

# Comportamento della frequenza delle crisi nelle donne con epilessia in corso di gravidanza. I: analisi metodologica di alcune pubblicazioni

J. Nogales-Gaete (\*), A. De Marinis, E. Tenhamm, C. Arriagada, L. Strozzi (\*\*)

Behaviour of seizure frequency in epileptic women during pregnancy. I: review of the methodology in the corresponding literature

## SUMMARY

*In order to find an explanation for the diversity of results referring to the frequency of crisis in epileptic pregnant women, 15 of the most frequently quoted papers in the corresponding literature are analysed in their basic methodology.*

*The lack of clarity and consensus about the definition of the variables studied, in particular what was considered as a variation in the frequency of crisis is pointed out. On the other hand, the statistical methodology used in some of these works is not well described. Then conclusions are questionable and comparisons between them are quite limited.*

## Introduzione

C'è una grande disparità di conclusioni riguardo alla frequenza delle crisi (FC) in pz con epilessia durante la gravidanza (1), pur in situazioni apparentemente identiche.

Le differenze osservate potrebbero trarre origine da caratteristiche particolari delle popolazioni studiate, ovvero da diversità nella metodologia di studio (2, 3). In questa sede intendiamo chiarire questo dubbio seguendo due vie: una di tipo bibliografico, oggetto della presente comunicazione che rivede i lavori citati più di frequente e ne analizza il metodo, l'altra di tipo clinico è oggetto della successiva comunicazione (3).

## Materiale e metodo

Rivedendo la letteratura mondiale in lingua inglese abbiamo selezionato 15 dei lavori più citati. In ciascuno dei 15 lavori sono stati analizzati i seguenti parametri: a) tipo di studio statistico (prospettivo-retrospettivo); b) numero di pz; c) numero di gravidanze; d) criteri usati per stabilire la frequenza delle crisi prima dell'inizio delle gravidanze (FCPG); e) criteri usati per definire la variazione della frequenza delle crisi (VFC) durante le gravidanze; f) analisi statistica utilizzata.

## Risultati

Nella Tab. 1 si menzionano i lavori presi in esame e le caratteristiche analizzate in ognuno di essi. Riteniamo importante sottolineare alcuni aspetti rilevanti dei risultati: a) il criterio per FCPG è menzionato da soli 5 AA, i quali riferiscono fondamentalmente la durata del tempo di osservazione: Canger (2) Remillard (15) e Schmidt (17) prendono in esame un periodo di 9 m prima della gravidanza, mentre Bardy (14) e Schmidt (16) considerano un periodo di 12 m; allo scopo di poter operare un confronto con il periodo di gravidanza più

di tre mesi successivi al parto; b) in 5 studi vengono riferiti i criteri utilizzati per definire la VFC: Sabin (9) stabilisce tre categorie per quanto riguarda la frequenza delle crisi; senza tuttavia definirle in dettaglio (lieve, moderata e severa). Canger (2) elabora una scala con 6 categorie ben definite di tipo clinico. Entrambi gli AA considerano come variazione il passaggio da una categoria all'altra. Bardy (14) d'altra parte, considera come diminuzione una riduzione del 50%, ed aumento un incremento al di sopra del 200% rispetto alla frequenza di crisi prima della gravidanza. Infine Schmidt (16) richiede una variazione minima del 50% per definire in aumento o in diminuzione la frequenza delle crisi. Lo stesso A (17) nel 1983 ha utilizzato un criterio di pura comparazione numerica (3).

## Discussione

Nella nostra revisione abbiamo incontrato alcuni aspetti importanti da prendere in considerazione. Il 53% dei lavori sono retrospettivi, per cui hanno tutte le limitazioni proprie di tali studi. D'altra parte la totalità degli studi pone alcuni problemi metodologici fondamentali: a) alcuni AA includono più di una gravidanza per pz, ma questa porta ad aumentare impropriamente l'importanza di un singolo soggetto nel campione studiato; b) non c'è chiarezza né consenso generale nel definire le variabili studiate, specialmente la FC prima e durante la gravidanza. Così pure nella definizione di ciò che si considera come variazione della frequenza stessa. Poiché la frequenza delle crisi è il principale indicatore clinico nella valutazione dell'effetto della gravidanza sull'epilessia, noi ci soffermeremo su questo aspetto che sembra anche essere il punto di minore solidità metodologica. In 10 lavori non viene riferito il criterio usato per stabilire la FCPG; gli AA che lo fanno si riferiscono principalmente alla durata del tempo di osservazione e non al tipo di analisi.

