



Università degli Studi di Cagliari

DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

Ciclo XXXII

**INSTABILITA' DEL SONNO NREM:
IMPLICAZIONI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI IN
PAZIENTI CON SLEEP-RELATED HYPERMOTOR EPILEPSY (SHE)
E PARASONNIE NREM**

Settore scientifico disciplinare MED/26

Presentata da:

Dott.ssa Patrizia Pisanu

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Paola Fadda

Tutor

Prof.ssa Monica Puligheddu

Esame finale anno accademico 2018 – 2019
Tesi discussa nella sessione d'esame Gennaio-Febbraio 2020

La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato Neuroscienze dell'Università degli Studi di Cagliari, XXXII ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. Sardegna F.S.E. 2014-2020 - Asse III "Istruzione e Formazione" - Obiettivo Tematico 10, Priorità d'investimento 10ii), Obiettivo Specifico 10.5, Azione dell'accordo di Partenariato 10.5.12

INDICE

Premessa

1. Introduzione

- 1.1 Il sonno come processo attivo: breve storia della biologia del sonno
- 1.2 Analisi macro-strutturale: le fasi del sonno
 - 1.2.1 Il sonno NREM
 - 1.2.2 Il sonno REM
 - 1.2.3 Sonno NREM e REM: aspetti peculiari
- 1.3 Analisi micro-strutturale: la qualità del sonno
 - 1.3.1 Il Cycling Alternating Pattern (CAP)
- 1.4 Sonno e funzioni cognitive
 - 1.4.1 Teoria dell'omeostasi sinaptica
 - 1.4.2 I benefici del sonno sulla capacità di acquisire nuove informazioni, consolidarle e integrarle: ruolo della fase NREM
 - 1.4.3 Deprivazione di sonno e funzionamento cognitivo
- 1.5 La Sleep-related Hypermotor Epilepsy: definizione e criteri diagnostici
 - 1.5.1 Dall'epilessia del lobo frontale (NFLE) alla Sleep related Hypermotor Epilepsy (SHE)
 - 1.5.2 Eziologia e genetica
 - 1.5.3 Implicazioni cognitive e comportamentali
 - 1.5.4 Approcci terapeutici
 - 1.5.5 Effetti della terapia antiepilettica sul funzionamento cognitivo
- 1.6 Parasonnie: definizione e classificazione
 - 1.6.1 Implicazioni cognitive e comportamentali
 - 1.6.2 Approcci terapeutici
- 1.7 Sleep-related Hypermotor Epilepsy e Parasonnie NREM: il problema della diagnosi errata
- 1.8 Indagine strumentale: la video-polisonnografia (VPSG)

2. La Valutazione Neuropsicologica

- 2.1 Cenni anatomici
- 2.2. Analisi delle funzioni cognitive
 - 2.2.1 Le funzioni esecutive
 - 2.2.2 L'attenzione
 - 2.2.3 Le abilità visuo-spaziali
 - 2.2.4 Memoria
 - 2.2.5 Linguaggio
 - 2.2.6 Capacità di ragionamento logico
- 2.3 Analisi affettivo-comportamentale
 - 2.3.1 Ansia
 - 2.3.2 Depressione
 - 2.3.3 Disturbi del sonno

- 3. Obiettivi dello studio
 - 3.1 Obiettivi primari
 - 3.2 Obiettivi secondari

- 4. Partecipanti
 - 4.1 Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE)
 - 4.2.1 SHE in trattamento farmacologico
 - 4.2 Parasonnie del sonno NREM
 - 4.3 Individui sani di controllo

- 5. Materiali e metodi
 - 5.1 Valutazione video-polisonnografica (VPSG)
 - 5.2 Somministrazione di test neuropsicologici
 - 5.2.1 Funzioni esecutive
 - 5.2.2 Attenzione
 - 5.2.3 Abilità visuo-costruttive e visuo-spaziali
 - 5.2.4 Memoria
 - 5.2.5 Linguaggio

- 5.2.6 Capacità di ragionamento logico
- 5.3 Somministrazione questionari affettivo-comportamentali
 - 5.3.1 Ansia
 - 5.3.2 Depressione
 - 5.3.3 Disturbi del sonno
- 6. Analisi statistica
- 7. Risultati
 - 7.1 Caratteristiche cliniche
 - 7.1.1 Caratteristiche cliniche SHE e Parasonnie NREM
 - 7.1.2 Caratteristiche demografiche SHE in trattamento farmacologico
 - 7.2 Dati valutazione video-polisonnografica
 - 7.3 Caratteristiche del cronotipo
 - 7.3.1 Cronotipo SHE
 - 7.3.2 Cronotipo SHE in trattamento farmacologico
 - 7.3.3 Cronotipo Parasonnie NREM
 - 7.4 Funzionamento cognitivo in pazienti con SHE e Parasonnie NREM
 - 7.4.1 Ruolo dell'ansia di stato sulla performance cognitiva
 - 7.4.2 Sonnolenza diurna
 - 7.4.3 Percezione della qualità di sonno e comorbidità con altri disturbi
 - 7.4.4 Impatto della qualità del sonno sul funzionamento cognitivo
 - 7.4.5 Valutazione affettivo-comportamentale
 - 7.5 Ruolo della terapia farmacologica in pazienti SHE
- 8. Discussione
- 9. Conclusioni

Bibliografia

Appendice

Ringraziamenti

*A te, nonna.
Continua a vivere al mio fianco.*

Premessa

Nell' ultimo decennio sono state numerose le pubblicazioni che hanno documentato l'essenziale contributo del sonno sulla capacità del cervello di elaborare nuove informazioni.

E' ormai noto che il sonno NREM abbia il massimo effetto benefico sul consolidamento delle informazioni apprese durante la veglia precedente: i ricordi appena codificati vengono riattivati durante il sonno successivo favorendo l'idea che tale riattivazione porti al rafforzamento e alla trasformazione della traccia mnestica. Inoltre, oltre a consolidare le informazioni acquisite in precedenza, facilita anche la codifica di nuovi ricordi durante la veglia successiva (Feld & Diekelmann, 2015).

Perciò, una buona architettura del sonno, in particolare della fase NREM, risulta essere fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento di diverse funzioni cognitive (Mahowald, Bornemann & Schenck, 2011).

Una frammentazione in questa specifica fase potrebbe essere responsabile delle riferite difficoltà cognitive (generalmente mnesiche ed attentive) in pazienti con Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE) (Drane et al., 2006; Menghi, Bisulli, Tinuper & Nobili, 2018).

In particolare, i pochi studi riportati sin ora dalla letteratura descrivono questa forma di epilessia come una patologia spesso associata alla comparsa di difficoltà cognitive e comportamentali, in quanto le strutture del lobo frontale svolgono un ruolo fondamentale nello strutturarsi della personalità del soggetto e dei suoi processi mentali superiori (O'Muircheartaigh, & Richardson, 2012; Drane et al., 2006).

La ricorrenza delle crisi notturne si verifica principalmente durante il sonno NREM e può essere molto elevata determinandone una significativa frammentazione che si traduce in una percezione di sonno non ristoratore, sonnolenza diurna e impatto negativo sulle funzioni cognitive, tra cui vigilanza, memoria episodica, percezione sensoriale e funzionamento esecutivo (Drane et al., 2006; Cascardo, Scarpa, Nobili, Lo Russo & Bottini, 2009; Wood et al., 2010; Licchetta et al., 2018; Menghi et al., 2018).

Questi dati, oltre che dalla letteratura, sono consolidati dalla pratica clinica, come abbiamo potuto osservare nei nostri pazienti durante le visite di routine.

Tuttavia, crescenti evidenze indicano che anche nei soggetti con Parasonnie del sonno NREM vi sia un'instabilità in questa fase, dovuta a un'anomala regolazione del sonno a onde lente e, sebbene in misura minore rispetto alla SHE, potrebbe essere responsabile dei sintomi diurni riferiti dai pazienti quali eccessiva sonnolenza diurna e alterazioni del tono dell'umore (Mahowald et al., 2011; Zadra, Pilon & Montplaisir, 2008).

In questo caso il funzionamento cognitivo, così come afferma la letteratura, appare generalmente conservato (Labelle et al., 2015), seppure i pazienti riferiscano difficoltà di concentrazione e diminuzione delle performance in compiti che richiedono un certo grado di attenzione.

Il nostro studio ha quindi come obiettivo primario quello di valutare il funzionamento cognitivo di pazienti con SHE e di verificare se i pazienti con Parasonnie NREM mostrino un effettivo deficit di alcune funzioni cognitive che possa rispecchiare le difficoltà percepite durante il giorno.

1. Introduzione

Il sonno è uno stato caratterizzato da una disconnessione reversibile dall'ambiente esterno, tipicamente accompagnata da immobilità, da cui il soggetto può essere richiamato con adeguati stimoli sensoriali.

Contrariamente all'apparenza, il sonno non è un fenomeno statico e passivo ma un processo attivo e dinamico durante il quale il cervello elabora le informazioni acquisite durante il giorno e si prepara per le esigenze successive.

Questo processo risulta essere essenziale per un corretto funzionamento cognitivo.

Tuttavia, nonostante il notevole interesse scientifico, il significato intrinseco della sua funzione rimane ancora sconosciuto (Placidi & Romigi, 2004).

Questo capitolo fornisce un'iniziale panoramica della fisiologia di base del sonno a cui segue un'analisi della micro e della macrostruttura.

Viene posto l'accento sulla fase NREM, sugli effetti benefici a livello cognitivo e sulle conseguenti implicazioni in specifici disturbi caratterizzati da instabilità del sonno a onde lente: la Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE) e le Parasomnie NREM.

1.1 Il Sonno come processo attivo: breve storia della biologia del sonno

Per molto tempo il sonno è stato considerato uno stato caratterizzato dall'assenza di veglia, come fosse semplicemente un fenomeno passivo (Lee & Abisheganaden, 2016).

Nel 1833 in *“La filosofia del sonno”*, il dottor Robert Macnish, medico di Glasgow, affermò che *“il sonno esiste in due stati: nel completo e incompleto”*. La sua ipotesi secondo cui il sonno incompleto fosse *“lo stato attivo di uno o più organi cerebrali mentre il resto è in riposo”* presentava una vaga somiglianza con il nostro attuale concetto di sonno REM (Rapid Eyes Movement).

Definiva tuttavia il *“sonno completo”* come *“caratterizzato da un torpore dei vari organi che compongono il cervello”* catalogandolo così in maniera errata come un fenomeno passivo (Macnish, 1834; Lee & Abisheganaden, 2016).

Questa idea fu sostenuta inizialmente da Kleitman (1929) e successivamente da Bremer (1935) i quali attribuirono l'inizio del sonno all'interruzione della stimolazione sensoriale.

I due Autori sostenevano che quest'ultima fosse necessaria per il mantenimento della veglia e, di conseguenza, la sua assenza fosse direttamente correlata all'addormentamento (Bremer, 1935; Bremer, 1970; Lee & Abisheganaden, 2016).

Nel 1949, Moruzzi e Magoun individuarono, a livello del tronco encefalico, un sistema particolarmente complesso deputato al mantenimento della veglia, denominato sostanza reticolare attivatrice ascendente (ARAS): dimostrando così che l'inizio del sonno non dipende tanto da una deafferentazione sensoriale, bensì da un'interruzione funzionale dell'ARAS (Moruzzi & Magoun, 1995; Lee & Abisheganaden, 2016).

Nonostante questa scoperta il sonno continuò ad essere percepito come un fenomeno passivo.

Uno dei primi studi che consente di identificare il sonno come un processo attivo ha avuto origine da Constantin von Economo, il quale, analizzando specifiche sezioni istologiche del cervello di pazienti con encefalite letargica, scoprì che la perdita di cellule nell'ipotalamo anteriore e nelle regioni preottiche era collegata all'insonnia profonda. Ipotizzò, perciò che l'inizio del sonno dipendesse dall'attivazione di queste regioni (von Economo, 1931; Lee & Abisheganaden, 2016).

Ma è grazie alle ricerche di Hess (1954), che si giunse a un superamento della visione passiva del sonno a favore della sua concezione come fenomeno attivo.

Attraverso degli esperimenti condotti sui gatti, infatti egli dimostrò che stimolazioni a bassa frequenza a livello del talamo mediale provocavano sonnolenza seguita da addormentamento, in maniera analoga a quanto osservato nei casi di sonno spontaneo.

Anche la scoperta dell'Elettroencefalogramma (EEG) nel 1928, metodica che consente la registrazione dell'attività elettrica cerebrale in modo non invasivo, permise di evidenziare ulteriormente il sonno come un processo attivo. (Berger, 1938; Gloor, 1994; Lee & Abisheganaden, 2016).

Nello specifico, Loomis, Harvey e Hobart (1935) dimostrarono che la comparsa "spontanea" di onde - "fusi", "onde a dente di sega" e "onde casuali" si verificava in determinate ore di sonno (Loomis, Harvey & Hobart, 1935a; Lee & Abisheganaden, 2016), descrivendo anche le posizioni e le transizioni delle onde man mano che il sonno progrediva (Loomis, Harvey & Hobart, 1935b; Lee

& Abisheganaden, 2016) e giungendo alla conclusione che vi fosse un "*passaggio continuo da uno stato di sonno all'altro*" (Loomis, Harvey & Hobart, 1937; Lee & Abisheganaden, 2016).

Infine, la scoperta della fase REM da parte di Aserinsky & Kleitman (1953) e la sua associazione con i sogni pose un'altra pietra miliare nella definizione del sonno come processo attivo.

Gli Autori analizzarono i risultati ottenuti da registrazioni di elettrooculogrammi (EOG) associate ad elettroencefalogramma (EEG) scoprendo che il sonno REM è collegato ad un pattern specifico di segnale EEG, ad un'attivazione del sistema nervoso autonomo e, probabilmente, al sogno. Conclusero così che lo stato di sonno REM fosse la manifestazione "*di un particolare livello di attività corticale che si riscontra normalmente durante il sonno*" (Aserinsky & Kleitman, 1953; Aserinsky & Kleitman, 1955; Lee & Abisheganaden, 2016).

Poco dopo Jouvet & Michael (1959) coniarono il termine di "*sonno paradossale*", corrispondente all'attuale concezione di sonno REM, facendo riferimento alla sua peculiare caratteristica di stato paradossale di attivazione corticale, associato alla specifica atonia muscolare che si verifica in questa fase (Jouvet & Michael, 1959).

E' opportuno sottolineare che, se si fosse trattato di un processo passivo, non sarebbe stata possibile la fase di attivazione che caratterizza il sonno REM.

Inoltre, durante il sonno, i neuroni attivi del nucleo ventrolaterale preottico causano l'inibizione dei neuroni attivanti la veglia localizzati a livello del nucleo tuberomammillare, del locus coeruleus e del nucleo del raphe dorsale; ed è proprio l'inibizione di tali neuroni che conferma ulteriormente il sonno come processo attivo (Serman & Clemente, 1962).

Il moderno profilo negli adulti è caratterizzato dal sonno Non-REM (NREM) a sua volta suddiviso in stadio 1, stadio 2, stadio 3 e sonno REM. Ogni stadio è caratterizzato da un insieme specifico di manifestazioni EEG, EOG ed elettromiografiche (EMG). Le transizioni tra queste fasi costituiscono un ciclo del sonno, come di seguito analizzato. (Berry et al., 2017).

1.2 Analisi macrostrutturale: le fasi del sonno

Il sonno viene distinto in sonno NREM e sonno REM (Rapid Eye Movements), che si alternano ciclicamente secondo uno schema ben strutturato. (Kandel, Schwartz & Jessell, 2014) (Figura 1).

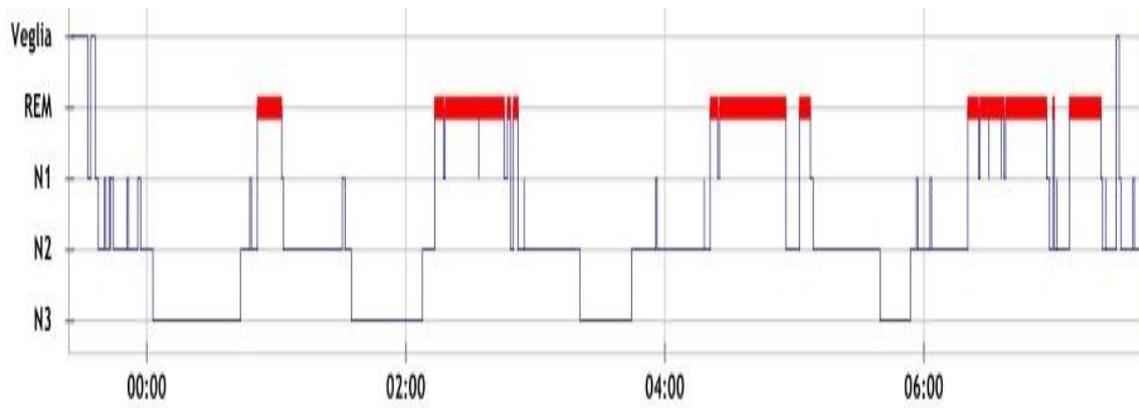


FIGURA 1 Ipnogramma raffigurante il susseguirsi ciclico delle fasi del sonno nel corso della notte.

1.2.1 Il sonno NREM

Nell'ambito del sonno NREM vengono riconosciuti tre differenti stadi, ognuno con delle caratteristiche peculiari e che rappresentano un continuum attraverso cui il sonno diventa sempre più profondo (Casagrande & De Gennaro, 1998).

➤ *Stadio 1 (N1):*

Corrisponde alla fase di transizione tra veglia e sonno.

Durante questo stadio l'EEG è caratterizzato da una diminuzione delle onde alfa, caratteristiche dello stato di veglia, e dalla comparsa di onde theta (4-7 Hz; 50-75 μ Volt).

Si osserva una diminuzione della frequenza cardiaca e respiratoria.

Inoltre, gli unici movimenti oculari registrati in questo stadio sono quelli lenti accompagnati da lieve decremento del tono muscolare e da sporadiche mioclonie.

Per poter siglare lo stadio 1 è necessaria l'assenza di complessi K e di fusi del sonno di durata maggiore o uguale a 0,5 secondi.

La sua durata è generalmente breve, con una variazione da 1 a 7 minuti. (Carskadon & Dement, 2005).

Nel passaggio da N1 a N2 si registrano i primi fusi del sonno (della durata inferiore a 0,5 secondi) che si presentano con una frequenza da 12 a 16 Hz, un progressivo aumento e una successiva graduale diminuzione dell'ampiezza (5-50 μ Volt) (Carskadon & Dement, 2005; Kandel et al., 2014; Gais, Mölle, Helms & Born 2002).

➤ *Stadio 2 (N2):*

Si registra un aumento del ritmo theta, la comparsa di fusi del sonno e dei complessi K.

Questi ultimi sono rappresentati da onde bi-trifasiche con un voltaggio superiore ai 75 μ Volt e, spesso, immediatamente seguiti da un fuso del sonno. Sia i fusi del sonno (di durata compresa tra 0,5 e 2.0 secondi) che i complessi K (di durata non inferiore a 0,5 secondi) dipendono da oscillazioni sincronizzate lente dell'attività neuronale e sinaptica a livello del talamo e della corteccia cerebrale. In questo stadio si osserva un'ulteriore riduzione della tonicità muscolare.

Permane la presenza di movimenti oculari lenti. Questo è lo stadio che dura maggiormente durante la notte (50-60% del tempo) (Kandel et al., 2014; Gais, Mölle, Helms & Born 2002).

➤ *Stadio 3 (N3):*

Si caratterizza per la comparsa all'EEG di onde lente di grande ampiezza, pari o maggiori a 75 μ Volt, con una frequenza compresa tra 0,5 e 4 Hz, dette onde delta. Queste onde segnalano un'ulteriore riduzione dello stato di vigilanza a livello cerebrale e un aumento della sincronizzazione dell'attività talamica e corticale (Kandel et al., 2014).

In questo stadio i fusi possono essere anche assenti, a differenza dei complessi K che sono sempre presenti. Le frequenze cardiaca e respiratoria diminuiscono ulteriormente così come il tono muscolare e la temperatura corporea (Kandel et al., 2014).

Lo stadio 3 è definito sonno a onde lente (SWS) e rappresenta la fase in cui il sonno si fa in assoluto più profondo: è, infatti, necessario uno stimolo di maggiore intensità rispetto agli altri stadi del sonno per risvegliare il soggetto (Kandel et al., 2014).

Generalmente, la progressione dallo stato di veglia all'inizio dello stadio 3 ha una durata di circa 30 minuti. Dopo ulteriori 30 minuti trascorsi nel sonno a onde lente, il soggetto attraversa in senso ascendente tutti e tre gli stadi. Tuttavia, invece di svegliarsi, l'individuo entra nella fase REM, la quale occupa circa il 25% di un intero periodo di sonno ed è caratterizzata dalla presenza di movimenti oculari rapidi (Kandel et al., 2014).

1.2.2 Il sonno REM

Con l'avanzare della notte, la durata del sonno NREM tende a diminuire mentre aumenta la durata del sonno REM, caratterizzato dalla mancanza quasi completa del tono muscolare dovuta all'inibizione dei motoneuroni spinali a opera delle vie discendenti.

Il sonno REM si caratterizza per un tracciato EEG desincronizzato, con frequenze miste e prevalenza di onde theta. Possono inoltre essere rilevate delle onde dette "a dente di sega", per via della loro forma triangolare, con una frequenza compresa tra 2 e 5 Hz e un'ampiezza di 20-100 μ Volt. (Aserinsky & Kleitman, 1953; Carskadon & Dement, 2005).

Tali onde caratteristiche si rilevano nelle regioni frontali e al vertice, tipicamente qualche istante prima o in contemporanea con i burst di movimenti oculari rapidi. Usualmente si registra anche un'attività alfa che presenta una frequenza più lenta rispetto a quella che caratterizza la veglia.

Sia i fusi del sonno che i complessi K sono assenti (Aserinsky & Kleitman, 1953; Carskadon & Dement, 2005).

