DI STUDIO
1	F	Celibe	15	Studente	Licenza media
2	M	Celibe	17	Studente	Licenza media
3	M	Celibe	19	Studente	Diploma
4	F	Nubile	22	Disoccupata	Diploma
5	F	Nubile	25	Casalinga	Diploma
6	M	Coniugato	30	Disoccupato	Diploma
7	F	Coniugata	32	Casalinga	Diploma
8	F	Nubile	34	Disoccupata	Diploma
9	F	Nubile	41	Estetista	Licenza media
10	F	Coniugata	41	Casalinga	Licenza media
11	F	Coniugata	42	Casalinga	Licenza media
12	F	Coniugato	45	Consulente commerciale	Laurea
13	M	Coniugato	46	Impiegato	Licenza media
14	F	Coniugata	47	Operaia	Licenza media
15	M	Coniugato	49	Impiegato	Diploma
16	F	Divorziata	53	Casalinga	Licenza elementare
17	F	Coniugata	56	Casalinga	Licenza media
18	F	Coniugato	58	Casalinga	Licenza media
19	F	Coniugato	63	Casalinga	Licenza media
20	F	Coniugato	48	Casalinga	Licenza media

Tabella 2. Dati demografici dei 25 pazienti con PNES pure

PAZIENTE	SESSO	STATO CIVILE	ETÀ	PROFESSIONE	SCOLARITÀ
21	F	Nubile	14	Studentessa	Licenza media
22	F	Nubile	16	Studente	Licenza media
23	F	Nubile	17	Studente	Licenza media
24	F	Celibe	18	Studente	Diploma
25	F	Nubile	19	Disoccupata	Diploma
26	M	Nubile	19	Studente	Diploma
27	F	Nubile	20	Disoccupata	Diploma
28	F	Celibe	21	Disoccupata	Diploma
29	F	Nubile	22	Disoccupata	Diploma
30	F	Coniugata	22	Badante	Licenza media
31	F	Celibe	23	Disoccupata	Diploma
32	F	Celibe	24	Casalinga	Licenza media
33	F	Celibe	24	Disoccupata	Diploma
34	F	Nubile	26	Disoccupata	Diploma
35	F	Coniugata	28	Casalinga	Diploma
36	F	Coniugata	31	Casalinga	Diploma
37	F	Coniugata	33	Impiegata	Diploma
38	M	Coniugato	38	Manovale	Licenza media
39	F	Coniugato	40	Casalinga	Licenza media
40	F	Coniugata	43	Commessa	Licenza media
41	F	Coniugata	44	Disoccupata	Diploma
42	F	Coniugata	46	Commerciante	Diploma
43	F	Coniugata	48	Casalinga	Licenza media
44	F	Coniugata	56	Casalinga	Licenza media
45	F	Coniugata	63	Pensionata	Licenza media

Tabella 3. Sintesi delle tabelle 1 e 2.

	SESSO		STATO CIVILE		PROFESSIONE			SCOLARITA'		
	M	F	Celibe nubile	Coniugato	Lavoratore o studente	Disoccupato/ casalinga	L. elementare	L. media	Diploma	Laurea
PNES + ES	5	15	8	11	8	12	1	11	7	1
			1 divorziato							
PNES	2	23	12	13	11	14		11	14	
TOTALE	7	38	21	24	19	26	1	22	21	1
%	16	84	47	53	42	58	2,2	24,4	15,6	2,2



Grafici 1-4. Sintesi dei dati demografici del totale dei 45 pazienti inclusi nello studio

La semiologia delle PNES nei pazienti con PNES pure é: crisi acinetiche (6 pazienti), ipermotoria (3 pazienti), motorie focali (3 pazienti), riportano sintomi soggettivi (9 pazienti).

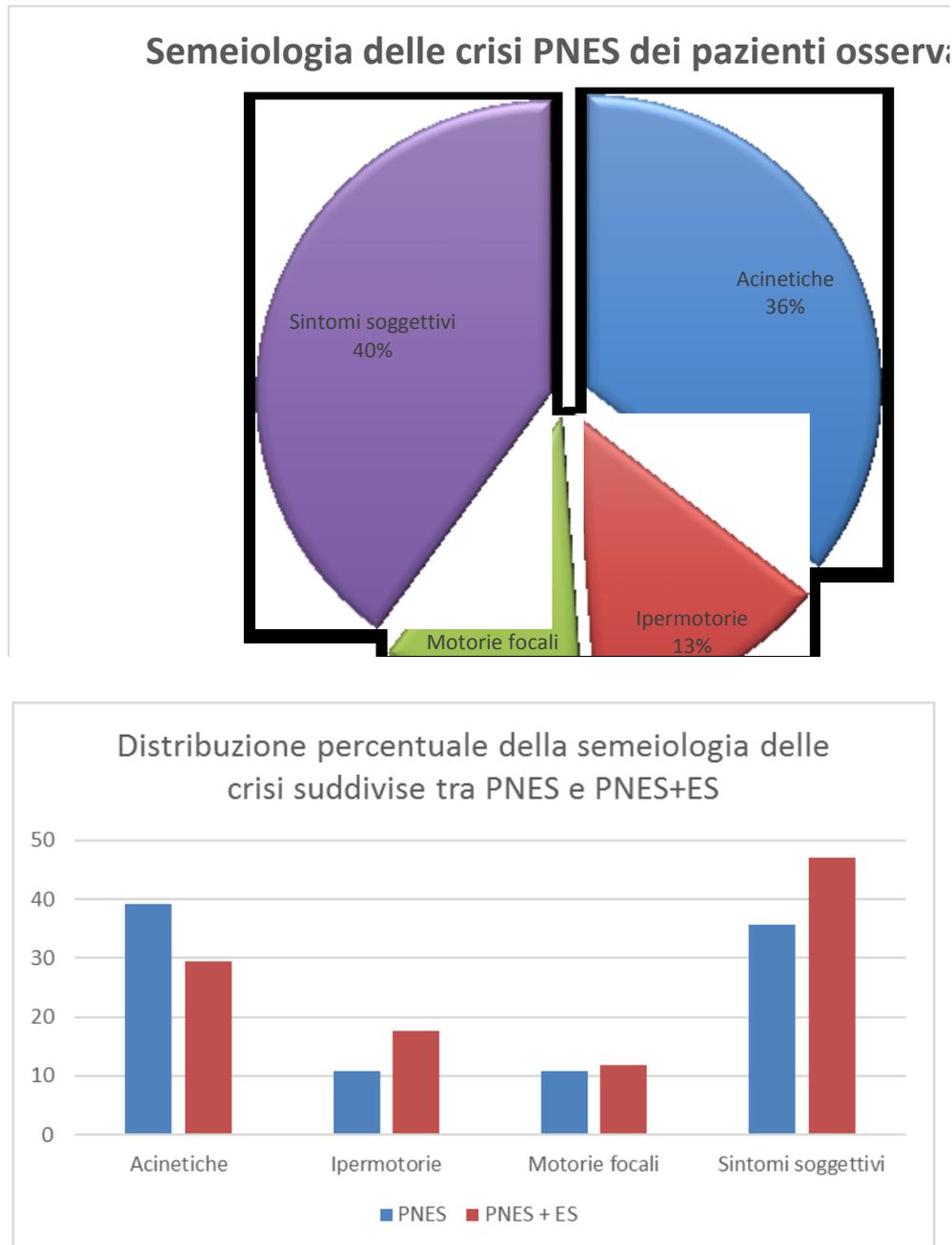


Grafico 5 e 6.

Nei pazienti con Pnes + ES l'età media di esordio dell'ES è di 25,5, DS± 13.5 anni (range 3- 58), mentre l'età media di esordio delle PNES è di 37,2 anni (range 13 -61); il ritardo diagnostico medio delle PNES è di 2,9 anni (range 1- 7 anni); il follow up medio è di 16.4 mesi (Range 0- 36 mesi). I suddetti dati sono riassunti nella tabella 4.

Nei pazienti con PNES pure l'età media di esordio delle crisi è di 27,9 ± 14,3 anni (range 14 – 63). In 12 pazienti la diagnosi di PNES è stata fatta subito dopo la prima visita, in 12 pazienti vi è stato un ritardo diagnostico medio di 3.5 DS± 1.4 anni, mentre in un paziente è sconosciuta l'età di esordio delle Pnes. La frequenza del ritardo diagnostico delle crisi PNES è stata di 12 (48%) pazienti con PNES e in 17 (85%) nei pazienti con PNES + ES. I dati sono riassunti nella tabella 5.