Dal punto di vista generale, per effettuare uno studio che compara il pz con se stesso in tempi diversi, come nel caso che stiamo considerando, le differenze osservate devono essere sottoposte ad una prova di significatività statistica. In nessuno dei lavori realizzati viene effettuato questo tipo di analisi prima di dividere il campione in 3 gruppi in base alla frequenza delle

(\*) Istituto di Neurologia, U.C.S.C., Roma

(\*\*) Depto Ciencias Biológicas, Fac. Med. Universidad de Chile, Santiago

Tab. 1 - Riassunto delle caratteristiche analizzate

Autore	Anno	Tipo di studio	N. di pz	N. di gravidanze	Criteri FCPG	VFC	AS
Pollack	1931	R	12	12	N/R	N/R	N/R
Baptisti	1938	R	30	30	N/R	N/R	N/R
Burnett	1946	R	16	19	N/R	N/R	N/R
Hirschmann	1949	R	196	196	N/R	N/R	N/R
Mc Clure	1955	R	20	20	N/R	N/R	N/R
Sabin	1956	R	27	27	N/R	D	N/R
Süter	1957	R	93	93	N/R	N/R	N/R
Knight	1975	P	34	84	N/R	N/R	N/R
Mygind	1976	R	23	23	N/R	N/R	N/R
Nakane	1980	R e P	227	227	N/R	N/R	N/R
Bardy	1982	P	140	154	D	D	D
Canger	1982	P	34	34	D	D	N/R
Remillard	1982	P	42	52	D	N/R	N/R
Schmidt	1982	P	32	38	D	D	N/R
Schmidt	1983	P	122	136	D	D	D

(AS) = analisi statistica; (D) = definito; (FCPG) = frequenza delle crisi prima della gravidanza; (P) = Prospettico; (R) = Retrospectico; (N/R) = non riferito; (VFC) = variazione della frequenza delle crisi

crisi (aumento, diminuzione, nessuna variazione). Solo Bardy (14) e Schmidt (17) utilizzano prove di significatività statistica; lo fanno però comparando gruppi già costituiti in base ai criteri menzionati. 10 AA non riferiscono il criterio utilizzato per formare questi gruppi. Quattro degli AA restanti (2, 9, 14, 16), fissano limiti alla VFC per costituire i 3 gruppi menzionati, però senza dare una giustificazione clinica o statistica in ogni caso. Per quanto sopra esposto, pensiamo che la metodologia impiegata in alcuni dei lavori considerati non permetta di giungere a conclusioni definitive per quanto concerne la VFC in pz gravide con epilessia, né tanto meno permette di sommare o di comparare tra loro i risultati delle diverse serie. A causa del fatto che tanto la FCPG come anche la FC in corso di gravidanza vengono determinate anamnesticamente, ci sembra indicato utilizzare prove di significatività statistica non-parametriche (18). Infine, crediamo che il determinare ed esplicitare criteri di studio adeguati e, per quanto possibili, comuni nel valutare la frequenza delle crisi, costituisca di per sé un progresso nello studio di questa materia.

#### Bibliografia

- Schmidt D. *The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy: review of the literature.* In: Janz D, et al. (Eds), *Epilepsy, Pregnancy and the Child*, Raven Press, New York, 1982, pp. 3-14
- Canger R, Avanzini G, Battino D, Bossi L, et al. *Modifications of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy: a prospective study.* In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D (Eds), *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. Raven Press, New York, 1982, pp. 33-38
- Nogales-Gaete J. *Comportamento della frequenza delle crisi nelle donne epilettiche in corso di gravidanza. II: Studio clinico prospettico.* Boll Lega It Epil 62/63:253-254, 1988
- Pollak J. *Gravidität und Epilepsie.* Zbl Neurol Psychiat 60:694, 1931

- Baptisti A. *Epilepsy and pregnancy. A review of the literature and a study of thirty seven cases.* Am J Obstet Gynecol 35:818-824, 1938
- Burnett CWF. *A survey of the relation between epilepsy and pregnancy.* J. Obstet Gynaecol Brit Cwlth 53:539-556, 1946
- Hirschmann S. *Gestations Vorgänge und genuine Epilepsie.* Dtsch Med Wschr 74:1110-1112, 1949
- Mc Clure JH. *Idiopathic epilepsy in pregnancy.* AJ Obstet Gynecol 70:296-301, 1955
- Sabin M, and Oxorn H. *Epilepsy and pregnancy.* Obstet Gynecol 7:175-179, 1956
- Süter C, and Klingmann WO. *Seizure states and pregnancy.* Neurology 7:105-110, 1957
- Knight AH, and Rhind EG. *Epilepsy and pregnancy: A study of 153 pregnancies in 59 patients.* Epilepsia 16:99-110, 1975
- Mygind KI, Dam M, and Christiansen J. *Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy.* Acta Neurol Scand 54:160-166, 1976
- Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, et al. *Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs.* Epilepsia 21:663-680, 1980
- Bardy AH. *Seizure frequency in epileptic women during pregnancy and puerperium: results of the prospective Helsinki study.* In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D (Eds), *Epilepsy, Pregnancy and the Child*, Raven Press, New York, 1982, pp. 27-31
- Remillard G, Dansky L, et al. *Seizure frequency during pregnancy and the puerperium.* In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D (Eds), *Epilepsy, Pregnancy and the Child*, Raven Press, New York, 1982, pp. 15-26
- Schmidt D, Beck-Mannagetta G, et al. *The effect of pregnancy on the course of epilepsy: a prospective study.* In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D (Eds), *Epilepsy, Pregnancy and the Child*, Raven Press, New York, 1982, pp. 39-49
- Schmidt D. *Change of seizure frequency in pregnant epileptic women.* J Neurol Neurosurg and Psychiat 46:751-755, 1983
- Siegel S. *Non parametric statistics for the Behavioral Sciences.* Mac Graw Hill-Book Co, New York, 1956