Ciò che caratterizza la fase REM è la comparsa dei movimenti oculari rapidi (REMs) che si alternano a quelli lenti. Inoltre, le caratteristiche di scarica della maggior parte dei neuroni sono molto simili a quelle che si osservano durante la veglia, motivo per cui il sonno REM viene anche definito "sonno paradossale" (Aserinsky & Kleitman, 1953; Jouvet & Michael, 1959; Kandel et al., 2014).

Queste scariche intense generano nel tracciato EEG potenziali a punta ad elevato voltaggio, chiamati spikes ponto-genicolo-occipitali (PGO). Le scariche hanno origine dalla formazione reticolare del ponte e, attraverso il corpo genicolato laterale, si propagano alla corteccia occipitale.

In un soggetto sottoposto a improvvisi stimoli generanti uno stato di allerta, possono comparire delle onde simili agli spikes PGO e questo suggerisce che durante gli spikes PGO spontanei si attivi

lo stesso circuito nervoso implicato nella risposta di trasalimento. Gli spikes PGO sono inoltre correlati con i rapidi movimenti oculari tipici di questa fase (Kandel et al., 2014).

Nel sonno REM, a testimonianza di un'aumentata attività cerebrale complessiva, si osserva un incremento della temperatura e del metabolismo cerebrale che possono, talvolta, anche superare i valori registrati durante la veglia.

Vi è però una differenza fondamentale tra lo stato di veglia e il sonno REM: in questa fase vi è una completa scomparsa del tono di quasi tutti i muscoli scheletrici, tranne quelli implicati nei movimenti oculari, il muscolo stapedio e il diaframma (Kandel et al., 2014).

Si osserva inoltre un prevalere del sistema parasimpatico, testimoniato dalla miosi pupillare, e un'attenuazione dei sistemi omeostatici; il respiro diventa relativamente insensibile alle variazioni della CO₂ ematica e diminuiscono le risposte al caldo e al freddo, consentendo alla temperatura corporea di equilibrarsi con quella dell'ambiente (Aserinsky & Kleitman, 1953; Kandel et al., 2014).

All'interno del sonno REM possono essere individuate due componenti: tonica e fasica.

La componente tonica si caratterizza per un'attività EEG desincronizzata, ipotonia o atonia dei gruppi muscolari principali e depressione dei riflessi mono e polisinaptici.

La componente fasica, invece, è contrassegnata da scariche di movimenti rapidi oculari, contrazioni miocloniche dei muscoli facciali, linguali e degli arti, irregolarità della frequenza cardiaca e respiratoria con variabilità della pressione arteriosa.

Tale componente è discontinua e si sovrappone a quella tonica. (Placidi & Romigi, 2004)

1.2.3 Sonno NREM e REM: aspetti peculiari

Son stati individuati aspetti peculiari che distinguono le due fasi del sonno.

Uno di questi è rappresentato dalle diverse caratteristiche dei sogni.

I sogni della fase NREM hanno infatti una durata più breve e potrebbero essere rappresentati come immagini in bianco e nero e poco definite, diversamente da quelli della fase REM che hanno una maggiore durata, sono più vividi, di natura prevalentemente visiva e ben caratterizzabili dal punto di vista emozionale (Dement & Kleitman, 1957; Kandel et al., 2014).

Un'altra differenza è rappresentata dalla diversa condizione in cui si trova l'individuo al risveglio da queste due fasi, emersa dallo studio condotto da Broughton (1968).

Egli confrontò le caratteristiche dei potenziali evocati visivi (PEV) al risveglio dal sonno REM e da quello a onde lente (SWS).

Il PEV ottenuto due minuti dopo il risveglio da SWS era molto più simile a quello ottenuto durante il sonno a onde lente che non a quello in veglia, pur in presenza di un tracciato EEG tipico della veglia. Viceversa, il PEV ottenuto al risveglio dal sonno REM risultava in gran parte sovrapponibile a quello della veglia, in assenza di confusione mentale.

Il risveglio dal SWS è infatti caratterizzato da uno stato confusionale e, secondo Broughton, questo potrebbe essere dovuto a una diminuzione della responsività cerebrale o a una sorta di "deafferentazione funzionale".

Lo stato confusionale tipico dei risvegli da SWS si accompagna a un'alterata reattività cerebrale agli stimoli, in questo caso visivi, pur in presenza dell'attività a onde alfa tipica della veglia. Secondo Broughton questa condizione sarebbe da attribuire o ad un prolungamento in veglia della tipica responsività del sonno NREM, oppure a un'inibizione temporanea delle vie visive (Broughton, 1968).

Altra caratteristica distintiva riguarda la durata delle due fasi.

Nell'uomo, un singolo ciclo ha una durata di circa 90-110 minuti, durante la notte i cicli si ripetono generalmente dalle quattro alle sei volte.

La prima fase REM dura circa 5-10 minuti, mentre le successive hanno una durata che va ad aumentare, da un minimo di 20 a più di 40 minuti, contrariamente agli stadi del sonno NREM che mostrano una durata decrescente con il passare della notte. (Aserinsky & Kleitman, 1953, Dement & Kleitman, 1957; Kandel et al., 2014).

Infine, le due fasi differiscono per i meccanismi cerebrali coinvolti.

Il sonno NREM è controllato dal prosencefalo basale, dall'area che circonda il nucleo del tratto solitario e dai nuclei dorsali del rafe, costituiti da cellule serotoninergiche.

Il sonno REM, invece, è controllato da una serie di neuroni e trasmettitori con ruoli antagonisti: le cellule implicate nella disattivazione del sonno REM, chiamati cellule REM-off, sono situate a livello dei nuclei dorsali del rafe (serotoninergiche) e del locus coeruleus (noradrenergiche).

Le cellule implicate nell'attivazione del sonno REM (cellule REM-on) sono invece situate nei nuclei gigantocellulari del tegmento ponto-mesencefalico e sono di tipo colinergico (Rusak & Zucker, 1979).

1.3 Analisi microstrutturale: la qualità del sonno

Come precedentemente sottolineato, il sonno è un processo dinamico e risente di numerosi stimoli, sia interni che esterni. Tali influenze possono modificarne la stabilità e vanno a determinare gli *arousals* (o micro risvegli).

Tuttavia, questi non vengono messi in evidenza dall'analisi macrostrutturale, che risulta pertanto inadeguata per la definizione in termini qualitativi del sonno, ma dai parametri microstrutturali che ne descrivono meglio la qualità (Parrino, Boselli, Spaggiari, Smerieri & Terzano, 1998; Parrino, Halasz, Tassinari & Terzano, 2006).

In questo modo è possibile studiare in maniera più approfondita la qualità del sonno NREM.

1.3.1 Il Cyclic Alternating Pattern (CAP)

Nella fase NREM è stato individuato un particolare tipo di tracciato, il Cycling Alternating Pattern (CAP), costituito da due fasi che si alternano: la fase A e la fase B (Parrino, Boselli, Spaggiari, Smerieri & Terzano, 1998; Parrino, Halasz, Tassinari & Terzano, 2006).

- La fase A (o fase di attivazione) è caratterizzata da un sonno che diventa più superficiale con presenza di onde al vertice, complessi K, intrusione di attività alfa e scariche delta;
- La fase B (o fase stazionaria) durante la quale l'attività EEG propria di questa fase viene ripristinata.

La fase A del CAP ha il potere di attivare diverse manifestazioni, tra cui le parasonnie, al contrario della fase B che svolge funzioni di inibizione.

I cicli CAP (fase A + fase B) si alternano in maniera più o meno regolare a cicli non-CAP.

Il tracciato CAP si evidenzia in particolar modo nelle fasi di transizione, al passaggio tra uno stadio e il successivo e, sottoponendo il soggetto ad adeguati stimoli capaci di rendere il sonno più superficiale, può essere indotto in laboratorio.

La percentuale di CAP rispetto al sonno NREM, definita *CAP rate* viene utilizzata come indicatore della qualità del sonno: maggiore è questo valore, peggiore è la qualità del sonno (Parrino, Boselli, Spaggiari, Smerieri & Terzano, 1998; Parrino, Halasz, Tassinari & Terzano, 2006).

1.4 Sonno e funzioni cognitive

Comprendere le funzioni del sonno è da sempre stato uno degli obiettivi di numerosi scienziati.

Ogni specie animale sulla Terra ha bisogno di dormire, dalla drosophila all'essere umano.

Se facciamo riferimento soprattutto al mondo animale appare evidente che l'addormentamento possa rappresentare un rischio in talune circostanze, come, ad esempio, nel momento in cui si presenti l'attacco da parte di un predatore.

Nonostante ciò, in nessuna specie animale, nemmeno nella più indifesa, l'evoluzione ha avuto come risultato la scomparsa del sonno.

Se pensiamo all'Uomo, invece, vi è sicuramente un costo nel non impiegare il tempo in compiti apparentemente più produttivi, suggerendo che la disconnessione cerebrale dall'ambiente esterno che si verifica durante il sonno sia necessaria per alcune importanti funzioni (Tononi & Cirelli, 2006; Tononi & Cirelli, 2014).

1.4.1 Teoria dell'omeostasi sinaptica

Esistono diverse ipotesi che tentano di spiegare perché il sonno sia necessario e un grande contributo arriva da due ricercatori Italiani, Giulio Tononi e Chiara Cirelli, i quali sostengono che si tratti di una sorta di compromesso evolutivo, il prezzo che siamo tenuti a pagare per avere cervelli che possiamo definire plastici.

Alla base di questo concetto vi è l'ipotesi dell'omeostasi sinaptica (*SHY- Synaptic Homeostasis Hypothesis*), secondo la quale la funzione fondamentale del sonno sarebbe quella di riportare la rete sinaptica a una condizione di omeostasi, messa alla prova da diversi compiti durante la veglia (Tononi & Cirelli, 2006; Tononi & Cirelli, 2014).

Nell'arco della giornata, infatti, riceviamo innumerevoli stimoli dall'ambiente e le connessioni sinaptiche di tutto il nostro cervello sono sottoposte a un rafforzamento.

In tal modo aumentano le richieste energetiche cellulari, diminuiscono i rapporti segnale-rumore e la capacità di apprendimento raggiunge un livello di saturazione.

Mentre dormiamo si verifica un ripristino dell'omeostasi cellulare e una ri-normalizzazione della rete sinaptica costituendo quello che viene definito *down-scaling sinaptico* (Tononi & Cirelli, 2006; Tononi & Cirelli, 2014).

Questa attività porta ad un miglioramento della disponibilità energetica e ad una riduzione dello stress cellulare, consentendo una migliore capacità di acquisire nuove informazioni, consolidarle e integrarle.

La fase del sonno che maggiormente contribuirebbe alla ri-normalizzazione delle sinapsi è quella NREM (Tononi & Cirelli, 2006; Tononi & Cirelli, 2014).

Ciò che si verifica è un loop per il quale l'aumento delle forze sinaptiche, a seguito dell'apprendimento durante la veglia, porta a un incremento del sonno a onde lente che, a sua volta, porta a un decremento della forza sinaptica (Olcese, 2010).

Questo processo si rende necessario per consentire un continuo apprendimento, evitando il raggiungimento della saturazione.

Il sonno, infatti, mostra effetti positivi in diversi processi legati alla memoria, dall'acquisizione, al consolidamento, alla selezione delle informazioni essenziali e alla loro integrazione sino all'eliminazione delle informazioni poco utili (Tononi & Cirelli, 2006; Olcese, 2010; Tononi & Cirelli, 2014).

A prova dell'impatto del sonno NREM sul funzionamento cognitivo, nel 2013 un'interessante studio condotto da Antonenko ha mostrato che, potenziando l'attività del sonno a onde lente attraverso stimolazione transcranica, si assisteva ad un successivo miglioramento della capacità di codifica delle immagini e di memorizzazione di liste di parole. (Antonenko, Diekelmann, Olsen, Born & Mölle, 2013).

Oltre all'acquisizione, però, il sonno è implicato anche nel consolidamento della memoria e nella capacità di integrare nuove informazioni con quelle vecchie.

Il nuovo materiale viene ricordato in misura maggiore se si adatta a schemi appresi precedentemente (Tononi & Cirelli, 2006; Tononi & Cirelli, 2014).

Negli studi condotti da Nere e collaboratori nel 2012 si è osservato che, l'integrazione della memoria, può essere ottenuta grazie al downscaling sinaptico in cui i vecchi e i nuovi ricordi che si adattano bene vengono più volte co-attivati durante il sonno e risultano quindi protetti da questo meccanismo. Viceversa, i nuovi ricordi che meno si adattano alle precedenti conoscenze sono meno richiamati durante il sonno e vengono selezionati in modo competitivo, giungendo anche all'eliminazione di "dettagli inutili" appresi.

Ciò permette un potenziamento della stabilità delle conoscenze ritenute più importanti (Nere, Olcese, Balduzzi & Tononi, 2012).

Anche questo fondamentale processo selettivo si verifica in larga misura durante il sonno NREM e libera, in tal modo, prezioso spazio per l'apprendimento di nuove informazioni (Diekelmann e Born, 2010; Rasch & Born, 2013).

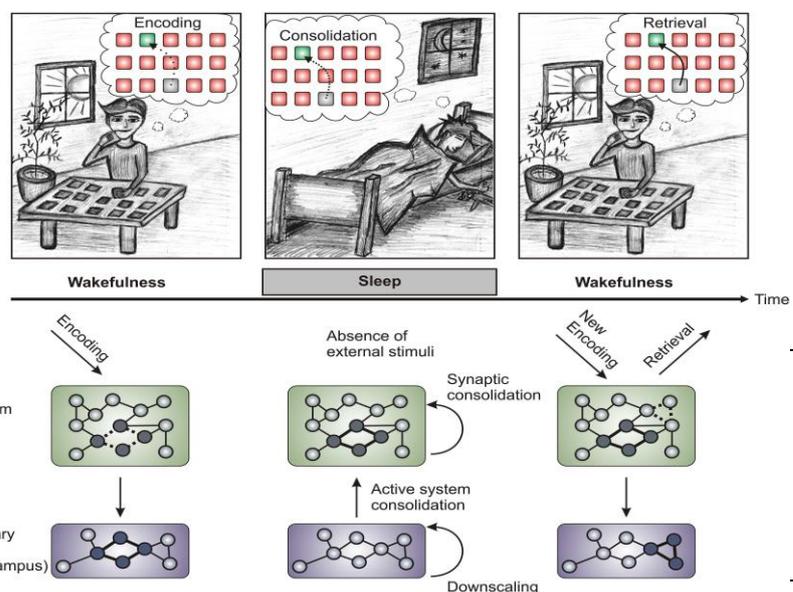
1.4.2 I benefici del sonno sulla capacità di acquisire nuove informazioni, consolidarle e integrarle: ruolo della fase NREM

Come precedentemente sottolineato, il sonno, in particolare quello NREM, è in grado di rafforzare, trasformare e ridistribuire le informazioni codificate durante la veglia (Figura 2; Feld & Diekelmann, 2015; Diekelmann e Born, 2010; Rasch & Born, 2013).

La codifica è definita come il processo di assorbimento delle informazioni durante l'apprendimento (in questo caso delle posizioni delle coppie di carte in un gioco di concentrazione, Figura 2) ed è più efficace durante la veglia, mentre il recupero è definito come il processo di richiamo del contenuto memorizzato in un momento successivo (Feld & Diekelmann, 2015; Winocur, Moscovitch & Bontempi, 2010; Battaglia, Benchenane, Sirota, Pennartz & Wiener, 2011).

Le informazioni vengono assorbite dagli organi di senso e fluiscono verso l'ippocampo, attraverso le corteccie associative, formando una traccia veloce per la ritenzione temporanea (Figura 2).

Durante il sonno ad onde lente, le tracce nell'ippocampo vengono riattivate, portando alla loro integrazione nel deposito a lungo termine della corteccia dove vengono rafforzate attraverso il



consolidamento sinaptico (Feld & Diekelmann, 2015; Winocur, Moscovitch & Bontempi, 2010; Battaglia, Benchenane, Sirota, Pennartz & Wiener, 2011) (Figura 2).

I segni di riattivazione sono stati individuati nell'uomo usando tecniche di neuroimaging come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Feld & Diekelmann, 2015; Maquet, Schwartz, Passingham & Frith, 2003; Peigneux et al., 2004).

In questi studi i partecipanti hanno appreso compiti che attivavano specifiche regioni del cervello; schemi di attivazione simili sono stati ri-espresi durante il sonno successivo (Feld & Diekelmann, 2015; Maquet et al., 2002; Peigneux et al., 2004).

Questa sincronizzazione fa sì che le informazioni riattivate raggiungano la corteccia insieme agli spindles del sonno (oscillazioni di 10-15Hz), (Feld & Diekelmann, 2015; Mölle, Marshall, Gais & Born, 2004).

L'effetto del miglioramento della plasticità degli spindles nella corteccia facilita l'integrazione dei nuovi ricordi nel magazzino a lungo termine a beneficio del richiamo di questi in un secondo momento.

Queste oscillazioni e le relative riattivazioni dipendono in parte dalla specifica costellazione di ormoni e neurotrasmettitori durante il sonno, come il basso tono colinergico durante l'attività a onde lente del sonno NREM, che consente alle informazioni di fluire dall'ippocampo alla neocorteccia, permettendone, a loro volta, il consolidamento attraverso la riattivazione (Feld & Diekelmann, 2015; Hasselmo, 1999; Hasselmo 2006; Gais & Born, 2004; Gais, Lucas & Born, 2006; Diekelmann & Born, 2010).

Tuttavia, sebbene un numero considerevole di scoperte suggerisca che il sonno NREM svolga un ruolo fondamentale per il normale funzionamento cognitivo, la ricerca è ancora agli inizi.

1.4.3 Deprivazione di sonno e funzionamento cognitivo

Data l'importanza di una buona qualità del sonno, in particolare del sonno NREM, sulle funzioni cognitive, appare evidente che una sua deprivazione possa comportare la compromissione di alcune capacità.

Un'abilità cognitiva particolarmente suscettibile alla perdita di sonno è l'attenzione, necessaria per il raggiungimento di un obiettivo. Alcuni studi hanno messo in evidenza decrementi delle performance nell'esecuzione di compiti attentivi proporzionali alla deprivazione di sonno,

evidenziando un'instabilità nel mantenere l'attenzione che inizialmente appare sostenuta, poi viene persa, ristabilita e nuovamente persa (Durmer & Dinges, 2005; Van Dongen, Maislin, Mullington & Dinges, 2003).

La risonanza magnetica funzionale eseguita durante l'esecuzione di compiti attentivi in soggetti precedentemente sottoposti a privazione di sonno, ha messo in evidenza una riduzione del segnale in determinate aree corticali, come la corteccia prefrontale dorsolaterale e il solco intraparietale, portando a una diminuzione della connettività tra queste regioni e l'area visiva della corteccia extrastriata, implicata nell'attenzione visuo-spaziale.

Le conseguenze di queste modificazioni si riflettono nella difficoltà di prestare attenzione a uno specifico stimolo ignorando quelli distraenti (Tomasi et al., 2009, Chee, Tan, Parimal & Zagorodnov, 2010).

È stata messa in evidenza anche una compromissione della memoria di lavoro, termine con cui si indica l'abilità di coordinare processi sia di mantenimento che di elaborazione delle informazioni (Baddley & Logie, 1999).

Inoltre, è stato dimostrato che anche il sistema della ricompensa mostra modificazioni in seguito a privazione, portando ad alterazioni comportamentali quali tendenze a correre più facilmente un rischio, ricercare nuove esperienze, essere maggiormente impulsivi (Venkatraman, Chuah, Huettel & Chee, 2007).

Pertanto, la perdita di sonno riduce la sintesi delle proteine associate alla neuroplasticità e compromette la neurogenesi a livello dell'ippocampo (Fernandes et al., 2015).

In particolare, un importante studio ha dimostrato come la privazione selettiva del sonno NREM, ottenuta attraverso stimolazione uditiva, comprometta le attività correlate all'apprendimento e alla codifica (Van Der Werf et al., 2009).

Perciò, una privazione di sonno potrebbe provocare una compromissione del funzionamento cognitivo, con particolare interessamento del sistema attentivo, esecutivo e mnemonico.

1.5 Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE): definizione e criteri diagnostici

La Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE), precedentemente chiamata epilessia notturna del lobo frontale (NFLE), è un'epilessia focale caratterizzata da postura tonica/distonica asimmetrica e/o convulsioni ipercinetiche complesse, che si verificano principalmente durante il sonno, influenzandone sia la macrostruttura che la microstruttura, con conseguente scarsa qualità del sonno, affaticamento diurno e sonnolenza.

I movimenti possono essere così gravi da provocare lesioni al paziente e/o al partner.

Le crisi si verificano principalmente durante il sonno NREM e raramente durante quello REM; occasionalmente possono verificarsi episodi in veglia (Licchetta et al., 2017; Tinuper & Bisulli, 2017).

La SHE soddisfa la definizione di malattia rara con una prevalenza minima stimata di 1,8/100.000 individui e rappresenta circa il 10% dei casi chirurgici resistenti ai farmaci (Tinuper & Bisulli, 2017).

Colpisce entrambi i sessi e l'insorgenza delle crisi può avvenire a qualsiasi età con un picco durante l'infanzia e l'adolescenza (Provini et al., 1999; Vignatelli et al., 2015).

Al fine di giungere alla diagnosi, sono stati identificati tre diversi livelli di certezza diagnostica:

- *Testimone (possibile)*, basato sull'osservazione delle principali caratteristiche cliniche da parte di un testimone, senza altre fonti di evidenza;
- *Video documentato (clinico)* che prevede una registrazione video di alta qualità di almeno uno ma preferibilmente due episodi stereotipati. Tale registrazione deve comprendere l'inizio, l'evoluzione e la fine delle crisi, mostrando una chiara visualizzazione degli interi eventi.