Tabella 4. Età di esordio delle ES e delle PNES, età alla diagnosi delle ES e delle PNES e follow up nei 20 pazienti con PNES + ES

Pazienti	Età esordio ES		Età esordio PNES		Età	Età diagnosi		Ritardo diagnostico		Follow up
	(Anni)				diagnosi ES	PNES		PNES (Anni)		(Mesi)
1	13		14		13	15		2		0
2	12		15		12	17		2		6
3	3		13		3	17		4		24
4	4		?		4	22		?		12
5	?		25		20	25		0		9
6	?		27		?	30		3		36
7	20		30		20	32		2		36
8	7		27		10	34		7		0
9	9		17		9	19		2		
10	30		41		30	45		4		0
11	25		41		25	42		1		0
12	30		39		30	45		6		12
13	29		43		29	44		1		0
14	40		44		41	47		3		5
15	17		47		17	49		2		12
16	51		47		51	53		6		14
17	39		56		Sconosciuta	56		0		12
18	52		56		52	58		2		5
19	58		61		58	63		2		24
20	20		43		42	44		1		23
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	Media
	25.5	17	37.3	14.2		37.85	15	2.8	2	16.4 mesi

Tabella 5. Età di esordio e della diagnosi delle PNES e follow-up nei 25 pazienti con PNES pure.

Paziente	Età esordio PNES	Età diagnosi PNES	Ritardo diagnostico (Anni)	Follow up (Mesi)
21	14	14	0	0
22	16	16	0	10
23	17	17	0	10
24	15	18	3	0
25	16	19	3	12
26	19	19	0	0
27	20	20	0	10
28	17	21	4	3
29	17	22	5	11
30	16	22	6	10
31	21	23	2	0
32	20	24	4	0
33	24	24	0	0
34	26	26	2	0
35	27	28	1	0
36	31	31	0	14
37	33	33	0	0
38	34	38	4	12
39	40	40	0	10
40	43	43	0	0
41	44	44	0	0
42	46	46	0	0
43	Sconosciuta	48	?	0
44	53	56	3	18
45	61	63	2	0

I pazienti con PNES+ES, hanno tutti un esame neurologico normale e 4 (20%) hanno un ritardo mentale da lieve a moderato. 11 pazienti (55%) presentano delle comorbidity mediche, descritte nella tabella 6. Tutti i pazienti presentano uno o più disturbi psichiatrici in comorbidity,

rappresentati da: ansia in 7 pazienti (35%), depressione in 3 pazienti (15%), ansia + depressione, in 8 pazienti (40%). 1 paziente (5%) è affetto da depressione + disturbo del controllo degli impulsi NAS e 1 (5%) da ansia, depressione e disturbo istrionico di personalità. I pazienti con PNES pure, hanno tutti un esame neurologico normale e 4 (16%) hanno un ritardo mentale da lieve a moderato. 4 pazienti presentano comorbidità mediche. Tutti i pazienti presentano uno o più disturbi psichiatrici in comorbidità: ansia in 6 pazienti (24%), depressione in 4 pazienti (16%), ansia + depressione in 6 pazienti (24%), un paziente (4%) è affetto da ansia, depressione + disturbo di personalità borderline, uno (4%) da disturbo d'ansia + disturbo istrionico di personalità.

In 7 pazienti non è stato possibile valutare la eventuale presenza di disturbi psichiatrici. La tabella 7 riassume i suddetti dati.

Tabella 6. Esame neurologico, livello intellettivo, disturbi psichiatrici e condizioni mediche in comorbidità nei 20 pazienti con PNES più ES

Pazienti	Disturbo psichiatrico in comorbidità	Condizioni mediche in comorbidità	Esame neurologico	Livello Intellettivo
1	Ansia, depressione	Cefalea tensiva	Normale	Normale
2	Depressione	Assenti	Normale	R. M. Lieve
3	Disturbo del controllo degli impulsi NAS, depressione	“ ”	Normale	Normale
4	Ansia	Lipoma della linea mediana ed ipoplasia del corpo calloso.	Normale	Normale
5	Ansia	Assenti	Normale	Normale
6	Ansia	Assenti	Normale	R. M. Moderato
7	Ansia Depressione	Assenti	Normale	Normale
8	Ansia	Assenti	Normale	Normale
9	Ansia	Artrite reumatoide	Normale	Normale
10	Ansia, depressione	Assenti	Normale	Normale
11	Ansia, depressione	Cefalea tensiva	Normale	R. M. Lieve
12	Ansia, depressione	Assenti	Normale	Normale
13	Ansia, depressione	Cardiopatia Ischemica Ipertensione arteriosa	Normale	Normale
14	Depressione	Cifoplastica per angioma vertebrale	Normale	Normale
15	Depressione	Miastenia Gravis	Normale	Normale
16	Ansia Depressione	Cefalea	Normale	R. M. lieve
17	Depressione	Adenocarcinoma polmonare operato	Normale	Normale
18	Ansia	?	Normale	Normale
19	Ansia, depressione, disturbo istrionico di personalità	Diabete mellito, vasculopatia cerebrale, ipertensione, pregresso K operato	Normale	Normale
20	Ansia	Ipertensione arteriosa, psoriasi, idrocefalo	Normale	Normale

Tabella 7. Esame neurologico, livello intellettivo, disturbi psichiatrici e condizioni mediche in comorbidità nei 25 pazienti con PNES pure

Pazienti	Disturbo psichiatrico in comorbidità	Condizioni mediche in comorbidità	Esame neurologico	Livello intellettivo
21	?	Assenti	Normale	Normale
22	Ansia	Obesità	Normale	Normale
23	Ansia	Assenti	Normale	Normale
24	?	Assenti	Normale	Normale
25	Ansia, depressione, disturbo di personalità borderline	Intervento per plagiocefalia	Normale	Normale
26	?	Assenti	Normale	Normale
27	Ansia, depressione	Assenti	Normale	Normale
28	Depressione	Assenti	Normale	Normale
29	Ansia, depressione	Assenti	Normale	Normale
30	Ansia	Emicrania con aura	Normale	R. M. Moderato
31	Disturbo istrionico di personalità, ansia	Assenti	Normale	Borderline cognitivo
32	Depressione	Assenti	Normale	Normale
33	Ansia	Assenti	Normale	Normale
34	Ansia, depressione	Assenti	Normale	Normale
35	Ansia	Assenti	Normale	Normale
36	Depressione	Assenti	Normale	R.M. lieve
37	?	Assenti	Normale	Normale
38	Ansia, depressione	Cefalea	Normale	Normale
39	Ansia	Assenti	Normale	Normale
40	?	Assenti	Normale	Normale
41	Ansia	Emicrania senza aura	Normale	Normale
42	?	Assenti	Normale	Normale
43	?	Assenti	Normale	Normale
44	Ansia, depressione	Pregressa emorragia cerebrale	Normale	R.M. lieve
45	Depressione	Assenti	Normale	Normale

La tabella 8 illustra la presunta eziologia delle PNES, il tipo di Epilessia e i reperti del Neuroimaging dei pazienti con Pnes+Es. L'eziologia presumibile è rappresentata in 4 pazienti (20%) da un lutto, in 7 (35%) da disfunzionamento familiare, in 1 (5%) da abbandono e in 5 (25%) da condizioni mediche, mentre in 3 pazienti (15%) l'eziologia non è determinabile.

Nei pazienti con sole PNES la presunta eziologia è rappresentata in 6 (24%) da disfunzionamento familiare, in 2 (8%) da lutto, associato in un caso ad abbandono, in 1 l'abuso sessuale, in 1 (4%) difficoltà relazionali, in 2 (8%) condizioni mediche; in 13 soggetti (52%) non è stato possibile evidenziare la presunta eziologia, poiché questi pazienti non hanno accettato la diagnosi e il successivo colloquio clinico. I suddetti dati sono illustrati nella tabella 9.

Tabella 8. Eziologia delle PNES nei 20 pazienti con PNES ed ES

Pazienti	Eziologia Pnes	Tipo di Epilessia	Neuroimaging
1	Non determinabile	Non classificabile	?
2	Non determinabile	Non classificabile	RMN normale
3	Lutto: morte del padre Mancata accettazione dell'epilessia	Epilessia parziale temporale sintomatica	DNET in regione para- ippocampale di sx
4	Lutto: morte del padre	Epilessia parziale sintomatica	RMN: Agenesia del corpo calloso, lipoma della linea mediana
5	Disfunzionamento familiare	Epilessia parziale criptogenica	RMN: aree di gliosi aspecifica
6	Non determinabile	Non classificabile	?
7	Disfunzionamento familiare	Epilessia temporale Criptogenica	?
8	Disfunzionamento familiare	Epilessia generalizzata idiopatica	?
9	Disfunzionamento familiare	Epilessia Rolandica Benigna	RMN Normale
10	Vissuto negativo dell'epilessia	Epilessia parziale criptogenica	RMN Lieve ectasia corno temporale dx
11	Incidente stradale, obesità grave	Epilessia Temporale criptogenica	RMN Spots gliotici
12	Disfunzionamento familiare	Epilessia temporale criptogenica	RMN normale
13	Angioplastica per angina	Epilessia generalizzata idiopatica	RMN Normale
14	Lutto: morte del figlio	Epilessia generalizzata idiopatica	?
15	Miastenia gravis	Epilessia temporale criptogenica	RMN Normale
16	Disfunzionamento familiare	Epilessia generalizzata idiopatica	RMN: Gliosi sottocorticale
17	Adenocarcinoma polmonare operato	Epilessia generalizzata idiopatica	RMN: Normale
18	Disfunzionamento familiare	Epilessia temporale sintomatica	RMN Cisti aracnoidea temporale
19	Disfunzionamento Familiare	Epilessia generalizzata sintomatica	RMN: gliosi parenchimale post ischemica
20	Disfunzionamento familiare, Lutto: morte della madre e del fratello	Epilessia temporale criptogenica	TC: idrocefalo tetra ventricolare in fase di compenso

Tabella 9. *Eziologia delle PNES nei 25 pazienti con PNES pure*

Pazienti	Eziologia delle crisi	Accettazione diagnosi PNES	Accettazione Colloquio con la Psicologa	Accettazione Valutazione Psicodiagnostica
21	Non determinabile	No	No	No
22	Obesità	Si	Si	Si
23	Disfunzionamento familiare	Si	Si	Si
24	Non determinabile	No	No	No
25	Difficoltà relazionali	Si	Si	Si
26	Non determinabile	No	No	No
27	Abuso sessuale in età adolescenziale	Si	Si	Si
28	Non determinabile	No	No	No
29	Disfunzionamento familiare	Si	Si	Si
30	Disfunzionamento familiare	No	Si	No
31	Disfunzionamento familiare	No	No	No
32	Non determinabile	No	No	No
33	Non determinabile	No	No	No
34	Disfunzionamento familiare	Si	Si	Si
35	Non determinabile	No	No	No
36	Disfunzionamento familiare	Si	Si	Si
37	Non determinabile	No	No	No
38	Abbandonato dal padre; lutto: morte della madre	Si	Si	Si
39	Lutto: Morte del figlio in età neonatale	Si	Si	Si
40	Non determinabile	No	No	No
41	Non determinabile	No	No	No
42	Non determinabile	No	No	No
43	Non determinabile	No	No	No
44	Traumi correlati a malattia (pregressa emorragia cerebrale)	No	Si	Si
45	Non determinabile	Si	No	No

Dei 20 pazienti con PNES+ES, 19 (95%) hanno effettuato il colloquio con la psicologa; 11 (55%) hanno accettato la diagnosi, 10 (50%) hanno accettato di fare la valutazione psicodiagnostica; 6 pazienti (30%) hanno intrapreso il percorso di psicoterapia proposto. 5 pazienti (25%) praticavano una terapia farmacologica con antidepressivi prescritta prima che venissero alla nostra osservazione. I suddetti dati sono illustrati nella tabella 10.

Dei 25 pazienti con Pnes pure, 15 pazienti (60%) non hanno accettato la diagnosi, 4 (16%) hanno accettato il colloquio con la psicologa, solo 1 (4%) ha accettato di fare la valutazione psicodiagnostica. Dei 15 pazienti che non hanno accettato la diagnosi, nessuno è tornato a controllo. 10 pazienti (40%) hanno accettato la diagnosi, il colloquio con la psicologa e la valutazione psicodiagnostica; 8 (36%) hanno fatto la psicoterapia, mentre 2 pazienti (8%) che avrebbero voluto praticarla non hanno potuto per motivi logistici. I dati sono illustrati nella tabella 11.

Sul totale dei 45 pazienti (PNES+ES e PNES pure), 20 (44%) hanno accettato la valutazione psicodiagnostica, che è stata fatta subito dopo la diagnosi di PNES e a 6 mesi di distanza. Di questi 20 pazienti, 14 hanno praticato la psicoterapia, mentre gli altri 6, che avrebbero voluto farla, non hanno potuto perché abitavano in altre città. Questi 6 pazienti sono stati quindi considerati come gruppo di controllo, per valutare l'andamento delle PNES nei pazienti che avevano fatto psicoterapia rispetto ai pazienti che non l'avevano praticata.

Tabella 10. Accettazione della diagnosi, del colloquio con la psicologa e della valutazione psicodiagnostica e risposta alla psicoterapia nei pazienti con PNES + ES

Pazienti	Accettazione		Accettazione		Accettazione		Terapia Pnes E/o del disturbo psichiatrico in comorbidità	Disturbo Psichiatrico	Risposta alla Terapia	Terapia antiepilettica
	diagnosi PNES	Colloquio con la Psicologa	Valutazione Psicodiagnostica	Valutazione Psicodiagnostica	Valutazione Psicodiagnostica	Valutazione Psicodiagnostica				
1	No	Si	No	No	No	No	Rifiutata	Ansia, depressione	?	Levetiracetam Carbamazepina
2	No	Si	No	No	No	No	Nessuna	Depressione	Nessuna	Levetiracetam zonisamide
3	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicoterapia	Disturbo del controllo degli impulsi NAS, depressione	Riduzione frequenza pnes	Lamotrigina Nitrazepam
4	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicoterapia	Ansia	Riduzione	Lacosamide Oxcarbazepina
5	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Nessuna	Ansia	Nessuna	Carbamazepina
6	No	No	No	No	No	No	Nessuna	Ansia	Nessuna	Ac. Valproico, Clonazepam
7	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Nessuna	Ansia Depressione	Nessuna	Fenobarbital Ac valproico
8	No	Si	No	No	No	No	Nessuna	Ansia	?	Zonisamide
9	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicoterapia	Ansia	Riduzione frequenza pnes	Lacosamide
10	Si	Si	No	No	No	No	Venlafaxina	Ansia, depressione	?	Clobazam
11	No	Si	No	No	No	No	Citalopram	Ansia, depressione	?	Topiramato, Oxcarbazepina
12	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Nessuna	Ansia, depressione	Nessuna	Lamotrigina
13	No	Si	No	No	No	No	Amisupliride; Venlafaxina	Ansia, depressione	?	Fenobarbital,
14	No	Si	No	No	No	No	Nessuna	Depressione	Nessuna	Topiramato, Fenobarbital, Lamotrigina
15	No	Si	No	No	No	No	Nessuna	Depressione	Nessuna	Carbamazepina
16	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Amitriptilina	Ansia Depressione	Riduzione	Carbamazepina
17	No	Si	Si	Si	Si	Si	Nessuna	Depressione	Nessuna,	Carbamazepina
18	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicot. Quet. Parox.	Ansia	Nessuna	Carbamazepina
19	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicot. Parox. Aloperid.	Ansia, depressione, dist. istrionico di personalità	mantenimento pnes	Topiramato
20	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Psicoterapia	Ansia	Riduzione frequenza pnes	Lamotrigina
	No	Si	No	Si	No	Si				
Tot	9	11	1	19	11	9	12			

Tabella 11. Accettazione diagnosi PNES, accettazione colloquio con la psicologa, accettazione della valutazione psicologica e risposta alla terapia delle PNES e/o disturbo psichiatrico in comorbidità nei pazienti con PNES pure

Pazienti	Accettazione diagnosi PNES		Accettazione Colloquio con la Psicologa		Accettazione Valutazione Psicodiagnostica		Terapia Pnes E/o del disturbo psichiatrico in comorbidità	Disturbo psichiatrico	Risposta alla Terapia	Visita di Controllo	
21	No		No		No		Nessuna	?	?	NO	
22	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia	Riduzione	Si	
23	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia	Scomparsa pnes	Si	
24	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
25	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia, depressione, disturbo di personalità borderline	Riduzione frequenza pnes	Si	
26	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
27	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia, depressione	Riduzione frequenza pnes	Si	
28	No		No		No		Nessuna	Depressione	?	No	
29	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia, depressione	Scomparsa pnes	Si	
30	No		Si		No		Nessuna	Ansia	?	No	
31	No		No		No		Nessuna	Disturbo istrionico di personalità, ansia	?	No	
32	No		No		No		Nessuna	Depressione	?	No	
33	No		No		No		Nessuna	Ansia	?	No	
34	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia, depressione	Scomparsa pnes	Si	
35	No		No		No		Nessuna	Ansia	?	No	
36	Si		Si		Si		Nessuna	Depressione	Nessuna	Si	
37	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
38	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia, depressione	Riduzione frequenza	Si	
39	Si		Si		Si		Psicoterapia	Ansia	Scomparsa pnes	Si	
40	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
41	No		No		No		Nessuna	Ansia	?	No	
42	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
43	No		No		No		Nessuna	?	?	No	
44	No		Si		Si		Nessuna	Ansia, depressione	?	No	
45	Si		No		No		Paroxetina	Depressione	?	No	
Tot	No 15	Si 10	No 15	Si 10	No 15	Si 10				No 16	Si 9

Il gruppo dei 14 pazienti che ha intrapreso il percorso di psicoterapia è costituito da 6 pazienti con PNES+ES e 8 pazienti con PNES pure. Esso comprende 12 femmine e 2 maschi. 5 sono coniugati e 9 celibi o nubili. L'età è compresa tra 16 e 63 anni. 8 possiedono la licenza media e 6 il diploma di scuola superiore. La presunta eziologia è rappresentata in 6 casi da disfunzionamento familiare, in un paziente associato a lutto, in 3 casi era rappresentata dal lutto, in 1 caso da abuso sessuale, in 1 da difficoltà relazionale, mentre nei rimanenti 4 pazienti le cause sono varie. Tutti i pazienti hanno un esame neurologico normale e 8 presentano delle condizioni mediche in comorbidità. In 8 pazienti è presente ansia, in 3 depressione, in 3 pazienti ansia+depressione, 1 paziente è affetto da ansia, depressione e disturbo di personalità borderline mentre 1 paziente è affetto da depressione e disturbo da discontrollo degli impulsi NAS, 1 paziente da ansia, depressione e disturbo istrionico di personalità. I suddetti dati sono illustrati nella tabella 12.