Tuttavia, non vengono documentati gli eventi motori minori, rendendo la diagnosi inaffidabile;

- *Documentato da Video-EEG (confermato)* che richiede la registrazione video-poligrafica di almeno uno ma preferibilmente due eventi stereotipati con crisi ictali documentate o anomalie epilettiformi interictali. In questo caso vengono utilizzati l' EEG 19 canali (Sistema Internazionale 10-20), l'elettrocardiogramma, l'oculogramma e l'elettromiogramma (Tinuper & Bisulli, 2017).

Il percorso che ha portato alla definizione di "Sleep-related Hypermotor Epilepsy" ha avuto origine intorno agli anni '80, ma solamente nel 2014 è stata definita come singola sindrome caratterizzata da caratteristiche cliniche specifiche (Tinuper et al., 2016).

1.5.1 Dall'epilessia notturna del lobo frontale (NFLE) alla Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE)

La NFLE venne descritta per la prima volta da Lugaresi e Cirignotta (1981) (Lugaresi & Cirignotta, 1981).

Inizialmente era considerata un disturbo motorio del sonno definito come distonia parossistica notturna (NPD) (Lugaresi, Cirignotta & Montagna, 1986). L'insolita semiologia delle crisi epilettiche, l'insorgenza durante il sonno e spesso un EEG e RM dell'encefalo non informativi, rendevano difficile distinguere gli attacchi NPD da altri eventi parossistici notturni non epilettici: le parasonnie.

L'origine epilettica a lungo dibattuta della condizione fu finalmente dimostrata nel 1990 e fu introdotto il termine NFLE (Tinuper et al., 1990).

Anche se molti aspetti delle parasonnie e degli NFLE sono stati chiariti negli ultimi due decenni, la diagnosi differenziale rimane una sfida per i medici.

Per affrontare le questioni controverse e definire i criteri diagnostici per la NFLE, nel 2014 si è tenuta una Conferenza di Consenso a Bologna (Tinuper et al., 2016).

Sono emersi importanti punti di accordo su:

- il rapporto delle crisi con il sonno e non con il modello circadiano di insorgenza;
- la possibile origine extrafrontale delle convulsioni ipermotorie, senza differenze sostanziali nella semiologia delle crisi;

Sulla scia del consenso, la sindrome è stata ribattezzata Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE) in base a tre problemi critici che ne giustificano il cambiamento (Tinuper et al., 2016):

- Il termine *notturno*, considerato fuorviante perché implica un modello cronobiologico di episodi convulsivi, mentre l'evidenza indica che l'insorgenza nel sonno è la caratteristica più importante rispetto alla veglia;
- Il termine *lobo frontale*, non sempre appropriato perché le crisi possono derivare anche da aree extrafrontali;
- Il termine *NFLE*, che non specificava la tipica semiologia clinica coinvolta, caratterizzata principalmente da Hypermotor Sleep.

La Conferenza di Consenso ha concluso che, sulla base delle attuali conoscenze, la SHE dovrebbe essere considerata una singola sindrome che si contraddistingue per le seguenti caratteristiche cliniche fondamentali (Tinuper et al., 2016):

- La diagnosi si basa principalmente sulla storia clinica;
- Le crisi sono brevi (<2 min) con pattern motorio stereotipato, insorgenza e fine improvvisi, claustrero caratteristico ma non obbligatorio;
- Il pattern motorio più comune è costituito da eventi “ipermotori” dove il termine “permotorio” fa riferimento sia a crisi con vigorose o bizzarre caratteristiche ipercinetiche (calci, pedalata, tentativi di presa e movimenti di oscillazione) sia a crisi con postura tonica o distonica asimmetrica (brusco movimento del tronco e degli arti superiori);
- La consapevolezza dell’episodio non esclude la diagnosi;
- Le crisi si verificano principalmente durante il sonno; occasionalmente possono verificarsi episodi in veglia.

La diagnosi non è esclusa da (Tinuper et al., 2016):

- disabilità intellettuale, caratteristiche neuropsichiatriche e disturbi del comportamento;
- assenza di chiari correlati EEG ictali e interictali, spesso dovuto al fatto che l'EEG ictale è oscurato da artefatti (a causa di movimenti violenti del paziente) e rende quindi i dati non informativi;
- origine extrafrontale in quanto le crisi provenienti da queste regioni hanno caratteristiche cliniche molto simili a quelli derivanti dalla zona frontale.

Infatti, la zona epilettogena potrebbe essere più frequentemente nel lobo temporale o nella corteccia insulare, ma anche nell'area parietale e opercolare (Nobili, Francione, Cardinale & Lo Russo, 2002; Rheims et al., 2008; Ryvlin et al., 2006; Gibbs et al., 2016).

Automatismi ipercineticici e comportamenti complessi sono comparsi quando la scarica ictale ha coinvolto strutture come le regioni cingolata, frontale e parietale, indipendentemente dalla sua origine (Rheims et al., 2008).

Perciò il "lobo frontale" può rappresentare un percorso finale comune per le crisi originate in altre regioni piuttosto che nella zona epilettogena rilevante (Rheims et al., 2008).

1.5.2 Eziologia e genetica

L'eziologia e le correlazioni anatomo-elettrocliniche sono sotto ulteriore chiarimento.

Le eziologie identificate possono includere displasia corticale focale, lesioni acquisite o genetiche (Oldani et al., 1998; Provini et al., 1999; Montagna, 1999; Tinuper & Bisulli, 2017).

Tuttavia, nella maggior parte dei casi, l'eziologia è sconosciuta.

La predisposizione genetica a presentare crisi soprattutto durante il sonno è un altro campo di ricerca interessante. A seguito della dimostrazione conclusiva della natura epilettica di NPD, venne descritta una grande famiglia australiana con NFLE ereditata in modo autosomico dominante, nominando la condizione epilessia del lobo frontale notturno autosomica dominante (ADNFLE). (Scheffer et al., 1994).

Il difetto genetico venne isolato dal gene *CHRNA4* che codifica per la subunità alfa4 del recettore neuronale nicotinico dell'acetilcolina (nAChR) (Steinlein et al., 1995).

Finora sono state descritte più di cento famiglie e sono state identificate mutazioni nei geni *CHRNA2* e *CHRNA2* che codificano per altre subunità (alfa2 e beta2) del nAChR (Marini & Guerrini, 2007; Tinuper et al., 1990).

Tuttavia, il fenotipo prodotto è generalmente indistinguibile (Tinuper et al., 1990).

Le analisi in vitro di nAChR hanno mostrato un'iperattivazione della via colinergica e una funzione GABAergica potenziata da parte di recettori mutanti associati ad ADNFLE, che possono essere alla base della disfunzione della rete neuronale responsabile di crisi epilettiche, suggerendo che le reti cortico-sottocorticali coinvolte nel meccanismo di arousal possono contribuire all'epilettogenesi di ADSHE (Marini & Guerrini, 2007; Picard et al., 2006).

Più recentemente, sono state scoperte ulteriori mutazioni genetiche in ADSHE a conferma dell'eterogeneità genetica del disturbo. Le mutazioni della subunità 1 del canale del potassio attivato dal sodio codificata da *KCNT1* sono state associate a una forma grave di ADSHE.

Questi soggetti presentava disabilità intellettiva, regressione, disturbi comportamentali e psichiatrici (depressione, psicosi, aggressività e disturbo della personalità) (Heron et al., 2012).

Tuttavia, la rarità di ADSHE e la differenza nei progetti di studio hanno ostacolato la definizione di una correlazione genotipo-fenotipo.

Pertanto, nessuna singola caratteristica può indicarne una forma particolare e non esiste alcuna correlazione tra effetti funzionali delle mutazioni e gravità della malattia per cui ADSHE e SHE condividono caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche simili, indipendentemente dall'origine genetica (Tinuper et al., 1990).

1.5.3 Implicazioni cognitive e comportamentali

A causa della frequenza delle crisi che può essere molto elevata, il 58% dei pazienti può lamentare discontinuità notturna e, di conseguenza, eccessiva inerzia al mattino, stanchezza diurna e sonnolenza che incidono negativamente sulla qualità di vita (Nobili et al., 2003; Peled & Lavie, 1986; Maccario & Lustman, 1990; Oldani, Zucconi, Castronovo & Ferini-Strambi, 1998; Schwalen & Jörg, 1998; Alanis-Guevara et al., 2005).

In uno studio caso-controllo in cui sono stati analizzati il verificarsi di sintomi correlati alla sonnolenza e la qualità soggettiva del sonno (esaminata utilizzando appositi questionari quali la scala della sonnolenza di Epworth e il questionario di Bologna) è emerso che pazienti con SHE lamentavano più "risvegli durante la notte" e "stanchezza al mattino" rispetto al gruppo di controllo (Vignatelli et al., 2006; Rinaldi et al., 2001).

Dai pochi studi in letteratura che hanno esplorato specificatamente il funzionamento cognitivo di pazienti con SHE è emerso che, quando presente, il disturbo cognitivo sembra influenzare principalmente funzioni esecutive e memoria (Cascardo et al., 2009; Wood et al., 2010; Licchetta et al., 2018).

Vengono riportate differenze significative rispetto ai controlli per quanto riguarda la fluenza fonemica, l'apprendimento di materiale visuo-spaziale, le capacità di pianificazione visuo-motoria, il controllo inibitorio e la working memory, mentre si evince un deficit significativo di fluenza semantica e di memoria episodica verbale (Cascardo et al., 2009).

Inoltre, un recente studio del 2018 riporta deficit nella fluenza fonemica, nel controllo inibitorio, nella working memory e nella memoria episodica verbale, sottolineando ulteriormente un coinvolgimento esecutivo e mnesico (Licchetta et al., 2018).

Le difficoltà esecutive possono essere spiegate dal ruolo svolto dalle strutture del lobo frontale sui processi mentali superiori (O'Muircheartaigh, & Richardson, 2012; Drane et al., 2006).

La scoperta del deficit di memoria può invece essere spiegata dall'effetto negativo diretto dell'attività epilettica interictale ed ictale (originata da regioni sia frontali che extrafrontali) e dalle alterazioni indotte dalla frammentazione del sonno NREM nei processi di consolidamento della traccia mnestica (Cascardo et al., 2009; Terzaghi et al., 2008).

Questi dati hanno rappresentato il punto di partenza del nostro lavoro.

1.5.4 Approcci terapeutici

La risposta alla terapia non è uno strumento diagnostico adeguato ma potrebbe rappresentare un elemento importante per stabilire la diagnosi finale quando video-EEG e VPSG non sono disponibili o non sono informativi.

Allo stato attuale, non sono stati studiati in modo esaustivo gli effetti di tutti i singoli farmaci anti-epilettici sul sonno.

Sulla base degli studi che hanno affrontato l'argomento, pare che i recettori mutati dei nAChR mostrano un aumento della sensibilità alla carbamazepina (CBZ) che si è dimostrata essere la terapia di prima scelta nella SHE, in quanto incrementa il tempo totale trascorso in sonno profondo e riduce i risvegli, senza portare ad una diminuzione significativa del sonno REM (De Paolis et al., 2013; Malow, 2007; Eriksson, 2011; Foldvary-Schaefer & Grigg-Damberger, 2006).

Tuttavia, sebbene sia efficace a basse dosi nella maggior parte dei pazienti, circa un terzo non risponde alla terapia e mantiene una frequenza convulsiva molto elevata (Berg, Testa & Levy, 2011; Kwan et al., 2010; Sillanpää & Schmidt, 2006).

L'oxcarbazepina ha dimostrato di essere efficace nell'arrestare le crisi in uno studio condotto su otto bambini con diagnosi di SHE, di età compresa tra 4 e 16 anni di età, alcuni dei quali erano refrattari ai farmaci antiepilettici precedenti (Berg, Testa & Levy, 2011; Kwan et al., 2010; Sillanpää & Schmidt, 2006).

La clearance della Lamotrigina (LTG) è influenzata dalla co-somministrazione di alcuni farmaci. Le esperienze avverse più frequentemente osservate ($\geq 5\%$) in associazione con LTG durante la

terapia aggiuntiva sono state: vertigini, atassia, sonnolenza, mal di testa, diplopia, visione offuscata, nausea, vomito e rash. Vertigini, diplopia, atassia e visione offuscata si sono verificati più comunemente nei pazienti che ricevono CBZ con LTG, rispetto ai pazienti che ricevono altri antiepilettici (Tinuper & Bisulli, 2017).

La LTG incrementa il sonno leggero il sonno REM e riduce il sonno a onde lente ma anche gli arousal; inoltre l'insonnia è segnalata nel 6% dei pazienti (Malow, 2007; Eriksson, 2011; Foldvary-Schaefer & Grigg-Damberger, 2006).

Ulteriori farmaci, quali valproato di sodio e Gabapentin, hanno mostrato rispettivamente un incremento del sonno lento e riduzione del sonno REM ed un incremento del sonno profondo e REM con riduzione degli arousal. Infine, il Levetiracetam sembra determinare una riduzione del sonno profondo ed un aumento di quello leggero (Malow, 2007; Eriksson, 2011; Foldvary-Schaefer & Grigg-Damberger, 2006).

Inoltre, e' stato dimostrato che il trattamento antiepilettico standard pur determinando parziale riduzione delle convulsioni notturne risulta meno efficace nel ridurre l'instabilità del sonno rispetto alla condizione di pre-trattamento (De Paolis et al., 2013).

A questo proposito, un recente studio ha dimostrato come il fenofibrato possa essere utilizzato come terapia aggiuntiva in soggetti ADSHE/SHE non responsivi ai tradizionali trattamenti antiepilettici. Uno dei meccanismi patogenetici chiave è un aumento della funzione dei recettori neuronali nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) perossisomico, che a sua volta è un fattore di trascrizione attivato dal ligando, che modula negativamente la funzione del nAChR contenente $\beta 2$.

Testando dapprima l'efficacia su topi transgenici e successivamente su 20 pazienti è emersa una significativa riduzione della frequenza delle crisi. È interessante notare che risultati positivi sono stati ottenuti con la somministrazione di fenofibrato sia nei pazienti con SHE mutati (CHRNA2 e 4) che non mutati (Puligheddu et al., 2017).

1.5.5 Effetti della terapia antiepilettica sul funzionamento cognitivo

Da molti anni gli effetti dei farmaci antiepilettici sul funzionamento cognitivo sono oggetto di intenso studio.

Già nel 1995, Aldenkamp e Vermeulen presero in considerazione oltre 90 studi effettuati nei 25 anni precedenti relativi agli effetti avversi degli antiepilettici sulle funzioni cognitive, senza però riuscire ad elaborare una risposta organica e completa al quesito.

Tuttavia, evidenziarono una serie di errori metodologici e di analisi che, secondo gli Autori, avevano limitato l'efficacia di tali ricerche (Aldenkamp & Vermeulen, 1995).

Un lavoro più recente di Eddy, Rickards e Cavanna (2011) ha ripreso l'argomento raccogliendo i dati di decine di studi ed analizzandone i risultati farmaco per farmaco, con un approccio più sistematico. Secondo questi Autori, le molecole più datate (ma tuttora largamente in uso, in virtù della loro provata efficacia) sono maggiormente gravate da effetti avversi sulla sfera cognitiva, rispetto ai farmaci di più recente sintesi (Eddy, Rickards & Cavanna, 2011).

Tra i farmaci più vecchi, sono soprattutto il fenobarbital e la fenitoina ad essere associati ad una peggiore performance, soprattutto per quanto riguarda le funzioni visuo-motorie, la velocità di elaborazione, l'attenzione e la memoria.

Il valproato di sodio, invece, sembra avere un impatto più limitato sulle abilità cognitive.

Pazienti in cura con gabapentin, vigabatrin, oxcarbazepina, zonisamide, tiagabina non hanno mostrato differenze significative rispetto ai soggetti sani, mentre due molecole recenti (lamotrigina e levetiracetam) sono state addirittura associate a cambiamenti in positivo della performance cognitiva (Eddy et al., 2011).

Questi dati, naturalmente, sono ben lontani dal poter essere considerati definitivi.

Infatti la problematica è decisamente più complessa: il deficit cognitivo deve essere osservato come un processo multifattoriale, al quale concorrono numerose variabili (variabilità interindividuale, suscettibilità, età del paziente, terapie associate) e risulta difficilissimo isolare e valutare in maniera inoppugnabile il contributo del trattamento farmacologico.

Inoltre, se anche venisse confermato con certezza un impatto dei trattamenti farmacologici sul funzionamento cognitivo, bisogna considerare che, con tutta probabilità, sarebbe maggiore il

beneficio ottenuto con la soppressione delle crisi attraverso il farmaco del potenziale danno provocato dal farmaco stesso.

Ciò nell'ottica di bilanciare vantaggi e potenziali svantaggi per garantire il massimo beneficio al paziente (Eddy et al., 2011).

1.6 Parasonnie del sonno NREM: definizione e classificazione

La Terza edizione dell''*International Classification of Sleep Disorders (ICSD, 3th ed.)* definisce le parasonnie come “*eventi fisici o comportamentali spiacevoli e indesiderabili che si manifestano durante il sonno*” (Sateia, 2014).

Il termine parasonnia deriva dal prefisso greco “*para*”, che significa “*vicino a*” e dal sostantivo latino “*somnus*”, che significa sonno. (Kazaglis & Bornemann, 2016)

In questo tipo di disturbi, non si osserva un'alterazione dei meccanismi di regolazione circadiani del ciclo sonno-veglia, caratteristica che li differenzia dalle dissonnie.

Le parasonnie si manifestano attraverso comportamenti, movimenti, percezioni, emozioni e sogni anormali e vengono considerate disturbi clinici in quanto possono sfociare in una frammentazione del sonno e possono provocare lesioni, non solo a carico del paziente, ma anche del partner. Possono inoltre avere delle conseguenze negative per la salute psico-fisica e delle ripercussioni spiacevoli sul piano sociale. (Sateia, 2014).

La caratteristica predominante è rappresentata da un'attivazione del sistema nervoso autonomo e di quello motorio in momenti inopportuni, come il sonno, di cui il soggetto non ha coscienza e non serba alcun ricordo dopo il risveglio.

Possono verificarsi durante qualsiasi fase del sonno, NREM, REM e durante le fasi di transizione sonno-veglia.

La diagnosi delle parasonnie NREM è prettamente clinica, sebbene la registrazione polisunnografica possa risultare di grande aiuto nella definizione di una diagnosi più precisa e nell'esclusione di altri disturbi del sonno.

Tipicamente sono più frequenti nel bambino che nell'adulto, a eccezione del disturbo comportamentale del sonno REM, che è più comune negli adulti di sesso maschile con età superiore ai 50 anni. (Markov, Jaffe & Doghramji, 2006).

Attualmente le parasonnie vengono inquadrare come il risultato di uno stato di dissociazione (*State Dissociation Pradigm*). È possibile individuare diversi livelli di coscienza: quello legato alla veglia e quello legato al sonno.

Questi stati sono modulati da una moltitudine di stimoli esogeni ed endogeni, tra cui svolgono un ruolo preminente i sistemi aminergico e colinergico, come rivelato dai recenti progressi delle neuroscienze e dalle raffinate tecniche di neuroimaging. (Sateia, 2014; Kazaglis & Bornemann, 2016).

In condizioni fisiologiche, che includono una buona regolazione del ritmo circadiano, il processo di definizione dello stato di coscienza è mantenuto in modo stabile e prevedibile nell'arco delle 24 ore. Tuttavia, nel momento in cui vi è un'oscillazione del ciclo sonno-veglia, il soggetto potrebbe trovarsi in uno stato di coscienza non pienamente definito, che risulterebbe in un temporaneo stato di dissociazione. (Mahowald & Schenck, 1992).

Per questo, la veglia e le fasi del sonno NREM e REM, più che essere definiti come stati ben distinti e mutualmente esclusivi, vengono oggi considerati come un continuum dai limiti sfumati e possono coesistere in modo instabile. (Kazaglis & Bornemann, 2016).

Studi recenti hanno dimostrato che alcune parasonnie, in particolare quelle definite come disordini dell'arousal, tra cui il sonnambulismo, i terrori notturni e i risvegli confusionali sono il risultato di una commistione tra stato di veglia e sonno NREM.

Durante questi episodi le funzioni cognitive superiori risultano compromesse (Hobson, 2007; Sateia, 2014).

La corteccia prefrontale risulta infatti "off-line", mentre una certa capacità motoria è conservata. Sebbene non sia identificabile alcuna patologia neurologica sottostante, sono evidenziabili modificazioni dell'attività cerebrale durante il sonno NREM; come la contemporanea attivazione di alcune aree tra cui l'area motoria, la corteccia cingolata, l'insula, l'amigdala e le aree temporo-parietali che mostrano un'attività tipica della veglia, e la disattivazione di altre quali l'ippocampo e le aree associative corticali frontali, la cui attività risulta quella tipica del sonno. (Hobson, 2007; Sateia, 2014).

Sulla base della terza Classificazione Internazionale dei disturbi del sonno, le Parasonnie vengono suddivise in quattro gruppi principali:

1. Parasonnie correlate al sonno NREM
 - a. Disordini dell'arousal

- b. Risvegli confusionali
 - c. Sonnambulismo
 - d. Terrori notturni
 - e. Disturbo alimentare correlato al sonno
2. Parasonnie correlate al sonno REM
- a. Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD)
 - b. Paralisi notturne
 - c. Disturbo da incubi
3. Altre parasonnie
- a. Sindrome della testa che esplode
 - b. Allucinazioni correlate al sonno
 - c. Enuresi notturna
 - d. Parasonnia dovuta ad altra condizione medica
 - e. Parasonnia dovuta a uso di farmaci o sostanze
 - f. Parasonnia non specificata
4. Sintomi isolati e varianti normali
- a. Sonniloquio

In questo studio verranno trattate le parasonnie correlate al sonno NREM.

Il termine *Arousal* indica un evento fasico, ovvero un fenomeno transiente, di breve durata, che può presentarsi in qualunque fase del sonno e che rappresenta un indicatore importante del livello di attivazione dell'EEG durante lo stesso (Sateia, 2014).