Dei 6 pazienti del gruppo di controllo, 5 hanno PNES+ES e 1 ha PNES pure. Sono tutte di sesso femminile. 1 è divorziata, 3 sono coniugate, 2 sono nubili. 1 ha la licenza elementare, 1 la laurea, 3 hanno il diploma superiore, 1 la licenza media. In 5 pazienti è presente da ansia+depressione, 1 ha solo ansia. 5 pazienti hanno un normale livello intellettuale, e 1 paziente ha un ritardo mentale lieve. In 2 pazienti sono presenti condizioni mediche in comorbidità. La presunta eziologia è rappresentata da disfunzionamento familiare in 5 pazienti, e in 1 da condizione medica cronica. I suddetti dati sono illustrati nella tabella 13.

Tabella 12. Gruppo dei 14 pazienti che hanno effettuato la psicoterapia

Pazienti	Genere	Stato civile	Età	Scolarità	Es	QI	Eziologia	Disturbo psichiatrico	Condizioni mediche
18	F	Coniugato	58	Lic media	Si	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia Depressione	Ipertensione
26	F	Nubile	20	Diploma sup	No	Normale	Abuso sessuale	Ansia, depressione	Assenti
22	F	Nubile	16	Diploma superiore	No	Normale	Obesità	Ansia	Obesità
4	F	Nubile	22	Diploma sup	Si	Normale	Conflitto interpersonale	Ansia	Lipoma della linea mediana ed ipoplasia del corpo calloso
23	F	Nubile	17	Licenza media	No	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia	Assenti
39	F	Coniugato	40	Licenza media	No	Normale	Morte del figlio	Ansia	Assenti
25	F	Nubile	19	Diploma superiore	No	Normale	Conflitto interpersonale	Ansia, depressione, disturbo di personalità borderline	Intervento per plagiocefalia
29	F	Nubile	22	Diploma superiore	No	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia	Assenti
38	M	Coniugato	38	Licenza media	No	Normale	Abbandono del padre/ morte della madre	Ansia	Cefalea
3	M	Celibe	19	Licenza media	Si		Morte del padre, mancata accettazione dell'epilessia	Disturbo del controllo degli impulsi NAS, depressione	Assenti
34	F	Nubile	25	Diploma superiore	No	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia depressione	Assenti
19	F	Coniugato	63	Licenza media	Si	Normale	Correlato a malattia	Ansia, depressione disturbo istrionico di personalità	Diabete, vascolopatia cerebrale, ipertensione, pregresso K operato
9	F	Nubile	41	Licenza media	Si	Normale	Grave disfunzionamento familiare	Ansia	Artrite reumatoide
20	F	Coniugato	48	Licenza media	Si	Normale	Disfunzionamento familiare, Lutto: morte della madre e del fratello	Ansia	Ipertensione arteriosa, psoriasi

Tabella 13. Gruppo dei 6 pazienti che non hanno effettuato psicoterapia

Pazienti	Genere	Stato Civile	Età	Scolarità	QI	Comorbidità mediche	Disturbo Psichiatrico	Eziologia	Pazienti
16	F	Divorziata	53	Quinta elementare	Si	Ritardo mentale lieve	Cefalea	Ansia, depressione	Disfunzionamento familiare
7	F	Coniugata	32	Diploma superiore	Si	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia, depressione	Disfunzionamento familiare
5	F	Nubile	25	Diploma superiore	Si	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia	Disfunzionamento familiare
17	F	Coniugata	56	Licenza media	Si	Normale	Adenocarcinoma polmonare operato	Depressione	Adenocarcinoma Polmonare operato
36	F	Nubile	31	Diploma superiore	No	Normale	Disfunzionamento familiare	Depressione	Disfunzionamento familiare
12	F	Coniugato	45	Laurea	Si	Normale	Disfunzionamento familiare	Ansia, depressione	Disfunzionamento familiare

Il gruppo dei 14 pazienti che ha praticato la psicoterapia nella valutazione pretrattamento ha ottenuto nel dominio dell'Ansia un punteggio medio di 36 DS \pm 5,6 (range 26-44) punteggio corrispondente al livello grave della scala; nel dominio Benessere è stato ottenuto un punteggio medio di 16 DS \pm 4.3 (range 13-26), che corrisponde ad un valore moderato; nel dominio Percezione un punteggio medio di 21 DS \pm 3.3 (range 17-25) punteggio ai limiti della norma; nel dominio Depressione è stato ottenuto un punteggio medio di 39 DS \pm 4.4 (range 22-38) equivalente al livello moderato della scala; nel dominio Disagio il punteggio medio è di 33 \pm DS 6.1 (range 20-42) punteggio corrispondente ad un livello moderato.

Tabella 14 Punteggi dei 14 Pazienti prima di iniziare la psicoterapia

Pazienti	Ansia	Benessere	Percezione	Depressione	Disagio	Frequenza crisi
18	38	13	20	22	20	Plurigioraliere
26	35	14	18	33	34	Plurisettimanali
22	31	19	26	32	42	Plurisettimanali
4	36	17	20	26	27	Settimanali
23	40	14	18	25	25	Mensili
39	42	10	25	28	31	Trimestrali
25	29	12	22	38	30	Settimanali
29	29	15	25	28	37	Mensili
38	26	19	17	31	35	Plurigioraliere
3	34	26	21	36	42	Settimanali
34	44	12	25	30	34	Annuali (saltuarie)
19	40	15	23	31	30	Settimanali
9	41	21	18	25	36	Giornaliere
20	41	13	17	28	35	Settimanali

Il gruppo di controllo dei 6 pazienti, ha ottenuto, nel dominio Ansia un punteggio medio di 29 DS \pm 5 (range 24-35) compreso nella scala del livello moderato; nel dominio Benessere il punteggio medio è di 18 con DS

± 3.3 (range 13-23) compreso nella scala moderato; nel dominio Percezione con punteggio medio di 21 con DS ± 3 (range 17-24) ai limiti della norma; nel dominio Depressione il punteggio medio di 32 con DS ± 8.9 (range 24-47) compreso nella scala di livello moderato; nel dominio Disagio il punteggio medio di 30 DS ± 9.3 (range 41-18) equivalente al livello moderato.

Tabella 15. Punteggi dei 6 pazienti di controllo ad inizio studio

	Ansia	Benessere	Percezione	Depressione	Disagio	Frequenza crisi
16	25	13	24	33	40	Plurigionaliere
7	35	23	18	47	41	Mensili
5	27	18	22	32	29	Plurimensili
17	24	19	17	24	22	Mensili
36	35	18	24	34	30	Settimanali
12	26	16	21	22	18	Plurisettimanali

Analizzando tramite T-test i due gruppi, si evince che non sono significativi i confronti tra i domini Benessere e percezione, depressione e disagio, mentre si è evidenziata una differenza significativa nel dominio Ansia, che risulta di un punteggio maggiore nel gruppo dei pazienti che poi hanno effettuato la psicoterapia ($P > 0.01$).

	Pre 14	DS	Pre 6	DS	P
Ansia	36,1	5,64	28,7	5,01	0,011841686
Benessere	15,7	4,29	17,8	3,31	0,296522025
Percezione	21,1	3,27	21	2,97	0,963880452
Depressione	29,4	4,4	32	8,88	0,390426691
Disagio	32,7	6,12	30	9,27	0,445865968

Nel controllo post psicoterapia il gruppo dei 14 pazienti ha ottenuto un miglioramento dei punteggi, nel dominio Ansia un punteggio medio di 23,1 DS ± 4 (range 17- 29) nel dominio Benessere un punteggio medio di 25

DS± 4.5 (range 16-31); nel domino Percezione un punteggio medio di 22 DS ±1.65 (range 13-21); nel domino Depressione un punteggio medio di 17.1 ±3.3 (range 11-21); nel domino Disagio un punteggio medio di 17.5 DS±5.33 (range 11- 28); tali punteggi sono compresi tutti nel range dei limiti della norma.

Tabella 16. Punteggi dei 14 Pazienti dopo sei mesi di psicoterapia

Pazienti	Ansia	Benessere	Percezione	Depressione	Disagio	Frequenza crisi
18	29	16	21	18	13	Plurisettimanali
	14	27	24	20	22	Plurimensili
26						
22	24	29	20	18	19	Scomparse
4	21	31	23	11	11	Mensili
23	23	30	22	20	20	Scomparse
39	27	31	24	18	18	Semestrali
25	24	20	22	13	22	Mensili
29	26	25	23	21	26	Scomparse
38	23	24	25	20	13	Settimanali
3	17	29	21	14	28	Settimanali
34	24	24	24	18	15	Scomparse
19	22	28	21	20	20	Settimanali
9	28	28	24	12	12	Mensili
20	22	21	20	17	16	Mensili

Comparando tramite T test i punteggi dei domini del gruppo che ha effettuato psicoterapia tra prima del trattamento e dopo si evincono differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) nei domini Ansia ($p < 0.0001$), Benessere ($p < 0.0001$), Depressione ($p < 0.0001$) e Disagio ($p < 0.0001$); non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel domino Percezione ($p = 0.2082$)

	Pre 14	DS	Post 14	DS	P
Ansia	36,1	5,64	23,1	4,04	3,80479E-06
Benessere	15,7	4,29	25,9	4,5	4,27477E-06
Percezione	21,1	3,27	22,4	1,65	0,208299211
Depressione	29,4	4,4	17,1	3,3	2,28289E-06
Disagio	32,7	6,12	17,5	5,33	2,78436E-07