I Disordini dell'Arousal consistono in comportamenti complessi che tipicamente vengono messi in atto durante i risvegli parziali dal sonno a onde lente (N3), motivo per cui sono più frequenti nel primo terzo della notte, periodo nel quale questa fase del sonno ha una durata maggiore.

Qualsiasi condizione che promuove la frammentazione sonno N3, tra cui il dolore, la sindrome delle gambe senza riposo, i movimenti periodici degli arti, la sindrome delle apnee notturne e altri disturbi respiratori correlati al sonno, aumenta il rischio di parasonnia, così come le situazioni che comportano una forte necessità di dormire (sleep drive) tra cui la deprivazione di sonno, e i comportamenti dovuti all'assunzione di alcol e sostanze stupefacenti (sateia, 2014).

Per quanto concerne la sindrome delle apnee notturne (OSAS), in particolare, questa può rappresentare un fattore precipitante per la manifestazione delle parasonnie e il suo trattamento, molto spesso, porta anche alla scomparsa degli episodi parasonnici (Sateia, 2014).

Anche diversi farmaci sono stati individuati come fattori scatenanti i Disordini dell'Arousal, tra cui gli agonisti dei recettori delle benzodiazepine e altri modulatori del recettore del GABA (acido γ -amminobutirrico), antidepressivi e altri agenti serotoninergici, antipsicotici come le fenotiazine, beta-bloccanti, il litio carbonato e gli agenti anticolinergici e antistaminici (Stallman, 2017).

Gli episodi sono caratterizzati da ricorrenza di risvegli incompleti dal sonno con risposta assente o inappropriata ai tentativi di reindirizzare la persona durante l'episodio.

Infatti il paziente, durante l'evento, mantiene generalmente gli occhi aperti e, non di rado, spalancati con sguardo vitreo (Sateia, 2014).

Risulta molto difficile svegliare il paziente da questa situazione e, quando ci si riesce, egli appare confuso e disorientato.

Non essendo pienamente consapevoli, i comportamenti sono spesso considerati di natura "automatica".

Nella maggior parte dei casi gli episodi hanno una breve durata, ma talvolta possono durare sino a 40 minuti ed essere accompagnati da sonniloquio e urla (Sateia, 2014).

E' presente una limitata (ad esempio ad una singola scena visiva) o assente attività cognitiva o immagine onirica.

Inoltre, i pazienti riferiscono una parziale o completa amnesia dell'episodio.

La maggior parte degli individui con disordini dell'arousal non presenta patologie di tipo neurologico o psichiatrico; solo raramente sono stati riportati casi di associazione tra i risvegli confusionali e lesioni cerebrali, a livello dell'ipotalamo posteriore, della formazione reticolare mesencefalica e della sostanza grigia periventricolare, aree deputate al controllo del risveglio (Sateia, 2014).

Per quanto concerne l'eziopatogenesi, è ormai chiaro che vi sia una base genetica sulla quale agiscono fattori ambientali.

In particolare, in uno studio del 2003 di Lecendreux, è stato identificato in una popolazione di pazienti con sonnambulismo il gene HLA DQB1 come fattore di suscettibilità genetica; mentre, in uno studio più recente pubblicato sul "*Journal of Clinical Sleep Medicine*", è stata dimostrata un'elevata prevalenza (pari al 41% rispetto al 24,2% della popolazione di controllo) del genotipo

HLA DQB1*05:01 in tutti i tipi di parasonnia del sonno NREM e non solo nel sonnambulismo, a dimostrazione di un background genetico comune (Lecendreux et al., 2003; Heidbreder et. al., 2016).

A livello cognitivo, i disturbi dell'arousal sono privi di funzioni cognitive superiori come attenzione, pianificazione, interazione sociale e ideazione (Sateia, 2014).

Accanto ai disordini dell'Arousal, anche i risvegli confusionali, il sonnambulismo, il terrore notturno e il disturbo alimentare correlato al sonno, oltre a soddisfare i criteri sopraelencati, presentano delle caratteristiche specifiche, come di seguito riportate (Sateia, 2014).

I risvegli confusionali sono caratterizzati da confusione mentale o comportamenti confusi: il paziente si siede, si guarda intorno visibilmente confuso e può emettere vocalizzazioni che si verificano quando il paziente è a letto; non appare terrorizzato e non deambula.

Generalmente non si osserva un'iperattività del sistema nervoso autonomo; infatti, durante l'episodio, tipicamente, non si registrano fenomeni come midriasi, tachicardia, tachipnea e diaforesi (Kazaglis & Cramer Bornemann, 2016; Sateia, 2014).

Anche in questo caso, la concomitante presenza di altri disturbi del sonno (come ipersonnia, narcolessia e sindrome delle apnee notturne) può rappresentare un fattore precipitante per il manifestarsi di tali parasonnie. (Kazaglis & Cramer Bornemann, 2016; Sateia, 2014).

Il Sonnambulismo si differenzia dai risvegli confusionali in quanto tali episodi si associano alla deambulazione e ad altri comportamenti complessi, incluse vocalizzazioni, manipolazione di oggetti domestici e persino guida di veicoli fuori dal letto (Kazaglis & Cramer Bornemann, 2016; Sateia, 2014).

Gli episodi di sonnambulismo iniziano con l'individuo che lascia immediatamente il letto disorientato nel tempo e nello spazio, con linguaggio lento, menzione gravemente ridotta e risposta schietta a domande o richieste. C'è spesso una predominanza della memoria anterograda e una compromissione della memoria retrograda (Kazaglis & Cramer Bornemann, 2016; Sateia, 2014).

Nonostante la percezione esterna ridotta a causa del blocco dell'input sensoriale, l'individuo può sembrare sveglio pur avendo una ridotta vigilanza e una ridotta risposta cognitiva. La deambulazione può interrompersi spontaneamente, talvolta in luoghi inadeguati, oppure l'individuo può tornare a letto, sdraiarsi e continuare a dormire, senza alcuna consapevolezza. (Kazaglis & Cramer Bornemann, 2016; Sateia, 2014).

I terrori notturni, denominati anche pavor nocturnus, sono caratterizzati da episodi di terrore improvviso che esordisce tipicamente con urla terrificanti (Sateia, 2014).

Generalmente il soggetto si siede nel letto, non risponde agli stimoli esterni, appare inconsolabile, emette grida terrificanti, piange in quanto prova un'intensa paura e, se svegliato, è confuso e disorientato. Si registrano segni di un'iperattività autonoma rappresentati da midriasi, tachicardia, tachipnea, diaforesi e aumento del tono muscolare (Sateia, 2014).

Nonostante le apparenze e, in contrasto con quanto si verifica nel disturbo da incubi, non vi è il richiamo a un sogno e molto spesso l'individuo non ricorda l'avvenimento al risveglio (Sateia, 2014).

Infine, il Disturbo alimentare correlato al sonno (SRED) è caratterizzato da episodi ricorrenti di alimentazione disfunzionale che si verificano dopo un risveglio dal sonno (Sateia, 2014).

E' presente almeno una delle seguenti condizioni in associazione agli episodi ricorrenti di alimentazione involontaria:

- consumo di particolari forme o combinazioni di cibi o sostanze tossiche (pizze surgelate, cibo per gatti, fondi di caffè, sigarette imburrate e ammoniaca), con conseguenze dannose per la salute (carie dentali e denti scheggiati, aumento del peso) e alterazioni metaboliche o precipitazione di condizioni preesistenti (diabete mellito, l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia);
- lesioni correlate al sonno o comportamenti potenzialmente dannosi che si verificano durante la ricerca o la preparazione del cibo;

Inoltre, è presente una perdita completa o parziale di consapevolezza durante l'episodio, con conseguente alterazione della memoria.

Questa parasonnia è complicata dall'insorgenza di disturbi depressivi scatenati dal fatto che il soggetto ha una totale perdita del controllo con conseguente senso di fallimento e, talvolta, mette in atto severe restrizioni caloriche nel tentativo di compensare l'eccessivo introito alimentare notturno. Anche la qualità del sonno viene compromessa con possibilità di insorgenza di insonnia ed eccessiva sonnolenza diurna dovuta a un sonno non ristoratore (Sateia, 2014).

Il disturbo del sonno più comunemente associato è il sonnambulismo e, anche se all'inizio l'alimentarsi rappresenta solo uno dei comportamenti messi in atto dal sonnambulo, con il passare del tempo, questo diviene il comportamento preponderante.

Proprio per questo motivo lo SRED viene spesso considerato come una sua variante; infatti, in molti casi, il paziente presenta una storia di sonnambulismo durante l'infanzia (Sateia, 2014)

Altri disturbi che possono essere strettamente associati allo SRED sono la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), la sindrome delle apnee notturne (OSAS), i disturbi del ritmo sonno-veglia e il disordine periodico del movimento degli arti (PLMD) (Sateia, 2014).

Inoltre, sebbene alla base del disturbo parrebbe essere presente un intreccio patologico tra alimentazione e sonno, è importante distinguere lo SRED da altre condizioni patologiche, in particolare la sindrome da alimentazione notturna (caratterizzata da un'eccessiva ingestione di cibo nel periodo tra la cena e il momento di andare a letto e durante un risveglio completo dal sonno) e dai disordini alimentari che si manifestano durante il giorno (presenza di comportamenti compensatori, quali il vomito auto-indotto e l'utilizzo di clisteri, lassativi e diuretici). Tuttavia, talvolta le due condizioni possono coesistere nello stesso soggetto (Sateia, 2014).

1.6.1 Implicazioni cognitive e comportamentali

Una buona architettura del sonno, e in particolare della fase NREM, risulta essere fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento di diverse funzioni cognitive (Mahowald, Bornemann & Schenck, 2011).

Tuttavia, crescenti evidenze indicano che nei soggetti parasonnie vi sia un'instabilità del sonno dovuta a un'anomala regolazione del sonno a onde lente, che potrebbe essere responsabile dei sintomi diurni riferiti dai pazienti, quali la eccessiva sonnolenza diurna e alterazioni del tono dell'umore (Zadra, et al., 2008).

Il funzionamento cognitivo, invece, appare preservato, come si evince da un interessante studio del 2015, condotto da Labelle, Dang-Vu, Petit, Desautels, Montplaisir & Zadra.

Gli Autori hanno confrontato un gruppo di 15 pazienti con sonnambulismo con un gruppo di altrettanti volontari sani ed è emerso che i sonnambuli, rispetto ai controlli, non presentano una compromissione ai test neurocognitivi (Continuous Performance Test e Stroop Test) durante la "veglia normale", ovvero non preceduta da privazione di sonno (Labelle et al., 2015).

Inoltre, dalla letteratura si evince che le parasonnie NREM, e in particolare il sonnambulismo, possono essere associate a sonnolenza diurna e disturbi comportamentali, soprattutto nei bambini. Tuttavia, più che il sonnambulismo di per sé, sarebbero altri disturbi del sonno comorbidi a causare

tali disagi durante il giorno, pertanto il trattamento di prima linea dovrebbe essere mirato alla risoluzione di tali disordini (Stallman, 2017).

Tuttavia, al momento attuale un'attenzione relativamente scarsa è stata posta nei confronti delle parasonnie NREM e soprattutto sulle conseguenze di tali episodi sul funzionamento diurno dell'individuo.

1.6.2 Approcci Terapeutici

Non esistono allo stato attuale numerosi studi riguardanti il trattamento delle parasonnie e, tra quelli pubblicati, la maggior parte è basata su case reports o piccoli gruppi di pazienti.

Tuttavia, le strategie di gestione standard delle parasonnie sono mirate a:

➤ controllo degli effetti predisponenti mediante la messa in atto di un piano di sicurezza:

è importante consigliare di rendere la camera da letto il più sicura possibile per ridurre al minimo il rischio di lesioni, dormire al piano terra, rimuovere qualsiasi ostacolo dalla camera e chiudere le porte e le finestre (Mason et al., 2007);

➤ controllo degli effetti predisponenti mediante la messa in atto delle regole di igiene del sonno: è fondamentale spiegare al paziente che la deprivazione di sonno rappresenta un importante fattore scatenante gli episodi e, pertanto, è necessario consigliare dei comportamenti che permettano al paziente di avere una migliore efficienza del sonno, quali ridurre l'assunzione di caffeina e il consumo di alcol, specialmente la sera (Pressman, 2007);

➤ controllo degli effetti precipitanti mediante la messa in atto di tecniche per il controllo degli episodi di risveglio confusionale come il risveglio anticipatori.

Tale tecnica consiste nel programmare i risvegli notturni per cui i genitori svegliano il bambino da 15 a 20 minuti prima dell'orario in cui solitamente si manifestano gli episodi, al fine di alterare lo stato di sonno ed evitare la comparsa dell'episodio. (Attarian, 2010);

➤ risoluzione delle comorbidità: le parasonnie si associano spesso ad altri disturbi del sonno, come la sindrome delle apnee notturne del sonno per cui il trattamento di questa condizione, in pazienti sonnambuli, attraverso l'utilizzo della CPAP (continuous positive airway pressure), dei dispositivi di avanzamento mandibolare o mediante interventi chirurgici di riduzione del tessuto delle vie aeree superiori, si è rivelato efficace nel ridurre tali episodi (Guilleminault et al., 2005).

Sono disponibili trattamenti farmacologici specifici, ma l'evidenza della loro efficacia varia a seconda del disturbo e, inoltre, non sempre si riscontrano dati concordanti. Inoltre, poiché la maggior parte dei pazienti è rappresentata da bambini, è necessario porre particolare attenzione ai possibili effetti collaterali (Galbiati, Rinaldi, Giora, Ferini-Strambi & Marelli, 2015).

Pertanto, la terapia farmacologica è consigliata nei casi in cui gli episodi rappresentino un serio problema per il paziente o i familiari.

In questo caso gli agenti farmacologici maggiormente prescritti sono:

- benzodiazepine a intermedia e lunga durata d'azione, come il clonazepam e gli antidepressivi come l'imipramina, la paroxetina e il trazodone.

Un grande problema è che tali farmaci possono esacerbare non solo le parasonnie NREM, ma anche alcune condizioni scatenanti, come la sindrome delle gambe senza riposo e i movimenti periodici degli arti aumentando la sonnolenza diurna (Kierlin & Littner, 2011);

- la melatonina, rivelatasi utile soprattutto nel trattamento dei terrori notturni e del sonnambulismo (Jan, Freeman, Wasdell & Bomben, 2004);

- il 5H-Triptofano, precursore utilizzato per la sintesi della serotonina e della melatonina.

Un recente studio del 2018 ha dimostrato la sua efficacia su un campione di bambini con Parasonnie NREM. In una significativa percentuale (84%) di bambini che hanno assunto la molecola si è potuto apprezzare un miglioramento delle manifestazioni correlate alla parasonnia come la soggettiva fatica diurna e i sintomi depressivi, rispetto a quelli che hanno scelto di non assumere il 5H-Triptofano. (Van Zyl, Chung, Shahid & Shapiro, 2018).

1.7 Sleep-related Hypermotor Epilepsy e Parasonnie NREM: il problema della diagnosi errata

La diagnosi differenziale tra SHE e parasonnie può essere difficile, anche per gli esperti di epilettologia e medicina del sonno, a causa di possibili somiglianze tra le due manifestazioni correlate al sonno e per la possibile coesistenza di questi disturbi nello stesso individuo (Provini et al., 1999; Tinuper & Bisulli, 2017).

Il problema di una diagnosi corretta è un fattore importante che può avere un impatto sul decorso clinico della malattia a causa di un trattamento e una gestione inappropriata.

Infatti, spesso alcuni comportamenti parasonnici possono essere violenti, imitando la SHE, per cui questi pazienti possono ricevere una diagnosi errata di epilessia e di conseguenza un trattamento antiepilettico cronico inappropriato, con un impatto importante sulla qualità della vita e delle relazioni sociali (Provini et al., 1999; Bisulli et al., 2010).

Viceversa, la diagnosi errata è frequente nei pazienti con SHE a causa dell'assenza di crisi convulsive tipiche e della presenza di schemi comportamentali simili a quelli osservati nelle parasonnie NREM almeno a livello anamnestico e può creare un'ulteriore sfida per la diagnosi differenziale (Provini et al., 1999; Bisulli et al., 2010).

Basti pensare alle sequenze motorie di pazienti con SHE che possono contenere caratteristiche "epiletiche" nette come la postura distonica e i movimenti coreici o balistici, ma di solito sono mescolate con comportamenti più "parasonnici" come il dondolio o il rotolamento ripetitivi, la deambulazione, vocalizzazioni e persino i modelli pseudoperiodici (Tinuper et al., 2007).

Inoltre l'EEG interictale e ictale non sempre sono informative e possono fallire nel rivelare eventuali risultati anomali in pazienti con SHE soprattutto quando le convulsioni provengono dalla corteccia profonda, inoltre le scariche epilettiformi interictali possono verificarsi anche in alcuni pazienti con parasonnie (Tinuper et al., 2007).

Ciò porta spesso a diagnosi errate, con eventi che vengono etichettati come parasonnie, privando i pazienti di una prognosi accurata e di un trattamento adeguato (Tinuper et al., 2007).

Infine, la risposta ai farmaci antiepilettici non è discriminatoria per la diagnosi di SHE (Williamson, Spencer, Spencer, Novelly & Mattson, 1985; Tinuper & Bisulli, 2017).

La distinzione dei due disordini di solito si basa sulla storia clinica (inogenza, familiarità, caratteristiche episodio notturno, disagio diurno) ma, ovviamente, è difficile differenziare i due disordini del sonno basandosi su questo in quanto una descrizione affidabile degli eventi motori, che si verificano durante la notte, è spesso difficile da raccogliere da un testimone o partner perché i pazienti potrebbero essere privi di osservatori o, se presenti, non completamente affidabili o svegli quando gli attacchi si verificano (Vignatelli et al., 2006; Tinuper et al., 2007; Derry, Harvey, Walker, Duncan & Berkovic, 2009).

Perciò, a seguito dell'accurata anamnesi segue l'indagine video-polisonnografica che rappresenta il test diagnostico considerato il gold-standard per giungere ad una diagnosi differenziale (Lieb,

Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

1.8 Indagine strumentale: la valutazione video-polisonnografica (VPSG)

Come precedentemente sottolineato, accanto ai criteri clinici è importante sottolineare l'importanza della videopolisonnografia (VPSG), il gold standard raccomandato (vale a dire con il 100% di sensibilità e il 100% di specificità) per la diagnosi di eventi parossistici notturni, in quanto ne rappresenta l'esame di maggior affidabilità (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

La VPSG deve essere eseguita sotto il controllo di personale medico e tecnico specializzato, rappresenta la metodica di riferimento per lo studio della maggior parte dei disturbi del sonno e, sebbene non sia inserita nelle linee guida per la diagnosi, risulta indispensabile per distinguere la Sleep-related Hypermotor Epilepsy dalle parasonnie del sonno NREM, senza tra l'altro dimenticare la possibile coesistenza di più disturbi nello stesso individuo. (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

Per quanto riguarda la SHE, è in grado di rilevare una modificazione dell'EEG nel corso dell'evento critico anche se in pochi casi mostra chiari elementi epilettici. Infatti, il tracciato EEG è spesso mascherato da artefatti muscolari o caratterizzato da una improvvisa transizione verso un'attività di veglia o un alleggerimento del sonno a onde lente, spesso preceduti da complessi K.

L'esordio delle crisi è costantemente accompagnato o preceduto da chiari segni poligrafici di attivazione autonoma: tachicardia, tachipnea, respiro irregolare che appaiono sincroni con l'inizio delle crisi o che le precedono di poco; tra i reperti polisonnografici della SHE è descritta, inoltre, una certa periodicità nel presentarsi degli eventi: crisi di diversa intensità si possono presentare nell'arco di tutta la notte con ricorrenza da 20 secondi a 2 minuti (Calandra et al., 2012; Parrino et al., 2012).

Per quanto riguarda le parasonnie NREM, recenti evidenze polisonnografiche hanno evidenziato come la ricorrenza dei fenomeni critici sia modulata dall'omeostasi del sonno NREM, decrescendo nel corso della notte parallelamente al declino della attività ad onde lente del sonno profondo.

Ciò determina una prevalenza di fenomeni critici nella prima parte della notte, con conseguente frammentazione macrostrutturale, aumento della veglia infrasonno e allungamento della latenza di sonno REM . (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

Le anomalie puntute intercritiche si associano spesso a fasi A del CAP e, oltre alle alterazioni macrostrutturali, il riscontro microstrutturale distintivo della patologia sembra essere una marcata instabilità del sonno NREM che modula la manifestazione di crisi di varia complessità quasi esclusivamente durante una sequenza CAP. I valori di CAP rate possono essere elevati anche nel caso in cui la macrostruttura appaia conservata o in assenza di episodi comiziali (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

Inoltre, la VPSG è in grado di individuare gli arousal del sonno ad onde lente accompagnate da comportamenti tipici di arousal confusionali.

Nel sonnambulismo invece, sebbene la "macrostruttura" del sonno sia generalmente preservata, la "microstruttura" del sonno può essere perturbata.

Analisi spettrali di potenza dell'attività delle onde lente nei sonnambuli adulti, hanno rivelato diverse forme di disregolazione del sonno ad onde lente, tra cui elevate quantità di frammentazione del sonno ad onde lente (in particolare durante il primo ciclo del sonno NREM-REM), un aumento significativo della potenza delta appena prima di un arousal e un aumento dell'attività delle onde lente in tutti i cicli di sonno NREM . (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

La VPSG può anche essere utile per escludere la diagnosi di RBD dimostrando una normale atonia muscolare nel sonno REM (supponendo che siano osservate quantità adeguate di sonno REM) e per identificare potenziali fattori scatenanti SHE e parasonnie NREM, come disturbi respiratori legati al sonno o movimenti periodici delle gambe attualmente presenti . (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

Tuttavia, l'indagine video-polisonnografica pur rappresentando il test diagnostico considerato il gold-standard per giungere ad una diagnosi differenziale può presentare alte difficoltà nel registrare un episodio significativo durante una singola notte in laboratorio e in certi casi anche dopo averlo registrato non sempre porta ad una diagnosi conclusiva. (Lieb, Joseph, Engel, Walker & Crandall, 1980; Bartolomei, Wendling & Chauvel, 2008; Proserpio et al., 2011).

2. LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

Prima di entrare nel merito della presente tesi, è opportuno descrivere nel dettaglio le modalità con cui vengono valutati i disturbi cognitivi, partendo dalle correlazioni ipotizzate tra le diverse funzioni cognitive esplorabili e le varie aree corticali.

Di seguito ne verranno riportate le caratteristiche principali e la descrizione delle aree funzionali, con riferimento soprattutto al lobo frontale (Grossi & Trojano, 2005; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

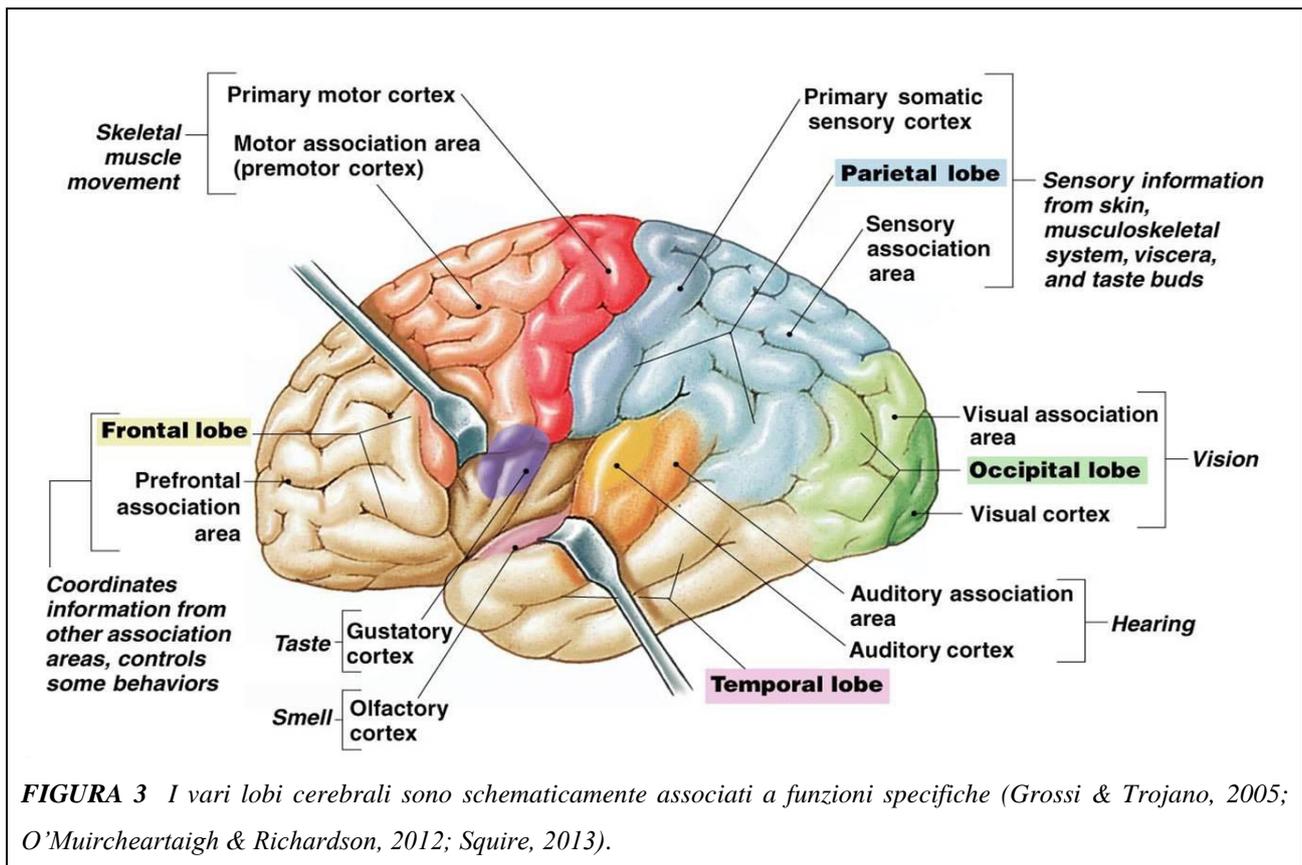
Inoltre, poiché nella SHE l'origine delle crisi può derivare anche da aree extrafrontali, verrà sottolineata la connessione reciproca tra corteccia prefrontale e numerosi circuiti cerebrali, sia corticali che sottocorticali, evidenziando il ruolo chiave delle funzioni esecutive nella elaborazione di risposte comportamentali adeguate agli stimoli ricevuti (O'Muirheartaigh & Richardson, 2012).

2.1 Cenni anatomici

La complessità dei processi cognitivi presuppone necessariamente la coordinazione di numerose funzioni cerebrali localizzate in diverse aree anatomiche (Grossi & Trojano, 2005; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

La superficie della corteccia cerebrale è suddivisa in 4 lobi cerebrali (figura 3):

- lobo frontale;
- lobo parietale;
- lobo temporale;
- lobo occipitale.



Un quinto lobo, detto lobo dell'insula, si localizza profondamente all'interno della scissura del Silvio, tra i lobi frontale e temporale (Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

I lobi sono a loro volta costituiti da una serie di aree funzionalmente distinte, ma strettamente interconnesse con altre zone dello stesso lobo e del resto dell'encefalo.

Queste zone funzionali sono state rappresentate grossolanamente nella mappa di Brodmann, una suddivisione su base citoarchitettonica della corteccia cerebrale in 47 aree a cui corrispondono determinate funzioni cerebrali (Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

L'attenzione degli studiosi di funzioni cognitive si è spesso concentrata soprattutto sul lobo frontale, il cui ruolo centrale è suggerito, in primis, dall'estensione (dal 24% al 30% dell'intera corteccia cerebrale nell'uomo) (Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

La superficie laterale del lobo frontale è suddivisa in motoria, premotoria e prefrontale; la superficie inferiore, orbitaria, include aree paralimbiche ed aree associative; la superficie mediale, infine, è composta a sua volta da una regione superiore che comprende la parte mesiale della corteccia motoria primaria, l'area supplementare motoria e il giro cingolato anteriore, e da una inferiore

costituita dalle parti mesiali del polo frontale, i giri paraolfattori e la circonvoluzione retta (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013). Nel contesto del lobo frontale, la corteccia prefrontale (PFC) sembra avere un ruolo centrale nella elaborazione dei segnali sensitivi provenienti dalle altre regioni cerebrali e nella pianificazione ed esecuzione di compiti (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

La corteccia prefrontale è la parte anteriore del lobo frontale del cervello (Figura 4). Situata davanti alla corteccia motoria primaria ed alla corteccia premotoria è costituita da un insieme di aree corticali

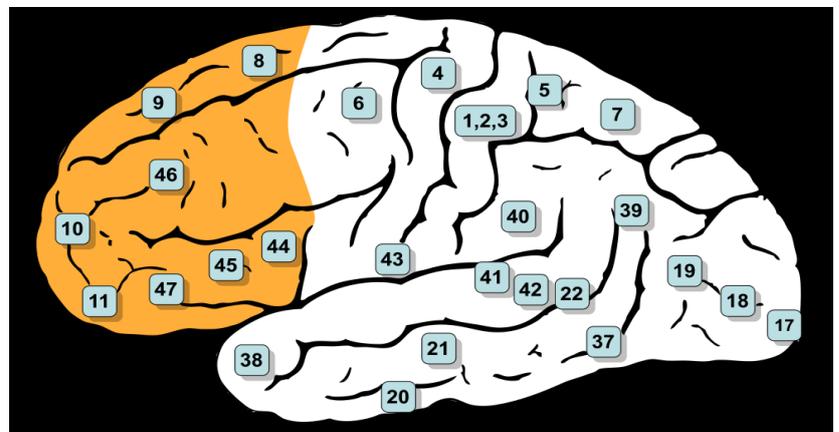


FIGURA 4 La corteccia prefrontale è evidenziata e sono indicate le diverse aree che la compongono, numerate secondo la Mappa di Brodmann (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

che differiscono per dimensioni, densità e distribuzione di neuroni e che presentano connessioni con un gran numero di aree cerebrali, come schematizzato in figura 5 (Grossi & Trojano, 2005;

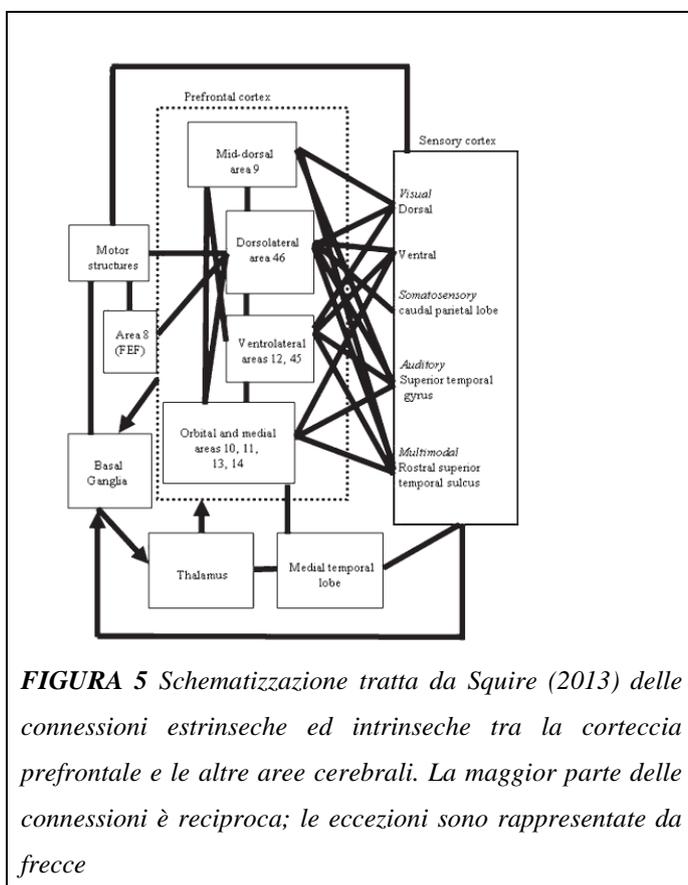


FIGURA 5 Schematizzazione tratta da Squire (2013) delle connessioni estrinseche ed intrinseche tra la corteccia prefrontale e le altre aree cerebrali. La maggior parte delle connessioni è reciproca; le eccezioni sono rappresentate da frecce

O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

La centralità della PFC in un tal numero di circuiti cerebrali, sia corticali che sottocorticali, ne evidenzia il ruolo chiave nella elaborazione di risposte comportamentali adeguate agli stimoli ricevuti (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

Per questo motivo, la PFC è tradizionalmente indicata come la sede delle funzioni esecutive e tale concetto si inserisce perfettamente nella relazione tra disturbi cognitivi e meccanismo epilettogeno

localizzato ai lobi frontali (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013). Tali connessioni mettono in comunicazione la PFC con il sistema sensoriale, con il sistema motorio, con diverse strutture sottocorticali (soprattutto talamo e nuclei della base) ed anche varie zone della stessa PFC tra loro (Grossi & Trojano, 2005; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013).

2.2 Analisi delle funzioni cognitive

La valutazione neuropsicologica consente di definire lo stato cognitivo di un individuo, specificarne le funzioni cognitive compromesse/ risparmiate e metterlo in relazione con le cause che l’hanno prodotto (Bianchi, 2013; Mondini, Mapelli, & Arcara, 2016).

Si basa:

- sull’analisi del comportamento in risposta ad alcuni specifici stimoli controllati (*performance*);
- su ciò che riferisce di se stesso (*self-report*);
- su ciò che altri riferiscono su di lui (*informant-based-report*).

L’oggetto d’indagine è la cognizione, lo stato cognitivo, cioè la capacità di elaborare le informazioni (Bianchi, 2013; Mondini, Mapelli, & Arcara, 2016).

Le funzioni cognitive sono i prodotti del cervello e ne riflettono la sua integrità funzionale.

Possono essere definite come delle entità astratte, dei costrutti teorici, che acquistano concretezza quando si manifestano nel comportamento che può essere misurato dall’esame neuropsicologico (Bianchi, 2013; Mondini, Mapelli, & Arcara, 2016).

Si tratta quindi un esame indiretto del funzionamento cerebrale e può essere, per comodità ed immediatezza di comprensione, suddiviso in aree funzionali o domini:

- Funzioni esecutive
- Attenzione;
- Abilità visuo-spaziali;
- Memoria;
- Linguaggio;
- Capacità di ragionamento logico.

Nei seguenti paragrafi verranno descritte sinteticamente tali aree funzionali.

2.2.1 Funzioni esecutive

L'espressione "funzioni esecutive" definisce l'insieme dei processi mentali necessari per l'elaborazione di schemi cognitivo-comportamentali in risposta a condizioni ambientali nuove ed impegnative (Owen, 1997; Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

Le funzioni esecutive consistono soprattutto nella flessibilità cognitiva e nella capacità di pianificare soluzioni quando ci si trova ad affrontare problemi cognitivi.

Comprendono la capacità di programmare, modificare e verificare un'azione volta al raggiungimento di un determinato scopo.

Tali funzioni conferiscono a un individuo l'abilità per pianificare un obiettivo senza dover memorizzare ogni volta tutte le fasi necessarie per raggiungerlo (Owen, 1997; Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

Le funzioni esecutive, quindi, rappresentano fondamentalmente il modo in cui una persona tende ad orientarsi ed a organizzarsi in situazioni complesse e conflittuali; esse presuppongono, infatti, l'attivazione di capacità diverse (Owen, 1997; Grossi & Trojano, 2005; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018):

- la capacità di pianificazione e valutazione delle strategie efficaci in relazione ad un fine specifico, connesse con le abilità di problem solving e la flessibilità cognitiva;
- il controllo inibitorio (capacità di inibire risposte automatiche) e i processi decisionali che supportano la selezione della risposta e la sua modificazione in rapporto al cambiamento delle contingenze ambientali;
- il controllo attenzionale, riferito alla capacità di inibire stimoli interferenti e di attivare l'informazione rilevante;
- la working memory (sistema di registrazione e processamento di informazioni temporanee, allo scopo di raggiungere un obiettivo);
- la fluenza verbale.

Tutte queste abilità sono coinvolte nell'apprendimento di nuove azioni, in azioni che implicano pianificazione e processi decisionali, che devono superare forti risposte automatiche ed in comportamenti nuovi che richiedono l'elaborazione di una nuova serie di azioni (Owen, 1997; Grossi & Trojano, 2005; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

Da quanto detto è facile comprendere come i disturbi a carico di tali funzioni superiori possano manifestarsi con un'ampia varietà di problematiche nella vita quotidiana del soggetto interessato.

Queste disfunzioni possono includere un comportamento sociale inappropriato, problemi nel prendere decisioni e nella capacità di giudizio, difficoltà nello sviluppare, seguire e modificare piani, difetti di organizzazione, carenza di attenzione, ed infine difficoltà in situazioni che coinvolgono vari aspetti della memoria (Owen, 1997; Grossi & Trojano, 2005; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

2.2.2 Attenzione

Il concetto di attenzione si riferisce ad un'ampia gamma di classi di processi che modulano la capacità degli individui di agire nel mondo esterno, attraverso il mantenimento di uno stato di attivazione, selezione delle informazioni sensoriali, controllo e monitoraggio di pensieri ed azioni (Van Zomeren & Brouwer, 1994; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

E' un'abilità cognitiva complessa e multicomponentiale caratterizzata da due componenti (Van Zomeren & Brouwer, 1994):

➤ Componenti intensive

- allerta: tempi di risposta alla comparsa di uno stimolo;
- attenzione sostenuta: capacità prestare attenzione a lungo nel tempo, mentre si eseguono compiti monotoni e ripetitivi.

➤ Componenti selettive

- attenzione selettiva: capacità di prestare attenzione ad uno stimolo specifico (target) inserito tra altri stimoli (distrattori) senza lasciarsi distrarre;

- attenzione divisa: capacità di ripartire la propria attenzione tra più stimoli riguardanti diversi modalità sensoriali (es. uditivo e visivo).

2.2.3 Le abilità visuo-spaziali

Le abilità visuo-spaziali sono un gruppo di processi che consentono la corretta interazione dell'individuo con il mondo circostante (O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

Esse consistono nella capacità di integrare le informazioni che provengono dallo spazio percettivo per sviluppare delle coordinate spaziali che permettano di organizzare e utilizzare il materiale proposto per svolgere adeguatamente un compito; sono infatti implicate in molti compiti pratici della vita quotidiana (O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

I deficit visuo-spaziali, di conseguenza, si possono definire come una stima errata dei rapporti spaziali tra oggetti diversi o tra i rapporti tra l'individuo e l'oggetto; non hanno una modalità omogenea di espressione ma si presentano come un complesso eterogeneo di difficoltà attinenti all'area non-verbale (O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018):

- difficoltà nel copiare un disegno e difficoltà di produzione grafo-motoria;
- difficoltà nell'organizzazione spaziale del foglio o nel mantenimento della linea nella scrittura;
- difficoltà di scansione e ricerca visiva.

2.2.4 Memoria

La memoria è la capacità di conservare traccia dell'esperienza passata e di rievocarla per poterla utilizzare nel presente e nel futuro (O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

L'intero processo di memoria è caratterizzato da tre fasi: codifica, immagazzinamento, richiamo.

- Codifica (*Encoding*) caratterizzata dalla ricezione, registrazione, elaborazione e combinazione delle informazioni ricevute;
- Immagazzinamento (*Storage*) caratterizzata dalla creazione di una registrazione permanente delle informazioni codificate;
- Richiamo (*Retrieval*) ovvero il recupero delle informazioni immagazzinate.

La memoria non è un processo unitario.

E' possibile distinguere diversi sistemi mnesici: quelli che consentono una ritenzione temporanea delle informazioni e quelli che, invece, consentono un ricordo più stabile nel tempo (O'Muirheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018) .

- Memoria sensoriale (Registri sensoriali): sono sistemi di memoria che ricevono i 'prodotti' dei processi sensoriali e percettivi prima che accedano alla MBT.

Esistono diversi tipi di memoria sensoriale:

- memoria iconica (componenti visive/immagini);
- memoria ecoica (componenti uditive/suoni);

In questi magazzini di memoria le tracce hanno durata approssimativamente di 200-500 millisecondi e le informazioni ritenute hanno caratteristiche fisiche molto aderenti allo stimolo.

- Memoria a breve termine (MBT) sistema di memoria che consente di ritenere quantità limitate di informazioni per un breve periodo di tempo (secondi);
- Memoria a lungo termine (MLT) sistema di memoria che consente di immagazzinare grandi quantità di informazioni per lunghi periodi di tempo (minuti, ore, giorni, anni);

Secondo il modello di memoria bi-componenziale di Atkinson & Shiffrin del 1971, l'informazione passa attraverso il sistema di MBT per accedere al sistema MLT; all'interno del sistema MBT operano una serie di processi di controllo (ripasso, codifica, decisione e strategie di richiamo). Pertanto il magazzino di MBT può essere considerato una memoria di lavoro (working memory) (Atkinson & Shiffrin, 1971).

Tuttavia, tale modello è stato progressivamente sostituito da modelli multicomponenziali delle funzioni mnesiche i quali prevedono che, sia il magazzino di memoria a breve termine (MBT) che

quello a lungo termine (MLT), siano scomponibili in più parti integranti: il sistema di MBT sarebbe frazionato in più componenti, tra cui una *componente fonologica* (ritenzione temporanea di informazioni verbali) e *componente visuo-spaziale* (ritenzione temporanea di configurazioni visuo-spaziali) (Tulving, 1986; Squire e Zola-Morgan, 1991; Squire, Knowlton & Musen, 1993, Vallar & Papagno, 2018).

Il termine memoria verbale viene utilizzato nella psicologia cognitiva per riferirsi alla memoria delle parole e di altre astrazioni riguardanti il linguaggio.

La memoria spaziale invece è responsabile della registrazione di informazioni sull'ambiente e del suo orientamento nello spazio (Tulving, 1986; Squire e Zola-Morgan, 1991; Squire, Knowlton & Musen, 1993, Vallar & Papagno, 2018).

Il sistema di MLT, come quello a breve termine, può essere suddiviso in sotto-componenti distinte (Tulving, 1986; Squire e Zola-Morgan, 1991; Squire, Knowlton & Musen, 1993):

- Memoria dichiarativa/esplicita contiene le informazioni comunicabili, che vengono richiamate consciamente;
- Memoria non-dichiarativa/implicita riguarda le informazioni relative a comportamenti automatici.

La memoria dichiarativa/esplicita può essere ulteriormente suddivisa in:

- Memoria episodica: sistema di memoria che contiene informazioni riguardanti fatti ed eventi e le loro relazioni spazio-temporali (ovvero, informazioni specifiche collegate ad un 'qui-luogo' ed un 'ora-momento');
- Memoria semantica: sistema mnesico che riguarda la conoscenza di parole, simboli, regole, formule (contiene informazioni di natura 'enciclopedica' dalla capitale della Grecia, alle formule algebriche, ecc.);
- La memoria autobiografica è un caso particolare di memoria episodica, che riguarda episodi realmente avvenuti al soggetto stesso.

La memoria non dichiarativa/implicita riguarda quelle informazioni acquisite a cui non si può accedere consapevolmente e che si manifestano in modo relativamente automatico.

Questo sistema di memoria riguarda un ambito molto vasto: dalle abilità percettive e motorie, a quelle cognitive e al linguaggio (es: esecuzioni di movimenti sofisticati andare in bicicletta o la

scrittura); i processi di apprendimento sono impliciti, non mediati dalla consapevolezza (memoria procedurale).

Tra le forme di apprendimento implicito ci sono: priming, condizionamento classico e apprendimento non associativo (abituazione) (Tulving, 1986; Squire e Zola-Morgan, 1991; Squire, Knowlton & Musen, 1993).