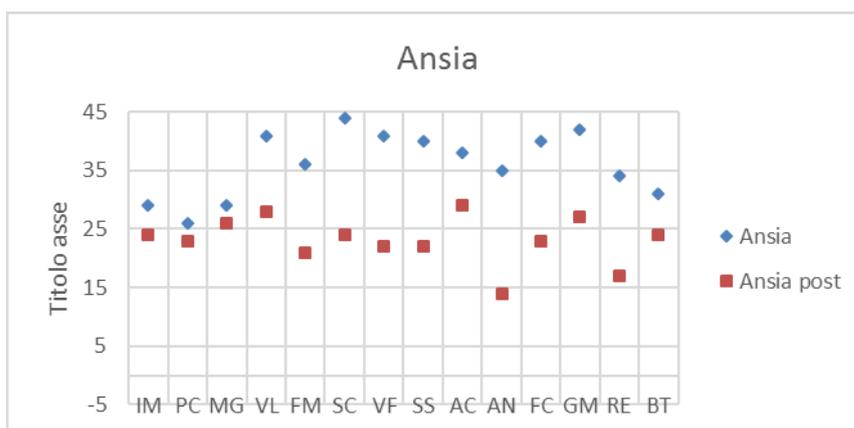


Grafico 7 Punteggi Ansia Prima e Dopo la terapia nei singoli pazienti

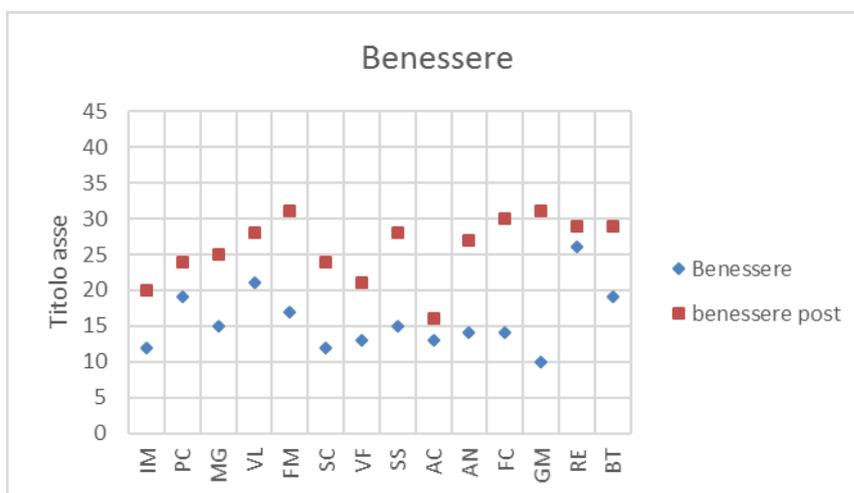


Grafico 8 Punteggi Benessere Prima e Dopo la terapia nei singoli pazienti

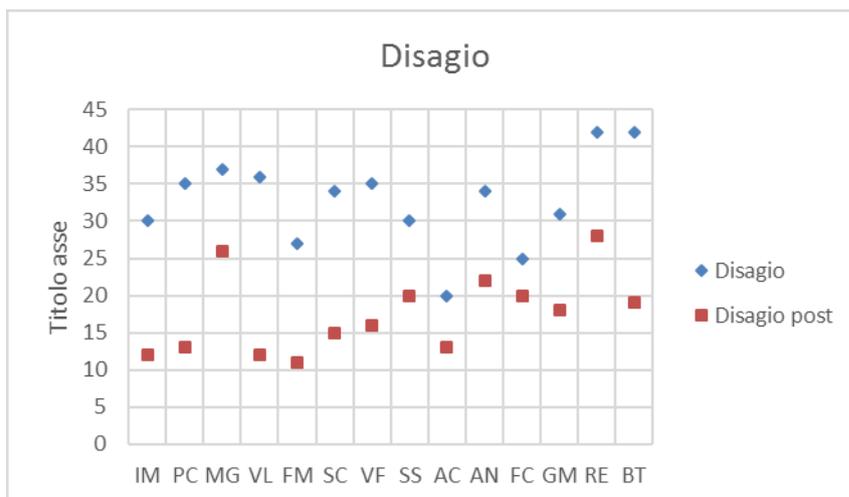


Grafico 9 Punteggi Disagio Prima e Dopo la terapia nei singoli pazienti

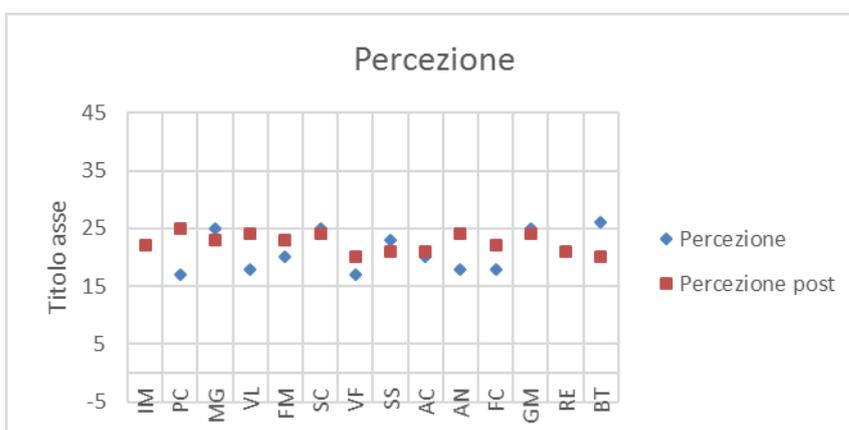


Grafico 10 Punteggi Percezione Prima e Dopo la terapia nei singoli pazienti

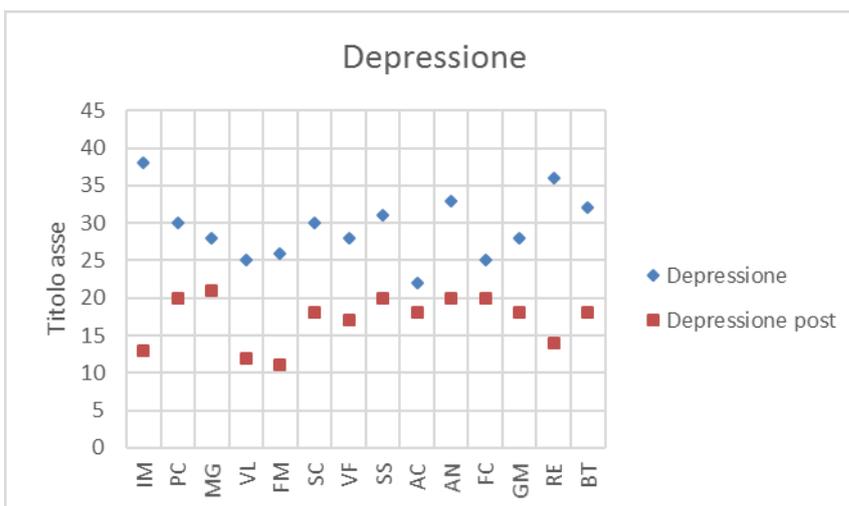


Grafico 11 Punteggi Depressione Prima e Dopo la terapia nei singoli pazienti

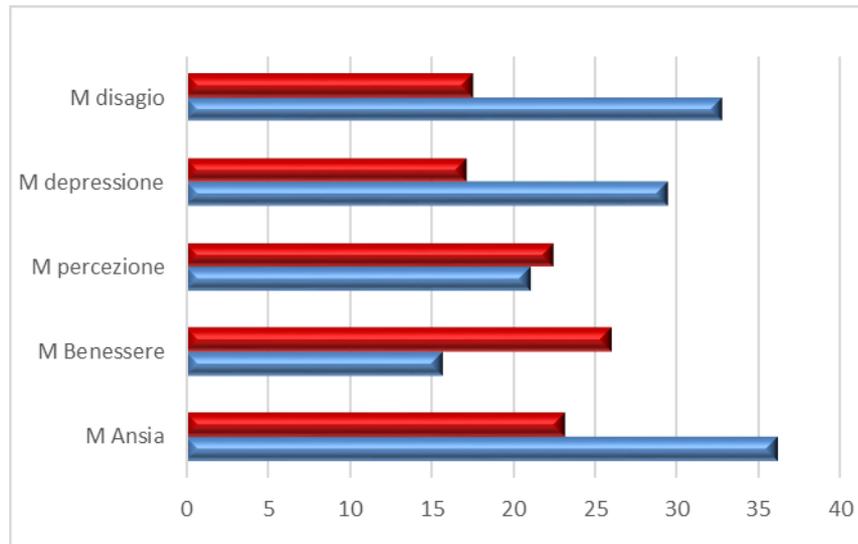


Grafico 12 Rappresentazione delle variazioni dei punteggi medi dei pazienti prima e dopo della terapia. In azzurro prima in rosso dopo

I 14 pazienti che hanno effettuato la psicoterapia, 10 (66%) hanno avuto una riduzione della frequenza delle PNES, 3 (33%) hanno avuto una scomparsa delle PNES e 1 non ha avuto risposta alla terapia.

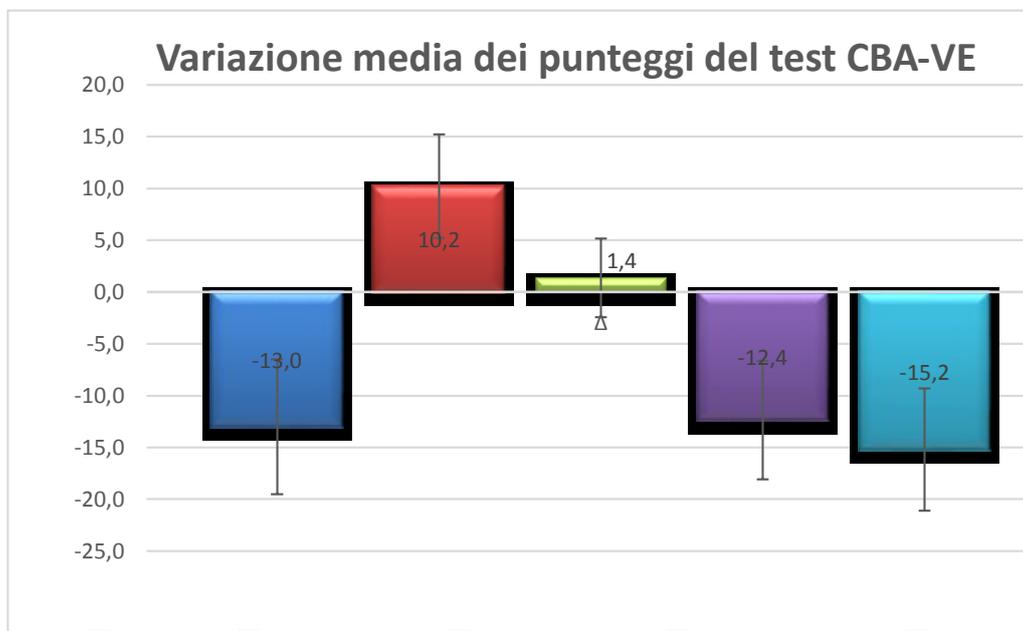


Grafico 13. Rappresentazione della variazione media dei punteggi del CBA- VE

Nel gruppo di controllo, comparando il risultato della valutazione dopo sei mesi e della prima valutazione risulta che, l'Ansia riporta un punteggio di 27,5 DS \pm 4,93 (range 35- 24), il benessere un punteggio di 17,2 con DS \pm 2,86 (13-23), la Depressione un punteggio di 30 con DS \pm 5,18 (22 – 47), il Disagio un punteggio 27, 3 con DS \pm 7,58 (range 22-41). Tali punteggi sono compresi tutti nel range del disagio moderato, quindi non hanno subito nessuna particolare variazione, se non un lieve aumento di alcuni punteggi e nessuna variazione nella frequenza delle crisi.

Comparando tramite T test i punteggi del gruppo di controllo dopo sei mesi con gruppo il gruppo dei 14 dopo che hanno fatto psicoterapia si rilevano differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) nei domini Ansia ($p < 0.05$), Benessere ($p < 0.001$), Depressione ($p < 0.0001$) e Disagio ($p < 0.01$); non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel dominio Percezione.

	Post 6	DS	Post 14	DS	P
Ansia	27,5	4,93	23,1	4,04	0,052558375
Benessere	17,2	2,86	25,9	4,5	0,000368258
Percezione	21,8	5,04	22,4	1,65	0,689314316
Depressione	30	5,18	17,1	3,3	2,60501E-06
Disagio	27,3	7,58	17,5	5,33	0,003676486

Comparando tramite T test il gruppo di controllo di 6 pazienti che ha fatto la valutazione prima e dopo i sei mesi, non si rilevano differenze statisticamente significative.

Durante il follow-up eseguito con i pazienti che hanno effettuato la psicoterapia si evincono i seguenti risultati: Ansia con punteggio medio di 23 DS \pm 3.5 (range 19-30); Benessere un punteggio medio di 27 DS \pm 5.7 (19-42); Percezione un punteggio medio di 22 con DS \pm 2.1 (range 19-25);

Depressione il punteggio medio di 16 con DS ± 5.3 (range 10- 31); Disagio con punteggio medio di 17 con DS ± 5.9 (range 8-25). Comparando tramite T test i punteggi dei domini del gruppo dei 14 pazienti dopo la terapia e lo stesso gruppo dopo sei mesi dal termine della terapia (follow-up dei 14), non si evincono differenze statisticamente significative tra i due controlli.

	Post 14	DS	Follow dei 14	DS	P
Ansia	23,1	4,04	22,9	3,51	0,695651511
Benessere	25,9	4,5	26,5	5,68	0,665360062
Percezione	22,4	1,65	21,5	2,1	0,216345024
Depressione	17,1	3,3	15,8	5,29	0,43264726
Disagio	17,5	5,33	16,9	5,9	0,626660254

Discussione

Il nostro studio ha incluso 45 pazienti, di cui 20 con PNES+ES e 25 con sole PNES. Le caratteristiche demografiche dei nostri pazienti non differiscono sostanzialmente da quelle riportate in letteratura.⁵⁰ Infatti, è stata rilevata una prevalenza del sesso femminile (82%), un alto tasso di disoccupazione (58% dei pazienti) e un livello socio- culturale medio-basso (su 45 pazienti, 22 hanno la licenza media, 21 il diploma di maturità, 1 ha conseguito la laurea e 1 ha la quinta elementare). La storia di vita di tutti i soggetti è caratterizzata dalla presenza di eventi di vita traumatici, tra cui disfunzionamento familiare (13), eventi luttuosi (3), vissuto negativo di patologie organiche (7), abuso sessuale (1), difficoltà relazionali (1) e abbandono (1). Le principali problematiche della gestione dei pazienti con PNES, e che ne determinano spesso l'evoluzione verso una cronicizzazione del disturbo, sono rappresentate dalla mancata accettazione della diagnosi e dalla conseguente indisponibilità dei pazienti ad effettuare una terapia (70%)³⁰. La diagnosi precoce è uno dei principali fattori che condiziona la prognosi. È stato infatti riportato che in alcuni pazienti le PNES scompaiono subito dopo la comunicazione della diagnosi e ciò è stata definita “risoluzione straordinaria”.⁴¹

Il ritardo diagnostico, che è riportato in letteratura come molto alto (7 anni in media) ³⁰, è risultato non elevato nella nostra casistica, probabilmente per il fatto che i medici epilettologi del centro per la diagnosi e cura dell'epilessia, di livello terziario, al quale sono afferiti i nostri pazienti, hanno una lunga esperienza in merito alle PNES e posseggono la strumentazione necessaria (video-EEG) per fare una diagnosi certa. In 8 dei

13 pazienti di età inferiore a 18 anni il ritardo diagnostico è stato maggiore, probabilmente per il fatto che essi sono giunti tardivamente alla nostra osservazione. I 6 pazienti in cui la diagnosi è stata precoce, sono quelli afferiti al nostro centro poco dopo l'esordio delle crisi e che avevano un'età compresa tra 14 e 24 anni. Paragonando poi i pazienti con PNES pure e quelli con PNES + ES, emerge che, in questi ultimi, il ritardo diagnostico è più elevato, poiché è spesso difficile distinguere le PNES dalle ES. Il sospetto che questi pazienti possano avere anche le PNES nasce quando essi riferiscono la comparsa di crisi a semeiologia diversa da quella abitualmente presentata o quando si verifica un peggioramento della frequenza delle crisi, non correlato a modifiche terapeutiche e non altrimenti spiegabile. La mancata diagnosi di PNES spesso induce ad una diagnosi di falsa farmacoresistenza e ad avviare questi pazienti alla terapia chirurgica. Spesso quindi la diagnosi di PNES viene poi effettuata durante il monitoraggio video-EEG prechirurgico.

Anche dal nostro studio emerge che la maggior parte dei pazienti con PNES ha un concetto chiaramente dualistico di malattia. Ciò significa che quando apprendono che le PNES non hanno un'origine organica, ritengono improbabile e inaccettabile che dipenda tutto "dalla loro psiche". Molti si sentono confusi e arrabbiati ¹⁶. La mancata accettazione della diagnosi è anche riconducibile al fatto che il paziente perderebbe i vantaggi secondari derivanti dal ruolo di malato. Il meccanismo che produce le PNES è inconscio e tale disturbo è spesso rinforzato dal contesto relazionale familiare, che si è strutturato in funzione dell'accudimento del parente ammalato ²⁵.

Come riportato in letteratura, anche noi abbiamo osservato un'elevata percentuale di rifiuto della diagnosi. Infatti, 25 dei 45 pazienti inclusi nello studio hanno rifiutato la diagnosi di PNES e quindi la successiva presa in carico. 20 pazienti hanno accettato la diagnosi e si sono sottoposti alla valutazione psicodiagnostica. Di questi 20 pazienti, 14 hanno intrapreso il percorso di psicoterapia sistemico-relazionale proposto, mentre i rimanenti 6 pazienti avrebbero voluto effettuare la psicoterapia, ma non hanno potuto poiché abitavano lontano dal nostro centro.

I risultati del nostro studio, che ha valutato l'evoluzione delle PNES nei 14 pazienti sottoposti per 6 mesi a psicoterapia sistemico-relazionale, rispetto a quella dei 6 che non avevano fatto psicoterapia, non sono confrontabili con i dati della letteratura poiché non vi sono, al momento, altri studi che hanno valutato l'efficacia della psicoterapia sistemico-relazionale nelle PNES. Pochi studi RCT hanno valutato l'efficacia della psicoterapia cognitivo comportamentale (TCC) sulla riduzione della frequenza delle crisi; altri studi, riguardanti diversi tipi di approcci terapeutici, sono in maggioranza case reports, o studi senza gruppo di controllo, con uno scarso numero di pazienti.

Nei 14 pazienti che hanno fatto la psicoterapia, al momento della valutazione iniziale con il CBA-VE, i punteggi dell'ansia, della depressione, del disagio e del benessere erano compresi tra il range della scala da grave a moderato.

In questi pazienti, dopo 6 mesi di psicoterapia, è stato osservato un miglioramento dell'ansia, della depressione e del disagio. Infatti, i punteggi di tali parametri sono rientrati nei limiti della norma. 10 pazienti hanno avuto una riduzione di frequenza delle PNES, 2 pazienti non hanno più

avuto crisi, mentre in 2 casi la frequenza delle PNES non si è modificata. L'efficacia della psicoterapia si manteneva dopo 6 mesi dalla sua interruzione.

Nei 6 pazienti che hanno accettato la diagnosi, ma che non hanno effettuato la psicoterapia, i punteggi dell'ansia, della depressione e del disagio erano compresi nel range di livello moderato al momento della valutazione basale. Dopo 6 mesi, in 2 pazienti si è osservato un peggioramento della depressione e del disagio, mentre per gli altri non si è evidenziata una differenza significativa rispetto alla condizione di partenza. La frequenza delle PNES si è lievemente ridotta.

Conclusioni

Dal nostro studio si evince che la prognosi delle PNES è funzione di una diagnosi precoce, di un'adeguata comunicazione della diagnosi e dalla presa in carico dei pazienti da parte di un team multidisciplinare, costituito dallo stesso neurologo che ha fatto la diagnosi, da uno psicologo che possa, subito dopo la diagnosi, fare una valutazione psicodiagnostica e da uno psichiatra che possa valutare i disturbi psichiatrici in comorbidità con le PNES.

Ciò aumenta la percentuale di pazienti che accettano la diagnosi e che sono disposti a farsi curare e permette di scegliere, tra le diverse possibili terapie, quella più adatta al singolo paziente (Tailored Therapy).

In letteratura, la psicoterapia viene considerata la terapia di elezione. Essa, però, non è applicabile in tutti i casi, poiché la maggior parte dei pazienti con PNES non ha un sufficiente substrato intellettuale e culturale per poter affrontare un percorso psicoterapico. Uno studio recente, che ha analizzato i risultati di vari studi che hanno valutato l'efficacia dei diversi approcci di psicoterapia, ha evidenziato che sarebbe opportuno un approccio multimodale, in modo da indirizzare, dopo un'adeguata anamnesi, il paziente con le PNES ad una terapia individualizzata e idonea alle proprie problematiche⁴⁴. Il grafico, qui di seguito riportato, riassume l'esempio dell'approccio multimodale.

PHASE I: BASIC INTERVENTION

MDT Diagnosis in a Specialist Clinic

MDT assessment phase to determine underlying causes and triggers (based upon interviews and clinical records)

Presenting diagnosis, using Shen et al [20]: delivered in joint clinics with neurology, neuropsychiatry, psychology, and specially trained nursing staff, in clinics devoted to this specific condition rather than in general epilepsy clinics. This would facilitate MDT involvement, and set the scene for continuity.



Group Psychoeducation

Sessions delivered by pairs of MDT members depending upon the nature of the information to be conveyed. For instance, a psychologist and a neuropsychiatrist could lead a session exploring understanding of and feelings about the diagnosis and what it may mean in the patients' lives, a session reviewing the technical and medical issues in NEAD could be led by the neurologist and neuropsychiatrist or psychologist.



PHASE II: IDENTIFY PREDISPOSING, PRECIPITATING, PERPETUATING FACTORS

Group Stress and Anxiety Management

Likely led by nursing or psychology team members, focussing on teaching relaxation techniques, distraction and grounding.



Specific Individualised Treatments

– Individualised psychotherapy based upon underlying causes and triggers. Eclectic approach, delivered by identified member of MDT (psychologist, neuropsychiatrist, trained nurse).



Depression CBT, Cognitive	Anxiety, Panic CBT, Behavioural intervention	Trauma CBT, Psycho- dynamic EMDR	Complex family dynamics Systemic family work	Personality dysfunction Psycho- dynamic DBT
--	--	---	---	---

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che la psicoterapia sistemico-relazionale può essere efficace nei pazienti con PNES. I limiti del nostro lavoro sono però essenzialmente correlati al piccolo numero di pazienti studiati. Sono quindi necessari ulteriori studi, condotti su popolazioni più ampie, per convalidare i nostri risultati.

Bibliografia

- 1) **Aybek S**, Nicholson TR, O'Daly O, Zelaya F, Kanaan RA, David AS. Emotion-motion interactions in conversion disorder: an fMRI study. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4): e0123273
- 2) American Psychiatric Association (2014). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Quinta edizione. DSM-5
- 3) **An, D. M.**, Wu, X. T., Yan, B., Mu, J., Zhou, D. Clinical features of psychogenic nonepileptic seizures; a study of 64 cases in southwest China. *Epilepsy Behav*. 2010. 17, 408–411.
- 4) **Asadi-Pooya AA**, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2015; 46: 60–65.
- 5) **Asady-Pooya AA** Psychogenic nonepileptic seizures are predominantly seen in women: potential neurobiological reasons. *Neurol Sci*. Jun; 37 (6): 851 – 5. Epub 2016 Jan 21.
- 6) **Avbersek A**, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(7): 719–725.
- 7) **Bakvis P**, Spinhoven P, Giltay EJ, Kuyk J, Edelbroek PM, et al. Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2010; 51: 752–759.
- 8) **Beghi M**, Negrini PB, Perin C, Peroni F, Magaudda A, Cerri C, Cornaggia CM. Psychogenic non-epileptic seizures: so-called psychiatric comorbidity and underlying defense mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Sep 30;11:2519-27. doi: 10.2147/NDT.S82079. eCollection 2015.
- 9) **Beghi M**, Cornaggia I, Magaudda A, Perin C, Peroni F, Cornaggia CM. Childhood trauma and psychogenic nonepileptic seizures: A review of findings with speculations on the underlying mechanisms. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov;52(Pt A):169-73. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.09.007. Review.
- 10) **Benbadis, S. R.**, , Lancman, M. E., King, L. M & Swanson, S. J. Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures. *Neurology*. 1996.47, 63–67.
- 11) **Boscolo L**, Bertrando P, *Terapia Sistemica Individuale*, Raffaello Cortina Editore, 2015.
- 12) **Brown Richard J**, Markus Reuber. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 24 January 2016. S0272-7358(15)30144-6. DOI: doi: 10.1016/j.cpr.2016.01.003