2.2.5 Linguaggio

Il linguaggio è la capacità di acquisire ed utilizzare un sistema di comunicazione complesso basato sulla parola; l'utilizzo di tale sistema consiste a sua volta nell'abilità di organizzare tra loro parole al fine di formare espressioni di senso compiuto.

Il test di fluency verbale prevede il recupero di parole dalla memoria semantica, in risposta ad uno stimolo che può essere una lettera suggerita dall'esaminatore o una categoria semantica.

Nel sistema semantico sono rappresentate le conoscenze concettuali, vale a dire le informazioni sul significato delle parole, che sono organizzate secondo categorie concettuali (animali, parti del corpo, paesi) (O'Muircheartaigh & Richardson, 2012; Squire, 2013; Vallar & Papagno, 2018).

Alcuni studi hanno evidenziato come in soggetti con lesioni del lobo frontale la fluency verbale fonemica sia compromessa, mentre quella semantica sia relativamente conservata (Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander & Stuss, 1998).

2.2.6 Capacità di ragionamento logico

Il ragionamento è un processo cognitivo complesso che, partendo da date premesse, porta ad una conclusione, facendo uso di procedimenti logici.

Il ragionamento dipende dalla capacità di formulare e manipolare le rappresentazioni mentali delle relazioni tra oggetti ed eventi (Waltz et al., 1999).

La cognizione umana dipende dall'integrazione di tali relazioni multiple (Waltz et al., 1999).

Il ragionamento logico si distingue in:

➤ **Ragionamento logico deduttivo:** procedimento logico che, da date premesse generiche, fa derivare una certa conclusione: legge universale → caso particolare;

➤ Ragionamento induttivo: procedimento logico che, partendo da una serie di dati (si inferisce che siano dati di una stessa legge) si arriva a formulare una regola: singoli casi → legge universale.

2.3 Analisi affettivo-comportamentale

Come sottolineato precedentemente, la valutazione neuropsicologica è un esame indiretto del funzionamento cerebrale.

Accanto alle funzioni cognitive anche le motivazioni, le emozioni e gli stati affettivi sono prodotti del cervello, quindi non è possibile considerare il funzionamento del sistema cognitivo senza includere ed integrare anche gli aspetti emozionali e sociali del comportamento che viene analizzato (Bianchi, 2013; Mondini, Mapelli, & Arcara, 2016).

Di seguito verranno descritte sinteticamente le aree valutate.

2.3.1 Ansia

Nel dettaglio, vengono valutate l'ansia di stato e l'ansia di tratto (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg & Jacobs, 1983):

➤ L'ansia di stato, ovvero una *“sensazione soggettiva, variabile e transitoria, di aumento dell'attività del sistema nervoso autonomo, di preoccupazione, tensione e di comportamenti relazionali di evitamento, relativa a una situazione-stimolo”* (nel nostro caso la somministrazione di test cognitivi) (Spielberger et al., 1983);

➤ L'ansia di tratto, ovvero una *“condizione più duratura e stabile che caratterizza il soggetto in modo costante, indipendentemente da una situazione particolare”* (Spielberger et al., 1983).

2.3.2 Depressione

Mediante test di screening idoneo, viene valutata la severità dei seguenti sintomi depressivi (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961):

- Tristezza;
- Pessimismo;
- insoddisfazione;
- senso di colpa;
- aspettativa di punizione;
- delusione verso sé stessi;
- autoaccusa;
- idee suicide o desideri autopunitivi;
- pianto;
- irritabilità;
- ritiro sociale;
- indecisione;
- svalutazione della propria immagine corporea;
- calo dell'efficienza lavorativa;
- disturbi del sonno;
- affaticabilità, calo dell'appetito;
- calo ponderale;
- preoccupazioni somatiche;
- calo della libido.
- senso di fallimento;

2.3.3 Disturbi del sonno

Vengono indagate le abitudini legate al sonno al fine di verificare l'eventuale comorbidità con altri disturbi, la percezione soggettiva di sonnolenza diurna e la qualità del sonno.

Nel dettaglio è stato valutato:

- Il cronotipo;
- La qualità del sonno;
- La sonnolenza diurna;
- Il rischio di apnea del sonno;
- La possibile presenza di disturbo comportamentale del sonno REM (RBD);
- La possibile presenza della sindrome delle gambe senza riposo.

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Come analizzato nei capitoli precedenti, gli studi presenti in letteratura sulle implicazioni cognitive e comportamentali occorrenti nella SHE e parasonnie NREM sono pochi e, spesso, con risultati discordanti tra loro.

Per tale motivo l'obiettivo principale è sicuramente quello di approfondire le conoscenze in questo campo e di far fronte alle sempre più frequenti difficoltà cognitive, generalmente mnesiche e attentive, riferite durante la visita specialistica, ampliando la batteria di test neuropsicologici per identificare con maggior precisione le aree funzionali maggiormente compromesse.

Lo studio nasce dal presupposto che una buona architettura del sonno, e in particolare della fase NREM, risulta essere fondamentale per lo sviluppo e il mantenimento di diverse funzioni cognitive (Mahowald et al., 2011).

Una frammentazione del sonno in questa specifica fase potrebbe avere ripercussioni sul funzionamento cognitivo e comportamentale (Mahowald et al., 2011).

Per quanto riguarda la SHE, nelle sezioni precedenti è stato evidenziato come la ricorrenza delle crisi, che si verifica principalmente durante il sonno NREM, possa essere molto elevata (Tinuper et al., 2016; Menghi et al., 2018).

Ciò può determinare una significativa frammentazione del sonno, con sonno non ristoratore e sonnolenza diurna, a cui spesso si associano difficoltà cognitive e impatto negativo sulla qualità della vita con conseguente alterazione del tono dell'umore (Menghi et al., 2018; Tinuper et al., 2016; Drane et al., 2006; Nobili et al., 2003; Peled & Lavie, 1986; Maccario & Lustman, 1990; Oldani, Zucconi, Castronovo & Ferini-Strambi, 1998; Schwalen & Jörg, 1998; Alanis-Guevara et al., 2005).

Tali pazienti riferiscono infatti di non riuscire più a evocare o a ricordare alcune parole, di non riuscire a rievocare il tempo e il luogo in cui un certo episodio è avvenuto (difficoltà mnesiche) o ancora faticano a lavorare su uno stesso compito per un periodo di tempo prolungato, non riescono a seguire le istruzioni fornite, sono disorganizzati o sbadati nello svolgimento delle loro attività, si fanno distrarre facilmente e passano da un'attività all'altra senza completarla (difficoltà attentive).

Nel caso delle parasonnie NREM invece, sebbene da recenti studi l'architettura del sonno NREM appaia generalmente conservata, crescenti evidenze indicano che in questi soggetti vi sia

un'instabilità di questa fase del sonno, dovuta a un'anomala regolazione del sonno a onde lente (Mahowald et al., 2011; Zadra et al., 2008).

Tale instabilità può essere aumentata da diversi fattori, tra cui quello principale è rappresentato dalla deprivazione di sonno e potrebbe essere responsabile dei sintomi diurni riferiti dai pazienti, quali eccessiva sonnolenza diurna e alterazioni del tono dell'umore.

Il funzionamento cognitivo, come afferma la letteratura, appare generalmente conservato (Labelle et al., 2015). Tuttavia, alla visita di routine, i pazienti riferivano difficoltà di concentrazione e diminuzione delle performance in compiti che richiedono un certo grado di attenzione.

Il nostro studio ha quindi come obiettivo quello di valutare il funzionamento cognitivo di pazienti con SHE e verificare se i pazienti con parasonnie NREM che presentano le condizioni sopra citate mostrino un effettivo deficit di alcune funzioni cognitive che possa rispecchiare le loro difficoltà percepite durante il giorno.

3.1 Obiettivi primari

Gli obiettivi possono essere riassunti nel modo seguente:

1. Valutare il funzionamento cognitivo in pazienti con SHE e verificare la presenza delle riferite soggettive difficoltà cognitive (generalmente mnesiche ed attentive) in pazienti con Parasonnie NREM;
2. Studiare il possibile ruolo dei trattamenti farmacologici sul funzionamento cognitivo in pazienti SHE.

3.2 Obiettivi secondari in pazienti SHE e Parasonnie NREM

- Valutare il ruolo dell'ansia sulla prestazione cognitiva mediante somministrazione pre e post valutazione neuropsicologica del questionario STAI X1 e X2 (ansia di stato e ansia di tratto); Verificare se la riferita sonnolenza diurna possa avere un impatto sul funzionamento cognitivo; Valutare la qualità del sonno percepita;
- Valutare la comorbidità con altri disturbi del sonno che potrebbero aumentare la sonnolenza diurna e contribuire a causare i riferiti disagi diurni;

- Valutare se la qualità di sonno percepita, mediante somministrazione del questionario PSQI, possa avere un impatto sul funzionamento cognitivo;
- Verificare l'esistenza di una possibile alterazione del tono dell'umore.

4. PARTECIPANTI

Questo studio ha un disegno di coorte.

E' stato condotto nel Centro per la Diagnosi e Cura dei Disturbi del Sonno presso il Policlinico Universitario di Monserrato tra Marzo 2016 e Giugno 2019.

La selezione dei pazienti partecipanti allo studio è stata effettuata previa somministrazione del Consenso Informato obbligatorio relativo al trattamento dei dati sensibili.

4.1 Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE)

Sono stati individuati inizialmente 35 pazienti con probabile Sleep-related Hypermotor Epilepsy afferiti al Centro Di Diagnosi e Cura dei disturbi del Sonno del Policlinico Universitario di Monserrato tra Marzo 2016 e Giugno 2019.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Pazienti di entrambi i sessi, etnia Caucasica e di età superiore ai 18 anni;
- Storia clinica con particolare riferimento alle seguenti caratteristiche cliniche, come sopra riportato:
 - Età di esordio delle crisi;
 - Familiarità per la patologia;
 - Manifestazioni cliniche dell'episodio notturno:
 - Episodi ricorrenti di risvegli incompleti dal sonno;
 - risposta inadeguata/assente all'intervento altrui durante episodio;
 - scarsa/nessuna cognizione o immagini sogno associati all'episodio;
 - amnesia parziale/completa per episodio;
 - persistere di confusione/disorientamento post episodio;
 - attività comportamentale correlata;
 - comparsa durante la notte;
 - confusione mentale/comportamentale a letto (in assenza di terrore/deambulazione);
 - arousal associati a deambulazione/comportamenti complessi fuori dal letto;
 - sonniloquio;
 - bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura;

- eventuale comparsa di allucinazioni ipnagogiche.
- Disagio diurno:
 - Qualità del sonno notturno percepita;
 - Sonnolenza diurna;
 - Necessità di riposini pomeridiani;
 - Diagnosi di SHE basata sulla registrazione video-PSG e/o EEG o RMN.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- pazienti con gravi disturbi psichiatrici (Asse 1 o 2 del DSM V) e patologie neurologiche/internistiche in grado di alterare la struttura del sonno.
- pazienti che assumano antipsicotici tipici ed atipici, antidepressivi.
- grave compromissione cognitiva tale da non consentire lo svolgimento dell'esame neuropsicologico.

A seguito di tali criteri di inclusione/esclusione sono stati scartati 19 pazienti per le motivazioni di seguito riportate:

- 2 pazienti non residenti in Sardegna
- 5 pazienti diagnosi non confermata alla video-polisonnografia
- 1 paziente minorenni al momento della valutazione (difficoltà ad ottenere un funzionamento cognitivo attendibile secondo la batteria di test cognitivi utilizzata);
- 3 pazienti non reperibili per tutta la durata dello studio;
- 1 paziente risultata non testabile per nazionalità straniera;
- 2 pazienti con gravi disturbi psichiatrici;
- In 5 pazienti la video-polisonnografia ha consentito di diagnosticare altro disturbo del sonno:
 - PLM e OSAS lieve;
 - PLM severo e OSAS severo;
 - PLM severo;
 - Altra forma di epilessia.

Il campione finale, come presentato nella tabella sottostante, è composto da 16 pazienti con diagnosi di Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE) video-PSG confermata, caratterizzati da 9 M e 7 F con età media $33,56 \pm 12,23$ e scolarità media $12,5 \pm 3,10$:

Paziente	Età	Sesso	Scolarità
001	20	8	F
002	59	13	M
003	20	13	F
004	52	17	M
005	25	17	M
006	42	8	M
007	45	8	M
008	34	13	M
009	48	13	F
010	25	13	M
011	30	8	F
012	23	13	F
013	25	13	F
014	37	17	F
015	24	13	F
016	28	13	M
Media	33,56	12,5	9M 7 F
Dev.st.	±12,23	±3,10	

Tali pazienti, al momento dell’anamnesi, hanno riferito la presenza di diversi sintomi, tra cui sonnolenza diurna, la necessità del sonnello pomeridiano, alterazioni del tono dell’umore e difficoltà cognitive (*“la mia memoria non funziona più”; “non sono più quella di prima”; “adesso non riesco neanche più a seguire un film dall’inizio alla fine”*).

4.1.1 SHE in trattamento farmacologico

Al fine di valutare il possibile ruolo dei trattamenti farmacologici sul funzionamento cognitivo sono stati inizialmente individuati 29 pazienti individuati dall’archivio del Centro di Medicina del sonno con diagnosi di SHE video-PSG confermata tra il 2013 e il 2016 in trattamento farmacologico.

Sono stati presi in considerazione i seguenti farmaci:

- Carbamazepina;
- Oxcarbazepina;

- Lamotrigina;
- Leviteracetam;
- Sodio valproato;
- Fenofibrato.

In accordo in i criteri di inclusione/esclusione sopra elencati sono stati scartati 16 pazienti per le seguenti caratteristiche:

- 3 pazienti con gravi disturbi psichiatrici;
- 1 pazienti con gravi disturbi neurologici;
- 2 pazienti con gravi problemi di salute;
- 2 pazienti con età superiore a 80 anni;
- 6 pazienti non rintracciabili per tutta la durata dello studio;
- 1 paziente rifiuta di sottoporsi alla valutazione neuropsicologica per motivi lavorativi;
- 1 paziente non residente in Sardegna.

Il campione finale, come riportato nella tabella sottostante, è composto da 13 pazienti con diagnosi di SHE video-PSG confermata tra aa. 2013-2015 in trattamento farmacologico, caratterizzati da 6 M e 7 F con età media $42 \pm 14,96$ e scolarità media $12,38 \pm 3,45$:

Paziente	Età	Sesso	Scolarità
001	30	17	M
002	63	8	F
003	51	13	F
004	22	8	M
005	36	13	F
006	51	13	M
007	63	13	M
008	26	13	F
009	22	17	M
010	33	8	F
011	42	17	F
012	46	13	F
013	60	8	M
Media	42	12,38	6M 7 F
Dev.st.	$\pm 14,96$	$\pm 3,45$	

4.2 Parasonnie del sonno NREM

Sono stati individuati inizialmente 27 pazienti con probabile Parasonnia NREM afferiti al Centro di Diagnosi e Cura dei disturbi del Sonno del Policlinico Universitario di Monserrato tra Marzo 2016 e Giugno 2019.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Pazienti di entrambi i sessi, etnia Caucasica e di età superiore ai 18 anni.
- Storia clinica suggestiva di Parasonnie NREM con particolare riferimento alle seguenti caratteristiche cliniche:
 - Età di esordio della parasonnia;
 - Familiarità per la patologia.
 - Manifestazioni cliniche dell'episodio notturno:
 - Episodi ricorrenti di risvegli incompleti dal sonno;
 - risposta inadeguata/assente all'intervento altrui durante episodio;
 - scarsa/nessuna cognizione o imm. sogno associati all'episodio;
 - amnesia parziale/completa per episodio;
 - persistere di confusione/disorientamento post episodio;
 - attività comportamentale correlata;
 - comparsa durante la notte;
 - confusione mentale/comportamentale a letto (in assenza di terrore/deambulazione);
 - arousal associati a deambulazione/comportamenti complessi fuori dal letto;
 - sonniloquio;
 - bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura;
 - eventuale comparsa di allucinazioni ipnagogiche.
- Disagio diurno:
 - Qualità del sonno notturno percepita;
 - Sonnolenza diurna;
 - Necessità di riposini pomeridiani.
- Diagnosi di Parasonnia NREM basata sulla registrazione video-PSG.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- pazienti con gravi disturbi psichiatrici (Asse 1 o 2 del DSM V) e patologie neurologiche/internistiche in grado di alterare la struttura del sonno.
- pazienti che assumano terapia con antipsicotici tipici ed atipici, antidepressivi.

A seguito di tali criteri di inclusione/esclusione sono stati scartati 16 pazienti per le motivazioni di seguito riportate:

- In 1 paziente la video-polisonnografia ha confermato un quadro di SHE;
- In 5 pazienti la video-polisonnografia ha consentito di diagnosticare altro disturbo del sonno:
 - PLM moderato;
 - PLM e OSAS severo;
 - OSAS lieve;
 - Disturbo di inizio e mantenimento del sonno;
 - Insonnia.
- 1 paziente minorenni al momento della valutazione (difficoltà ad ottenere un funzionamento cognitivo attendibile secondo la batteria di test cognitivi utilizzata);
- 4 pazienti rifiutano di sottoporsi alla valutazione neuropsicologica per motivi lavorativi;
- 2 pazienti rifiutano per gravi problemi di salute;
- 3 pazienti non sono stati reperibili per tutta la durata dello studio.

Il campione finale, come riportato nella tabella sottostante, è composto da 11 pazienti con diagnosi di parasonnia NREM definita secondo i criteri tratti dalla più recente edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (Sateia, 2014), caratterizzati da 3 M e 8 F con età media $32,91 \pm 10,82$ e scolarità media $13,55 \pm 3,33$:

Paziente	Età	Sesso	Scolarità
001	40	17	M
002	54	8	F
003	35	17	F
004	33	13	F
005	20	8	F
006	24	13	F
007	37	13	F
008	25	17	M
009	32	17	F
010	18	13	M
011	44	13	F
Media	32,91	13,55	3M 8 F
Dev.st.	±10,82	±3,33	

Tali pazienti, al momento dell'anamnesi, hanno riferito la presenza di diversi sintomi, tra cui sonnolenza diurna, la necessità del sonnellino pomeridiano, alterazioni del tono dell'umore e sintomi tipici dei disturbi d'ansia.

Hanno inoltre dichiarato di presentare disturbi cognitivi, tra cui difficoltà di memoria e difficoltà di concentrazione.

4.3 Individui sani di controllo

Al fine di verificare differenze statisticamente significative con pazienti privi di tale disturbo, è stato reclutato per ciascun paziente con Parasonnia NREM, SHE non in terapia farmacologica e SHE in trattamento farmacologico un controllo volontario esente da patologie neurologiche e/o psichiatriche che avesse le seguenti caratteristiche demografiche in comune:

- Età (range ± 5);
- Sesso;
- Scolarità:
 - 5 anni: licenza elementare
 - 8 anni: diploma di scuola secondaria di I grado;
 - 13 anni: diploma di scuola secondaria di II grado;
 - 17 anni: laurea.

I criteri di inclusione per i volontari sani sono i seguenti:

- Individui di entrambi i sessi, etnia Caucasica e di età superiore ai 18 anni;
- Individui sani, inteso come soggetti che non presentano alcuna sintomatologia morbosa, che non condividono con i pazienti gradi di parentela di sangue (esempio: fratelli, cugini etc);
- individui sani con un'età superiore o uguale ai 18 anni
- individui sani in grado di intendere e di volere.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

- Individui con gravi disturbi psichiatrici (Asse 1 o 2 del DSM V) e patologie neurologiche/ internistiche in grado di alterare la struttura del sonno;
- individui che assumano antipsicotici tipici ed atipici, antidepressivi.
- individui sani che condividono con i pazienti gradi di parentela di sangue (esempio: fratelli, cugini etc)
- individui sani con un'età inferiore ai 18 anni
- individui sani che lamentano alterazioni del ritmo sonno-veglia.

Il gruppo di controllo sani è così suddiviso:

1. 11 individui sani matched per età, sesso, scolarità con la corrispondente Parasomnia NREM, caratterizzati da 3 M e 8 F con età media $33 \pm 11,17$ e scolarità media $13,55 \pm 3,33$, come mostrato nella tabella sottostante:

Gruppo pazienti				Gruppo controllo			
Paziente	Età	Sesso	Scolarità	Controllo	Età	Sesso	Scolarità
001	40	17	M	001	39	17	M
002	54	8	F	002	56	8	F
003	35	17	F	003	36	17	F
004	33	13	F	004	34	13	F
005	20	8	F	005	19	8	F
006	24	13	F	006	25	13	F
007	37	13	F	007	34	13	F
008	25	17	M	008	26	17	M
009	32	17	F	009	27	17	F
010	18	13	M	010	20	13	M
011	44	13	F	011	46	13	F
Media	32,91	13,55	3M 8 F	Media	33	13,55	3M 8 F
Dev.st.	$\pm 10,82$	$\pm 3,33$		Dev.st.	$\pm 11,17$	$\pm 3,33$	

2. 16 individui sani matched per età, sesso, scolarità con la corrispondente SHE, caratterizzati da 9 m e 7 F con età media $34,25 \pm 12,19$ e scolarità media $12,5 \pm 3,10$, come mostrato nella tabella seguente:

Gruppo pazienti				Gruppo controllo			
Paziente	Età	Sesso	Scolarità	Controllo	Età	Sesso	Scolarità
001	20	8	F	001	25	8	F
002	59	13	M	002	60	13	M
003	20	13	F	003	20	13	F
004	52	17	M	004	53	17	M
005	25	17	M	005	27	17	M
006	42	8	M	006	39	8	M
007	45	8	M	007	50	8	M
008	34	13	M	008	33	13	M
009	48	13	F	009	48	13	F
010	25	13	M	010	25	13	M
011	30	8	F	011	31	8	F
012	23	13	F	012	23	13	F
013	25	13	F	013	25	13	F
014	37	17	F	014	34	17	M
015	24	13	F	015	25	13	F
016	28	13	M	016	30	13	M
Media	33,56	12,5	9M 7 F	Media	34,25	12,5	9M 7 F
Dev.st.	$\pm 12,23$	$\pm 3,10$		Dev.st.	$\pm 12,19$	$\pm 3,10$	

3. 13 individui sani matched per età, sesso, scolarità con la corrispondente SHE in trattamento farmacologico, caratterizzati da 6 M e 7 f con età media $41,62 \pm 13,99$ e scolarità media $12,38 \pm 3,45$:

Gruppo pazienti				Gruppo controllo			
Paziente	Età	Sesso	Scolarità	Controllo	Età	Sesso	Scolarità
001	30	17	M	001	28	17	M
002	63	8	F	002	63	8	F
003	51	13	F	003	51	13	F
004	22	8	M	004	20	8	M
005	36	13	F	005	38	13	F
006	51	13	M	006	55	8	M
007	63	13	M	007	58	13	M
008	26	13	F	008	24	13	F
009	22	17	M	009	25	17	M
010	33	8	F	010	38	8	F
011	42	17	F	011	44	17	F
012	46	13	F	012	50	13	F
013	60	8	M	013	57	13	M
Media	42	12,38	6M 7 F	Media	41,62	12,38	6M 7 F
Dev.st.	±14,96	±3,45		Dev.st.	±13,99	±3,45	

5. MATERIALI E METODI

Gli obiettivi primari della presente tesi possono essere suddivisi in due punti principali:

1. Valutare il funzionamento cognitivo in pazienti con SHE e verificare la presenza delle riferite soggettive difficoltà cognitive (generalmente mnesiche ed attentive) in pazienti con Parasonnie NREM;
2. Studiare il possibile ruolo dei trattamenti farmacologici sul funzionamento cognitivo in pazienti SHE.