- 13) **Brown Richard J**, Markus Reuber. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clinical Psychology Review*. 17 June 2016. 1; 47:55-70
- 14) **Brigo F**, Nardone R, Ausserer H, et al. The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure*. 2013; 22(2): 85–90.
- 15) **Burke HR**. Raven's progressive matrices: a review and critical evaluation. *J Genet Psychol*. 1958 Dec;93(2):199-228.
- 16) **Carton S**, Thompson PJ, Duncan JS. Non-epileptic seizures: patients' understanding and reaction to the diagnosis and impact on outcome. *Seizure* 2003;12:287–94
- 17) **Chemali Z**, Meadows M. The use of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of psychogenic seizures. *Epilepsy and Behavior* 2004; 5(5): 784-7
- 18) **Cohen, J**. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 1988 Hillsdale: Erlbaum
- 19) **Cornaggia CM**, Gugliotta SC, Magaudda A, Alfa R, Beghi M, Polita M. Conversation analysis in the differential diagnosis of Italian patients with epileptic or psychogenic non-epileptic seizures: a blind prospective study. *Epilepsy Behav*. 2012 Dec;25(4):598-604. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.003. Epub 2012 Nov 14.
- 20) **Cornaggia CM**, Di Rosa G, Polita M, Magaudda A, Perin C, Beghi M. Conversation analysis in the differentiation of psychogenic nonepileptic and epileptic seizures in pediatric and adolescent settings. *Epilepsy Behav*. 2016 Sep; 62:231-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.07.006. Epub 2016 Aug 3.
- 21) **Devinsky O**, Gazzola D, LaFrance WC Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(4):210–220.
- 22) **Duncan R**, Oto M. Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis. *Neurology*. 2008; 71(13): 1000–1005.
- 23) **Duncan R**, Oto M. Psychogenic non-epileptic seizures in patients with learning disability: comparison with patients with no learning disability. *Epilepsy Behav* 2008; 12:183–6.
- 24) **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 Behav*. 2011; 20(2): 308–311.
- 25) **Duncan R**, Graham CD, Oto M, Outcome at 5-10 year in psychogenic nonepileptic seizures: what patient report vs. what family doctors report. *Epilepsy Behav* 2014; 37: 71- 74.

- 26) **Galimberti CA**, Ratti MT, 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. *J Neurol* 2003
- 27) **Griffith JL**, Polles A, Griffith ME. Pseudoseizures, families, and unspeakable dilemmas. *Psychosomatics* 1998;39:144–53.
- 28) **Goldstein LH**, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, Mellers JD. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology* 74:1986– 1994.
- 29) **Hirtz D**, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007; 68(5): 326–337
- 30) **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.
- 31) **Kerr WT**, Janio EA, Le JM, Hori JM, Patel AB, Gallardo NL, Baurjan J, Chau AM, D'Ambrosio SR, Cho AY, Engel J Jr, Cohen MS, Stern JM. Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure*. 2016 Aug; 40:123-6. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.015.
- 32) **Kuyk Iriarte J**, Parra J, Urrestarazu E, Kuyk J. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav.* 2003 Jun;4(3):354.
- 33) **La France WC Jr.**, Devinsky O. The treatment of non-epileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia* 2004. 45:15–21.
- 34) **LaFrance WC Jr.**, Leaver KE, Stopa E, Papandonatos GD, Blum AS. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in patients with epileptic and nonepileptic seizures. *Neurology* 2010. 75:1285– 1291
- 35) **La France WC Jr**, 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(11): 2005–2018
- 36) **Lancman, M. E.**, Asconape, J. J., Craven, W. J., Howard, G. & Penry, J. K. Predictive value of induction of psychogenic seizures by suggestion. *Ann. Neurol.* 1994.35, 359–361.
- 37) **Lempert, T.** & Schmidt, D. Natural history and outcome of psychogenic seizures: a clinical study in 50 patients. *J. Neurol.* 1990. 237, 35–38.
- 38) **Loriedo,C.**, *The Use of Symptom in Systemic Family Therapy*, Cadernos Psicologia Social Clinica, 3, 249-253, Lisbona, 1983
- 39) **Magaudda A**, Gugliotta SC, Tallarico R, Buccheri T, Alfa R, Laganà A. Identification of three distinct groups of patients with both epilepsy and

- psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2011 Oct;22(2):318-23. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.07.005. Epub 2011 Aug 15.
- 40) **Magaudda A**, Laganà A, Calamuneri A, Brizzi T, Scalera C, Beghi M, et al. Validation of a novel classification model of psychogenic nonepileptic seizures by video-EEG analysis and a machine learning approach. *Epilepsy Behav* 2016; 60: 197-20
- 41) **Marquez, A. V.** et al. Psychogenic nonepileptic seizures are associated with an increased risk of obesity. *Epilepsy Behav.* 2004. 5, 88–93.
- 42) **Martin RC**, Bell B, Hermann B, Mennemeyer S. Nonepileptic seizures and their costs: the role of neuropsychology. In: Prigatano GP, Pliskin NH, eds, *Clinical neuropsychology and cost outcome research: a beginning*. New York, Springer 2003, 235-58.
- 43) **Martin RC**, Gilliam FG, Kilgore M, Faught E, Kuzniecky R. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. *Seizure.* 1998 Oct;7(5):385-90.
- 44) **Martlew J**, Baker GA, Goodfellow L, Bodde N, Aldenkamp A. Behavioural treatments for non-epileptic attack disorder(Review) *The Cochrane Library* 2009, Issue 4
- 45) **McGonigal A**, Russell A, Oto M, Duncan R. Use of suggestion methods to induce psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure.* 2015 Nov; 32:47-8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.09.004.
- 46) **Michielin P**; G. Vidotto ; G. Altoè ; M. Colombari ; L. Sartori ; G. Bertolotti ; E. Sanavio ; A. M. Zotti New questionnaire to evaluate psychological treatment effects. *Fondazione S. Maugeri - Clinica del lavoro e della riabilitazione.*
- 47) **Mo"kleby K**, Blomhoff S, Malt UF, Dahlstro"m A, Taubo"ll E, Gjerstad L. Psychiatric comorbidity and hostility in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with somatoform disorders and healthy controls. *Epilepsia* 2002
- 48) **Monzoni CM**, Duncan R, Grunewald R, Reuber M. Are there interactional reasons why doctors may find it hard to tell patients that their physical symptoms may have emotional causes? A conversation analytic study in neurology outpatients. *Patient Educ Couns* 2011. 85: e189–e200.
- 49) **Monzoni CM**, Duncan R, Grunewald R, Reuber M. How do neurologists discuss functional symptoms with their patients: a conversation analytic study. *J Psychosom Res.* 2011. 71:377–383
- 50) **Moore PM**, Baker GA, McDade G, Chadwick D, Brown S. Epilepsy, pseudoseizures and perceived family characteristics: a controlled study. *Epilepsy Res* 1994; 18: 75- 83.

- 51) **Orbach, D.**, Ritaccio, A. & Devinsky, O. Psychogenic, nonepileptic seizures associated with video-EEG-verified sleep. *Epilepsia* 44, 64–68 (2003)
- 52) **Perez DL**, La France WC Jr. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr.* 2016 Jun;21(3):239-46.
- 53) **Quigg M**, Armstrong RF, Farace E, Fountain NB. Quality of life outcome is associated with cessation rather than reduction of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2002.
- 54) **Reuber M**. Psychogenic nonepileptic seizures: answers and questions. *Epilepsy Behav.* 2008.
- 55) **Reuber M**, Fernández G, Helmstaedter C, Bauer J, Quirishi A, Elger CE. Are there physical risk factors for psychogenic nonepileptic seizures in patients with epilepsy? *Seizure* 2003;12: 561–7
- 56) **Salinsky M**, Evrard C, Storzbach D, Pugh MJ. Psychiatric comorbidity in veterans with psychogenic seizures. *Epilepsy Behav.* 2012; 25(3): 345–349.
- 57) **Sawchuk T**, Buchhalter J. Psychogenic nonepileptic seizures in children - Psychological presentation, treatment, and short-term outcomes. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov;52(Pt A):49-56
- 58) **Sigurdardottir, K. R.** & Olafsson, E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1998. 39, 749–752.
- 59) **Wood BL**, McDaniel S, Burchfiel K, Erba G. Factors distinguishing families of patients with psychogenic seizures from families of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:432–7
- 60) **Valente KD**, Alessi R, Vincentiis S, Santos BD, Rzezak P Risk. Factors for Diagnostic Delay in Psychogenic Nonepileptic Seizures Among Children and Adolescents. *Pediatr Neurol.* 2016 Nov 9. pii: S0887-8994(16)30714-7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.021.
- 61) **Voon V**. Et al. Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 2010. 133, 1526–1536.