A seguito di visita specialistica in cui è stata raccolta l'anamnesi e di diagnosi video-polisonnografica confermata, si è proceduto a sottoporre tutti i pazienti e rispettivi individui sani a 2 visite.

Prima di fissare l'appuntamento per la valutazione cognitivo-comportamentale, ciascun paziente e rispettivo controllo è stato contattato telefonicamente per individuare il proprio cronotipo mediante somministrazione del Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) (Natale, Esposito, Martoni & Fabbri, 2006).

L'obiettivo è stato quello di individuare il momento della giornata in cui il paziente avrebbe potuto garantire la massima prestazione cognitiva.

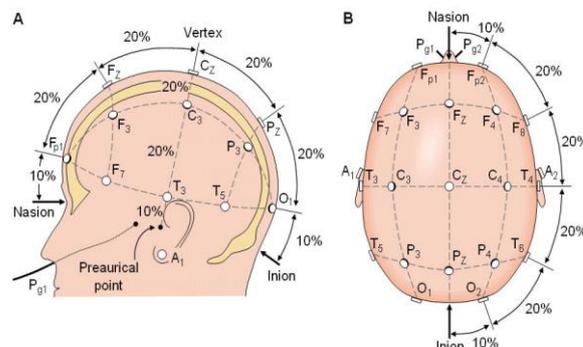
Nel corso della visita 1, della durata di un'ora e mezza circa, è stata somministrata la batteria di test neuropsicologici.

Nel corso della visita 2, della durata di un'ora e mezza circa, sono stati somministrati i questionari soggettivi relativi a: percezione della qualità del sonno notturno, sonnolenza diurna, comorbidità con altri disturbi del sonno, screening per la valutazione dei sintomi depressivi e ansia.

5.1 Valutazione video.polisonnografica (VPSG)

Si tratta di una registrazione Video-EEG-polisonnografica notturna, con inizio la sera, presso le camere dei Laboratorio di Medicina del Sonno.

L'esame termina la mattina successiva. La registrazione si svolge durante la notte in locale idoneo, la "camera del sonno", dove il paziente, collegato all'apparecchiatura e sotto monitoraggio video, potrà dormire. Affinché la polisonnografia fornisca dati clinicamente utili deve avere una durata di circa 8 ore, generalmente dalle 23:00 alle 7:00, e le fasi del sonno NREM e REM devono essere adeguatamente rappresentate.



La stadiazione del sonno è stata standardizzata per l'uso di un monitoraggio ridotto attraverso elettrodi applicati in posizione centrale paramediana (C3-C4), regione occipitale (O1-O2) e registrazioni referenziali con un elettrodo considerato indifferente applicato alla mastoide (A1-A2) secondo il sistema internazionale 10-20 e integrato con montaggio bipolare biemisferico (Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2 ed Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1) per ottimizzare la detezione di anomalie epilettiformi focali o generalizzate e per lo studio della microstruttura del sonno.

È stata usata una calibrazione di 50 mV/mm per i canali EEG con una costante di tempo di 0.1 sec ed un filtro passa basso di 30 Hz (Decker et al., 1994; Casagrande & De Gennaro, 1998; Calendra et al., 2012; Fois et al., 2014).

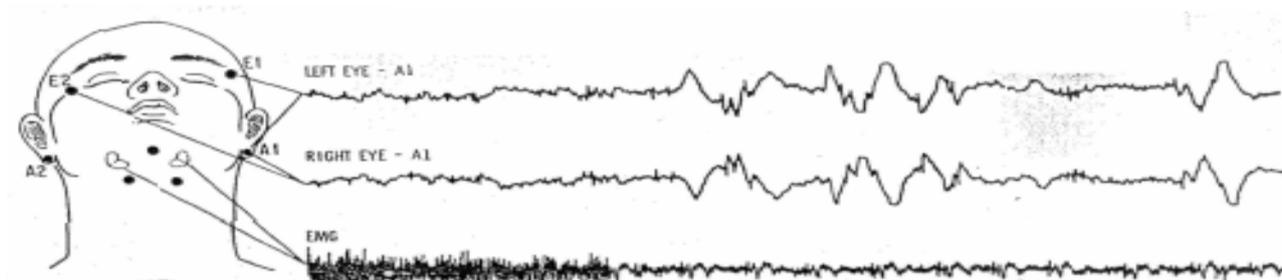
Il montaggio si avvale della seguente strumentazione:

➤ Elettroencefalogramma (EEG):

Tramite le derivazioni O2-A1, O1-A2, C4-A1, C3-A2, F3-A2, F4-A1 viene registrata l'attività elettrica cerebrale;

➤ Elettroculogramma (EOG):

Registrazione della differenza di potenziale che esiste tra la cornea (positiva) e la retina (negativa) che varia durante le diverse fasi del sonno. La registrazione viene effettuata mediante elettrodi posti sul canto esterno dell'occhio destro e sinistro, rispettivamente 1 cm sopra e 1 cm sotto una linea ideale orizzontale passante per gli occhi;



➤ Elettromiogramma (EMG):

Registrazione dell'attività elettrica muscolare attraverso l'utilizzo di elettrodi di superficie posizionati a livello dei muscoli sottomentonieri, per la valutazione della fase del sonno e, in corrispondenza degli spazi intercostali, per la valutazione dell'attività respiratoria. Generalmente, per diminuire gli artefatti dovuti all'attività elettrica cardiaca, si preferisce posizionare gli elettrodi a coppetta sull'emitorace destro.

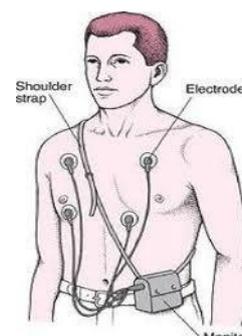


La registrazione dell'attività dei muscoli intercostali permette di misurare lo sforzo inspiratorio, che risulta sensibilmente incrementato nei momenti di ostruzione o sub-ostruzione delle vie aeree. (Sauerland et al. 1981).

E' possibile monitorare anche l'attività dei muscoli tibiali anteriori mediante il posizionamento di una coppia di elettrodi a coppetta sul lato esterno della cresta tibiale. Questa registrazione risulta utile per rilevare il mioclono notturno, fenomeno che consiste in periodi di attivazione ritmica, di breve durata (3-5 secondi ogni 30-40), della muscolatura degli arti inferiori.

➤ Elettrocardiogramma (ECG):

Registrazione del ritmo cardiaco attraverso il posizionamento di 2 o 3 elettrodi in sede precordiale;



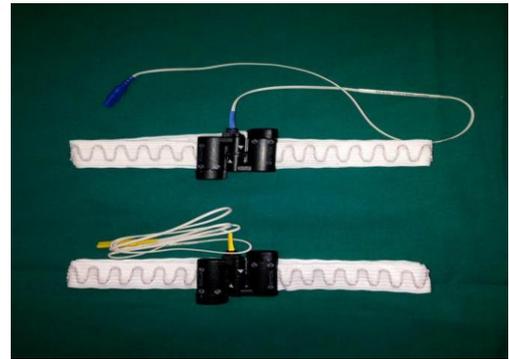
➤ Termocoppie per la valutazione del flusso aereo oronasale:



Tale parametro è indispensabile per individuare le apnee (appiattimento totale, o quasi, del segnale) o ipopnee (riduzione dell'ampiezza del segnale di almeno il 50% rispetto all'ampiezza del segnale registrato durante la veglia precedente l'addormentamento) durante il sonno. Per la misurazione vengono utilizzati dei dispositivi, chiamati termocoppie, sensibili alle variazioni di temperatura prodotte dal flusso aereo;

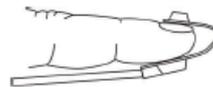
➤ Cinture sensibili ai movimenti respiratori:

Utilizzate per la quantificazione dello sforzo respiratorio. Vengono posizionate due cinture, una sul torace, all'altezza dei capezzoli e l'altra sull'addome, sotto l'arcata costale. I segnali prodotti dalle cinture sono sincroni con il segnale del flusso oronasale ed è importante verificare, al momento della calibrazione, che le deflessioni prodotte dal sensore addominale e quello toracico abbiano la stessa polarità,



cioè che siano in fase. L'inversione di fase rappresenta infatti un segno di respiro paradossale, ovvero è indice del fatto che l'espansione toracica e addominale non sono sincrone, evento tipico delle patologie respiratorie di tipo ostruttivo. Tramite la registrazione dello sforzo respiratorio è possibile distinguere l'apnea di tipo centrale, caratterizzata sia da un arresto del flusso che da una scomparsa totale dei movimenti respiratori, da quelle di tipo ostruttivo, in cui l'arresto del flusso non è accompagnato dalla cessazione dei movimenti respiratori toracici e addominali, i quali, invece, aumentano nel tentativo di vincere l'ostruzione. (Casagrande e De Gennaro, 1998);

➤ Pulsossimetria digitale per la misurazione della saturazione dell'emoglobina. Risulta un fondamentale parametro per la valutazione dell'attività respiratoria durante il sonno.



➤ Microfoni per la registrazione del rumore da russamento:

Tale parametro può rappresentare un importante indice di ostruzione respiratoria nel sonno; viene definito come un rumore prodotto dalle vibrazioni dei tessuti del palato molle e dell'ugola determinate da un flusso d'aria vorticoso che si genera in presenza di un'ostruzione delle vie aeree. È possibile ottenere una misura diretta attraverso l'utilizzo di microfoni posti vicino al paziente e collegati a dei trasduttori che inviano il segnale al poligrafo. Si può ottenere anche una stima indiretta del russamento dalla registrazione elettromiografica dei muscoli mentonieri, in quanto, nei grandi russatori si osservano fasi di marcata attivazione sincrone con il respiro. La frequenza del rumore è generalmente compresa tra i 100 e gli 800 Hz.



Dall'analisi della videopolisonnografia vengono calcolati i seguenti indici:

- Tempo Totale di Sonno (TST): e' dato dalla somma degli stadi NREM e REM;
- Indice di Efficienza del Sonno (IES): rappresenta l'efficienza del tempo trascorso nello stato di addormentamento. Un sonno efficiente è caratterizzato da un addormentamento rapido, da pochi e brevi periodi di veglia intrasonno e da un breve periodo trascorso a letto dopo il risveglio. Si può valutare in tre diversi modi:
 - Attraverso la valutazione della proporzione di tempo trascorso a letto ($IES = TTS/TTL$);
 - Sulla base della facilità-rapidità di addormentamento e dall'abilità a mantenere il sonno (brevi e pochi periodi di veglia intrasonno), lo IES si valuta calcolando il rapporto tra il TTS e il periodo compreso tra il momento in cui il soggetto si corica e quello del risveglio;
 - Mediante la valutazione dell'abilità al mantenimento, lo IES è dato dal rapporto tra il TTS e la somma del TTS e dei periodi di veglia intrasonno;
- Latenza sonno: intervallo di tempo che intercorre tra lo spegnimento delle luci e l'addormentamento del paziente.
- Numero dei Risvegli Intrasonno: quantità di risvegli nel periodo compreso tra N2 e l'ultima epoca di sonno; poiché durante N1, fase dell'addormentamento, si verifica fisiologicamente un'alternanza tra periodi di veglia e sonno, è preferibile non includere nel conteggio i risvegli registrati in tale stadio;
- Numero di Arousals
- Indice Arousal: indice che esprime il numero di arousal/ora di sonno.
- % fasi N1, N2,N3 del sonno NREM;
- Epoche REM: percentuale degli episodi di sonno REM;
- Indice AHI (Apnea Hypopnea Index) indice che esprime il numero di apnee - ipopnee/ora di sonno.
- Indice ODI: (Oxygen Desaturation Index) indice che esprime il numero di desaturazioni/ora di sonno.
- BPM: frequenza cardiaca media notturna;
- Indice PLMS (Periodic Limbs Movement in Sleep): indice che esprime il numero di movimenti periodici delle gambe/ora di sonno.

5.2 Somministrazione di test neuropsicologici

E' stata utilizzata una batteria di test neuropsicologici ad hoc, tarati e standardizzati volta a esplorare le funzioni esecutive nello specifico ed altri domini cognitivi, come da schema di seguito riportato:

- Funzioni esecutive;
- Attenzione;
- Abilità visuo-costruttive e visuo-spaziali;
- Memoria;
- Linguaggio;
- Capacità di ragionamento logico.

Le prestazioni del soggetto, espresse in termini di punteggi originali e punteggi corretti per età, sesso e scolarità e confrontati con le performance dei soggetti sani vengono definite in termini di normalità o patologia.

Tutti i dati neuropsicologici sono stati raccolti in un database.

Inizialmente viene somministrato il *Mini Mental State Examination (MMSE)* (Measso et al., 1993) [Figura 6, Appendice], un test di screening che consente di evidenziare l'eventuale presenza e gravità di deficit cognitivi.

Il test indaga le seguenti funzioni:

- *Orientamento:*
 - Temporale: si chiede al paziente quale sia l'anno, la stagione, la data, il giorno della settimana e il mese;
 - Spaziale: si domanda in quale regione, provincia, città, luogo (ospedale o casa) e piano ci si trova.

- *Registrazione*

Viene chiesto al paziente di ripetere le seguenti parole: “casa, pane, gatto”.

Se il paziente non è in grado di richiamare tutte e tre le parole al primo tentativo è necessario riproporle fino a che non siano state apprese (fino a sei tentativi) e registrare il numero di tentativi.

➤ *Attenzione e calcolo*

- Serie di sette. Si chiede al paziente di sottrarre 7 numeri per volta a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio);
- Si chiede al paziente di scandire la parola “C A R N E” al contrario. Il punteggio è dato dal numero di risposte corrette.

Vengono eseguite entrambe le prove e si assegna il punteggio migliore ottenuto in una delle due.

➤ *Richiamo*

Vengono chieste al paziente di rievocare le tre parole apprese nella seconda prova.

➤ *Linguaggio*

- Si mostrano al paziente degli oggetti di uso comune, come un orologio o una matita e gli si chiede di denominarli;
- Dopo aver pronunciato la seguente frase: “non c’è se né ma che tenga” si chiede al paziente di ripeterla. (Punteggio massimo: 1);
- Si chiede al paziente di eseguire un comando a tre stadi, come: “prenda il foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e lo butti per terra”. (Punteggio massimo: 3);
- Si mostra al paziente un cartoncino con il seguente comando: “chiuda gli occhi” e gli si chiede di leggerlo e di eseguirlo. (Punteggio massimo:3);
- Si chiede al paziente di scrivere su un foglio la prima frase di senso compiuto che gli venga in mente. Viene assegnato il punto se la frase è logica e contiene soggetto e verbo.

➤ *Prassia costruttiva*

Si mostra al paziente una figura rappresentante due pentagoni intersecati e gli si chiede di copiarla. Il punto viene assegnato solo se sono presenti i 10 angoli e due di questi si intersecano formando una figura a quattro lati.

5.2.1 Funzioni esecutive

I test neuropsicologici utilizzati per valutare le funzioni esecutive sono:

➤ *Trial Making Test (TMT) A-B* (Giovagnoli et al., 1996) [Figura 7, Appendice].

E' considerato un test in grado di valutare la capacità di ricerca visuo-spaziale, l'attenzione selettiva visiva, l'attenzione alternata e lo shifting attentivo, con particolare riferimento a pianificazione, velocità visuo-motoria e flessibilità cognitiva.

Il TMT richiede l'immediato riconoscimento del significato simbolico dei numeri e delle lettere, la capacità di analizzare in modo continuativo il foglio in modo da identificare il simbolo successivo appropriato della sequenza, flessibilità nell'alternare la serie numerica a quella alfabetica e la capacità di portare a termine il compito sotto la pressione del tempo.

Il TMT è considerato uno dei test neuropsicologici più frequentemente usati per la sua semplicità di somministrazione e sensibilità nel rilievo del deficit cognitivo.

Può essere proposto a soggetti con deficit attentivi dai 15 anni fino ad oltre i 70, con la specificazione che essi conoscano l'ordine numerico e alfabetico.

Il test comprende due prove:

- nella prima (prova A) gli stimoli sono costituiti una serie di numeri da 1 a 25, cerchiati e stampati in ordine sparso su un foglio formato A4; il numero 1 corrisponde all'inizio, il 25 alla fine;
- nella seconda (prova B) gli stimoli sono formati sia da numeri che da lettere; il numero 1 corrisponde all'inizio e il 13 alla fine, le lettere vanno dalla A alla N.

Ciascuna delle due prove è preceduta da una prova di comprensione con lo scopo di far capire correttamente al soggetto le regole del compito. Gli stimoli di queste prove sono costruiti con i medesimi principi ma sono di minore quantità

Al soggetto viene mostrata la prova della parte A.

Gli si richiede di unire con dei segmenti tracciati a penna i numeri cerchiati seguendo l'esatto ordine dall'inizio (n° 1) alla fine (n°8). Si specifica che la prova è a tempo e che quindi la velocità di esecuzione è una variabile fondamentale.

Una volta appurato che il soggetto ha capito come svolgere correttamente la prova si passa al vero e proprio test.

Il cronometro viene fatto partire in corrispondenza dell'inizio della prova e l'esaminatore deve stare attento agli errori compiuti dal soggetto e correggerli, nel caso in cui questa operazione richiedesse troppo tempo viene fermato il cronometro e fatto ripartire quando il soggetto è pronto.

Il principio della prova B è lo stesso, con la differenza che qui il paziente deve alternare lo stimolo numerico a quello alfabetico (1, A, 2, B, 3, C, ecc.), sempre seguendo l'ordine.

Anche qui, dopo una iniziale prova di comprensione, si somministra il vero e proprio test con il calcolo del tempo impiegato.

Viene infine considerata la differenza tra i tempi della parte B e quelli della parte A (B-A).

➤ *Test di Stroop* (Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato & Venneri, 2002) [Figura 8, Appendice].

Si tratta di un test in grado di valutare la capacità di attenzione selettiva visiva, la capacità di inibire l'interferenza e la capacità di modificare il proprio set percettivo per adattarsi alle nuove richieste ambientali.

Il test si basa su un effetto descritto da Stroop oltre cinquant'anni fa: dire il nome di una macchia di colore richiede più tempo che leggere una denominazione di colore, e dire il nome del colore è molto difficile se il colore in questione viene usato per scrivere il nome di un altro colore.

È una prova semplice da somministrare e rapida, articolata in tre sub test: leggere una lista di nomi di colori, dire il nome dei colori che presentano alcune macchie di colore, dire il nome del colore in cui sono stampate alcune denominazioni di colore (per esempio: se c'è la parola "verde" scritta in giallo, bisogna dire "giallo"):

➤ *Stroop-lettura*

Viene mostrato al paziente un elenco contenente i nomi di diversi colori, scritti con inchiostro nero, e gli si chiede di leggerli il più velocemente e accuratamente possibile;

➤ *Stroop-denominazione*

Vengono mostrati al paziente una serie di cerchi, ognuno colorato con un inchiostro diverso, e gli si chiede di denominare il colore di ogni figura;

➤ *Stroop-interferenza*

Viene nuovamente mostrato al paziente un elenco contenente i nomi di diversi colori, ma questa volta il nome del colore non corrisponde al colore dell'inchiostro utilizzato; si chiede al paziente di

dire, il più velocemente e accuratamente possibile, non la parola che legge, ma il colore dell'inchiostro utilizzato.

➤ *Test di fluenza fonemica* (Carlesimo, Caltagirone & Gainotti, 1996) e *semantica* (Novelli et al., 1986) [Figura 9, Appendice].

Permettono una valida e rapida valutazione della capacità di evocazione di parole, di capacità di accesso al lessico per via fonemica e semantica e indaga anche la flessibilità del soggetto che deve formare una strategia in risposta al compito richiesto.

I Test di fluenza utilizzano stimoli fonologici (viene indicato il fonema iniziale delle parole da elencare: F-A-S, a esclusione dei nomi propri; non viene considerata più di una parola con la stessa radice.) e semantici (il soggetto deve elencare parole appartenenti alla categoria semantica indicata dall'esaminatore: marche d'auto-animale-frutta).

Viene lasciato un minuto di tempo per ogni lettera e categoria.

Il punteggio viene calcolato separatamente per le categorie semantiche e fonologiche ed è dato dalla somma delle parole dette nel tempo indicato.

➤ *Modified Wisconsin Card Sorting Test- MWCST* (Nocentini, Vincenzo, Panella, Pasqualetti & Caltagirone, 2002) [Figura 10, Appendice].

Attraverso questa prova si valuta la flessibilità cognitiva in base a feedback esterni, il mantenimento del set cognitivo e il pensiero categoriale.

Vengono posti quattro cartoncini davanti al paziente (chiamati carte stimolo) con disegnate figure diverse per una o più caratteristiche di colore, forma o numero:

- 1 triangolo rosso;
- 2 stelle verdi;
- 3 croci gialle;
- 4 cerchi azzurri.

Di volta in volta viene chiesto al paziente di mettere le carte che gli verranno date sotto una carta stimolo, secondo una determinata regola, da lui stabilita.

Non gli viene quindi detto in anticipo qual è la regola per classificare le carte, ma sarà lui, attraverso vari tentativi, a scoprirla.

Se la regola applicata dal soggetto è corretta gli si chiederà di continuare a posizionare le carte seguendo il medesimo criterio sino a quando gli si dirà di cambiare regola.

I criteri corretti per la classificazione delle carte sono rappresentati dalla forma, dal colore e dal numero degli elementi rappresentati.

Dopo sei risposte corrette consecutive al paziente verrà detto che la regola è cambiata e che dovrà cercarne un'altra.

Se il soggetto esegue un cambio di criterio non richiesto, occorre comunicargli che è sbagliato.

Il test viene interrotto dopo la sesta categoria oppure quando terminano le 48 carte.

Vengono considerati due tipi di errore:

- Errore perseverativo: ogni risposta uguale a quella precedente, che sia stata giudicata sbagliata, oppure uguale a quella precedente dopo che sia stato richiesto il cambio di criterio;
- Errore non perseverativo: ogni risposta sbagliata dopo un cambio di criterio, cioè quando non è stato rispettato l'ordine di successione, oppure qualsiasi risposta sbagliata o non classificabile secondo uno dei 3 criteri possibili.

➤ Digit Span inverso [Figura 11, Appendice].

Il test valuta la working memory, ovvero la capacità di coordinare processi sia di mantenimento che di elaborazione delle informazioni (Baddeley & Logie , 1999).

Consiste in coppie di sequenze di numeri la cui ripetizione deve avvenire al contrario.

L'esaminatore legge la sequenza numerica (un numero al secondo); quando la sequenza è riprodotta correttamente al contrario da soggetto, l'esaminatore legge la sequenza successiva, che è più lunga di un numero rispetto la precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri.

Tuttavia, non esistono standardizzazioni italiane relative a tale uso.

5.2.2 Attenzione

Per la valutazione dell'attenzione i test neuropsicologici utilizzati sono stati:

➤ *Visual search - matrici attentive* (Spinner & Tognoni 1987) [Figura 12, Appendice].

Una versione delle prove di ricerca visiva, della capacità di attenzione selettiva dei target e di velocità di scansione visiva frequentemente utilizzata nella pratica clinica neuropsicologica in Italia, è il test delle matrici attentive.

Comprende tre identiche matrici di 130 cifre, disposte su 13 righe di 10 item ognuna, che vengono presentate in successione ai soggetti.

Compito di questi ultimi è di cercare di identificare, barrandole con una matita, delle cifre target, sparse tra tutte le altre presenti che fungono da distrattrici.

Le cifre da ricercare sono riportate in riquadro alla sommità di ogni matrice; per la prima si tratta del numero 5, per la seconda dei numeri 2 e 6 e per la terza dei numeri 1, 4 e 9.

Le prime due righe di cifre in ciascuna matrice fungono da fase di “riscaldamento”, in cui cioè i soggetti assumono dimestichezza col compito e vengono indotti a seguire una precisa direzione riga-per-riga dello scanning visuo-attentivo.

Le altre 11 righe di cifre di ogni matrice costituiscono invece la fase test.

I soggetti impegnati nella scansione visiva delle cifre non vengono interrotti fino all’osservazione dell’ultima cifra in basso a destra per ciascuna matrice, tuttavia solo le cifre osservate entro un tempo massimo di 45 secondi valgono ai fini della determinazione del punteggio complessivo della prova.

Quest’ultimo è costituito dalla somma dei target correttamente identificati per ciascuna delle tre sotto prove.

L’esito della prestazione al test delle matrici è condizionato dall’efficienza di due sottocomponenti funzionali:

- la capacità di selezione attentiva dei target;
- la velocità di scansione visiva.

Capacità di attenzione selettiva integre permettono di identificare le cifre target quando si presentano, mentre una buona velocità di ricerca visiva consente di osservare più numerosi target potenziali.

Come parametro della componente attentiva selettiva nella misura del test gli Autori hanno scelto esclusivamente il numero di cifre target identificate.

La velocità di elaborazione è invece contemplata nei risultati del test, con la limitazione temporale dei 45 secondi imposta alla ricerca.

I parametri delle due sottocomponenti funzionali implicate nell’esecuzione del test risultano strettamente interdipendenti nel punteggio della prova.

Quest’ultimo rappresenta così il trade-off tra accuratezza e velocità della prestazione, adottato da ogni soggetto.

5.2.3 Abilità visuo-costruttive e visuo-spaziali

Un test neuropsicologico ampiamente utilizzato per valutare le abilità visuo-costruttive è:

➤ *Test della figura complessa di Rey* (Carlesimo et al., 2002) [Figura 13, Appendice].

E' stato inizialmente progettato da André Rey con l'obiettivo di valutare l'organizzazione percettiva, la capacità di costruire figure complesse ponendo gli elementi che le costituiscono nei corretti rapporti spaziali reciproci e la memoria visuo-spaziale nei soggetti con lesioni cerebrali.

Attualmente è uno strumento ampiamente utilizzato nella valutazione neuropsicologica. Attraverso la copia e la riproduzione a memoria di una figura geometrica viene valutata la capacità visuo-costruttiva e la memoria a lungo termine visuo-spaziale.

Nella pratica viene presentata al paziente una figura complessa e gli si chiede di copiarla, indicando che la riproduzione non deve necessariamente essere esatta, ma deve prestare attenzione ai dettagli e alle proporzioni.

5.2.4 Memoria

Il test utilizzato per valutare la memoria a breve termine verbale è:

➤ *Digit Span* (Orsini, Grossi, Capitani, Laiacona, Papagno & Vallar, 1988) [Figura 14, Appendice].

Questo test, anche detto test a memoria di cifre, misura lo span di memoria verbale a breve termine. Esso prevede che l'esaminatore legga delle serie di cifre di lunghezza crescente (da 3 a 9) che il paziente deve ripetere immediatamente; nella prima parte della prova le cifre vanno ripetute nell'ordine in cui vengono lette, mentre in una seconda parte devono essere ripetute in ordine inverso.

Se il soggetto non ripete correttamente la prima serie, gliene viene presentata una seconda di uguale lunghezza.

Se il soggetto fallisce anche nella seconda ripetizione la somministrazione del test viene interrotta; il punteggio finale è dato dalla sequenza più lunga ripetuta esattamente e viene successivamente corretto per età e scolarità.

Per la valutazione della memoria a lungo termine verbale sono stati utilizzati i seguenti test:

➤ *Test delle 15 parole di Rey* (Carlesimo et al., 1996) [Figura 15, Appendice].

Fu ideato da André Rey e pubblicato nel 1958.

Il test valuta la memoria a lungo termine verbale mediante materiale verbale non strutturato, costituito da parole semanticamente non correlate.

Viene letta al paziente una lista formata da 15 parole e gli si chiede di ripetere, senza un preciso ordine, tutte le parole che riesce a ricordare.

Questo viene fatto cinque volte consecutivamente; viene così registrato il punteggio totale della rievocazione immediata (massimo: 75) e si segnano eventuali intrusioni, rappresentate da parole pronunciate dal paziente, ma non presenti nella lista.

Dopo 15 minuti, in cui il soggetto viene impegnato in attività non interferenti, senza rileggere la lista, si chiede al paziente di elencare le parole che ricorda e, in tal modo, viene registrato il punteggio totale della rievocazione differita.

Qualitativamente, dalle prestazioni dei soggetti, si possono ricavare molteplici informazioni: è possibile osservare la capacità di apprendimento di materiale verbale, le strategie di organizzazione utilizzate dal soggetto e l'eventuale presenza dell'effetto seriale: nell'apprendimento di una lista di parole, si ricordano più facilmente le prime (*primacy effect*) e le ultime (*recency effect*) parole della lista, meno facilmente quelle che sono nel mezzo.

▪ *Memoria di prosa – raccontino di Babcock* (Carlesimo et al., 2002) [Figura 16, Appendice].

Valuta la memoria a lungo termine verbale.

L'esaminatore legge un breve racconto ed il soggetto, al termine della lettura, deve rievocarlo immediatamente. Dopo 20 minuti in cui il soggetto viene impegnato in altre attività non interferenti, viene richiesta la rievocazione differita.

Il punteggio è dato dagli elementi rievocati sia nella rievocazione immediata che nella differita.

Tra i test più comunemente usati per valutare la memoria visuo-spaziale vi sono:

➤ *Test della figura complessa di Rey* (Carlesimo et al., 2002).

Nella pratica il test consiste nel chiedere al soggetto di eseguire due tipi di compiti:

▪ fase della riproduzione a memoria (capacità di apprendimento di materiale visuo-spaziale): dopo un certo tempo dalla fase di copia (un intervallo non superiore a 3 minuti) viene richiesto di

riprodurre la figura senza averla in vista e senza ricevere assistenza verbale che consenta di identificare il numero, la forma o la situazione di nessuno degli elementi che compongono la figura (rievocazione immediata).

- Questa fase viene ripetuta infine dopo 20 minuti (rievocazione differita), al fine di valutare la memoria a lungo termine visuo-spaziale.

5.2.5 Linguaggio

Uno dei test più utilizzati per il linguaggio è:

- *Test di fluenza fonemica* (Carlesimo et al., 1996) e *semantica* (Novelli et al., 1986).

5.2.6 Capacità di ragionamento logico

Infine, per la valutazione della capacità di ragionamento logico su dati visuo-spaziali, il test neuropsicologico utilizzato è:

- *Matrici progressive colorate di Raven-MP47* (Basso, Capitani, & Laiacona, 1987) [Figura 17, Appendice].

Tramite questo test vengono valutate le capacità di ragionamento logico-deduttivo, la velocità ideativa, la tendenza alla perseverazione e l'automonitoraggio e la discriminazione visuo-percettiva.

Il test è costituito da tre serie (A, aB, B) di 12 items ciascuna di complessità crescente.

Il test è preceduto da una prova preliminare nella quale l'esaminatore mostra al soggetto due esempi, mentre gli spiega il compito.

L'esaminatore comunica che si tratta di una specie di tappezzeria in cui uno dei disegni è mancante: questo va trovato tra i disegni a piè di pagina; le regole per trovarlo a volte sono complicate e nascono dalle caratteristiche e dai cambiamenti che legano tra loro i disegni.

Si forniscono ripetutamente tutte le spiegazioni verbali necessarie e si correggono gli eventuali errori.

Quando l'esaminatore è convinto che il soggetto abbia afferrato il compito, si passa al test vero e proprio.

Il soggetto viene invitato a scegliere un disegno, tra quelli numerati riportati al di sotto del modello, che completi il modello. Il criterio di scelta suggerito al soggetto deve essere sempre quello di trovare la figura che forma con esse un insieme logico.

L'esaminatore mostra al soggetto le varie matrici dalla serie A a quella B dal numero 1 al 12 di ogni serie. Ogni volta il soggetto è invitato a fornire comunque una risposta. Sono ammessi ripensamenti e cambi di scelta ma non è possibile ritornare sulle matrici già esaminate.

5.3 Somministrazione dei questionari affettivo-comportamentali

5.3.1. Ansia

Per la valutazione dell'ansia sono stati somministrati i seguenti questionari:

3. *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983).

Lo STAI-Y è suddiviso in due scale:

- STAI-Y 1 (20 domande)

Valuta l'ansia di stato tramite una serie di domande riferite a come il soggetto si sente durante la compilazione del questionario.

- STAI-Y 2 (20 domande)

Valuta l'ansia di tratto tramite domande riferite a come il soggetto si sente abitualmente.

Per ogni scala vengono proposti 4 punteggi tra i quali il soggetto deve indicare quello che meglio rispecchia il suo stato d'animo. Ad ogni affermazione è assegnato un punteggio, per un totale di 80.

In base alla somma ottenuta si stratifica il risultato come segue:

- 20-40: normalità;
- 41-50: ansia lieve;
- 51-60: ansia moderata;
- 61-80: ansia grave.

5.3.2 Depressione

Per la valutazione della depressione è stato utilizzato *il Beck Depression Inventory- BDI* (Beck et al., 1961) [Figura 19, Appendice], un questionario che inizialmente è stato ideato con lo scopo di valutare la severità di sintomi depressivi in soggetti con diagnosi psichiatriche.

Dagli anni '80 è stato invece utilizzato come strumento di screening per la depressione nella popolazione generale.

Tale strumento è stato costruito sulla base delle osservazioni effettuate durante il trattamento di persone affette da disturbo depressivo.

Gli autori hanno individuato 21 sintomi e hanno correlato il loro numero, frequenza e intensità con la gravità della depressione.

I sintomi indagati sono:

- Tristezza;
- Pessimismo;
- insoddisfazione;
- senso di colpa;
- aspettativa di punizione;
- delusione verso sé stessi;
- autoaccusa;
- idee suicide o desideri autopunitivi;
- pianto;
- irritabilità;
- ritiro sociale;
- indecisione;
- svalutazione della propria immagine corporea;
- calo dell'efficienza lavorativa;
- disturbi del sonno;
- affaticabilità, calo dell'appetito;
- calo ponderale;
- preoccupazioni somatiche;
- calo della libido.
- senso di fallimento;

I primi 15 item valutano la dimensione affettiva, mentre gli ultimi 6 i sintomi somatici della depressione.

Per ogni item vengono proposte 4 affermazioni tra le quali il soggetto deve indicare quella che meglio rispecchia il suo stato d'animo.

Ad ogni affermazione è assegnato un punteggio, per un totale di 63.

In base alla somma ottenuta si stratifica il risultato come segue:

- 0-9: normalità;
- 10-15: depressione media;
- 16-19: depressione medio-moderata;
- 20-29: depressione moderata grave;
- 30-63: depressione grave.

5.3.3 Disturbi del sonno

Le abitudini del sonno vengono indagate con i seguenti questionari:

➤ *Berlin Questionnaire (OSAS)* (Gassino, Cicolin, Erovigni, Carossa & Preti, 2005) [Figura 20, Appendice].

Il questionario individua tre categorie relative al rischio di apnea del sonno:

- Severità del russamento;
- Eccessiva sonnolenza diurna;
- Storia di obesità o ipertensione arteriosa.

In base al punteggio ottenuto dalla somma delle risposte fornite dal paziente si può individuare il rischio (assente, basso o alto) di sviluppare la sindrome delle apnee notturne (OSAS).

➤ *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* (Vignatelli et al., 2003) [Figura 21, Appendice].

Fornisce una misurazione della sonnolenza diurna.

Viene chiesto al soggetto di indicare la probabilità che ha di addormentarsi mentre esegue determinate attività.

4. *Morning Evenigness Questionnaire Self-Assessment* (MEQ) (Natale et al, , 2006) [Figura 22, Appendice].

Il questionario è composto da 19 domande, ad ognuna delle quali corrisponde un punteggio.

In base al punteggio ottenuto viene individuato il cronotipo del paziente:

- Serotino;
- Intermedio;
- Mattutino.

5. *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Curcio et al., 2013) [Figura 23, Appendice].

Fornisce una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno.

Vengono indagate, attraverso 19 domande, le normali abitudini del sonno nell'ultimo mese.

6. *Singola domanda di screening per il disturbo comportamentale del sonno REM* (RBD) (Postuma et al., 2012) [Figura 24, Appendice].

Viene chiesto al soggetto se gli è stato riferito o se ha la sensazione di mettere in atto i suoi sogni mentre dorme, come dare dei pugni, muovere le braccia in aria, fare dei movimenti come se corresse.

7. *International Restless Syndrome Study Group- IRLSSG- criteria for the diagnosis of Restless Legs Syndrome- RLS* (Walters et al., 2003) [Figura 25, Appendice].

Questionario per la diagnosi della sindrome delle gambe senza riposo.

6.ANALISI STATISTICA

Tutti i punteggi ottenuti dai soggetti con SHE non in trattamento farmacologico e Parasonnie NREM sono stati confrontati con i rispettivi gruppi di controllo sani al fine di evidenziare la presenza di differenze statisticamente significative.

Relativamente al funzionamento cognitivo si è provveduto a confrontare i punteggi ottenuti dai soggetti con SHE in trattamento farmacologico con quelli ottenuti dai rispettivi controlli.

A tal proposito sono stati utilizzati il test del t di Student per il confronto fra le medie in presenza di dati con distribuzioni Normali, il test di Welch in presenza di distribuzioni Normali ma in assenza di varianze uguali, il test U di Mann – Whitney in assenza di Normalità delle distribuzioni.

La verifica della Normalità è stata effettuata mediante Shapiro-Wilk normality test e Kolmogorov-Smirnov test.

I tassi di presenza/assenza di punteggio deficitario per le variabili relative alle funzioni cognitive, ansia e depressione (BDI punteggio totale, STAI Y1 e STAI Y2) e sonnolenza diurna (ESS), sono stati confrontati fra i gruppi (soggetti con SHE e rispettivi controlli sani; soggetti con Parasonnie NREM e rispettivi controlli sani; soggetti con SHE in trattamento farmacologico e rispettivi controlli sani ma solamente in relazione alle funzioni cognitive) mediante test del χ quadrato di Pearson e test esatto di Fisher.

È stato infine impiegato il test dei segni per la valutazione della presenza o assenza di differenze significative fra i punteggi ottenuti con lo strumento STAI Y1 nel pre e post valutazione neuropsicologica nei soggetti con parasonnie NREM, SHE e rispettivi controlli.

In particolare, al fine di approfondire il valutare il ruolo della sonnolenza diurna sul funzionamento cognitivo sia nei soggetti con parasonnie NREM che in quelli con SHE, è stata valutata la presenza di correlazione fra i punteggi ESS con i punteggi TMA A, TMT B, TMT B-A e Visual Search mediante indice di correlazione di Pearson (r) o R di Spearman (r_s) sulla base della tipologia di distribuzione delle variabili considerate (normale/non normale) e della relazione fra le variabili (lineare /non lineare).

Sono stati considerati come significativi risultati con valori di $p < 0,05$ usando test a due code.

7. RISULTATI

7.1 Caratteristiche cliniche

Come sottolineato nei paragrafi precedenti, gli obiettivi primari della presente tesi possono essere suddivisi in due punti:

1. Valutare il funzionamento cognitivo in pazienti con SHE e verificare la presenza delle riferite soggettive difficoltà cognitive (generalmente mnesiche ed attentive) in pazienti con Parasonnie NREM;
2. Studiare il possibile ruolo dei trattamenti farmacologici sul funzionamento cognitivo in pazienti SHE.

Rispetto al punto 1, di seguito vengono riportate le caratteristiche cliniche emerse durante l'anamnesi.

7.1.1 Caratteristiche cliniche SHE e Parasonnie NREM

Rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti SHE, dall'anamnesi raccolta dal colloquio con il paziente e il partner è emerso che gli episodi notturni si verificano prevalentemente durante la prima parte della notte.

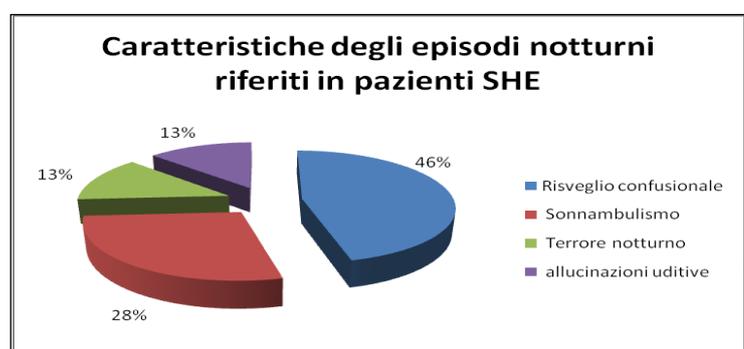
Tutti i pazienti/partner hanno riferito:

8. risposta inadeguata o assente all'intervento altrui;
9. scarsa o assente cognizione e un'amnesia parziale o completa;
10. persistere di uno stato confusionale e disorientamento a seguito dell'episodio.

Gli episodi notturni riferiti sono rappresentati nel 46% dei casi da risveglio confusionale associato

a:

- Agitazione motoria;
- Rilascio sfinterico;
- Morsus;

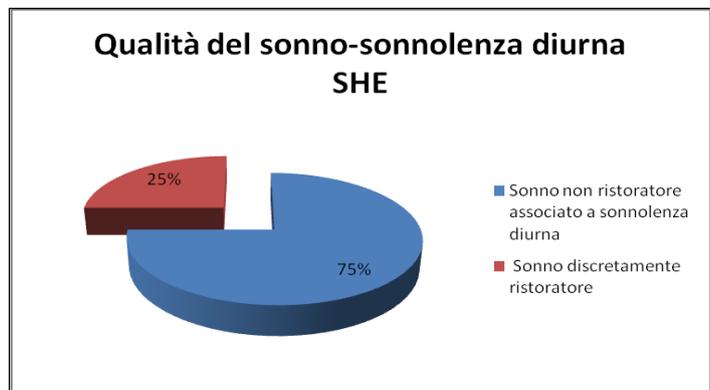


- Enuresi;
- Sedersi sul letto;
- Sonniloquio;

Il 28% dei partner hanno descritto anche episodi di sonnambulismo, nel 13% dei casi con precedente caduta dal letto;

Sono stati inoltre riferiti episodi di terrore notturno caratterizzati da bruschi e repentini arousals accompagnati da pianto o grida (13%) e allucinazioni uditive, nella fase di transizione tra la veglia e il sonno (13%).

Il 75% dei pazienti ha riferito un sonno non ristoratore con conseguente sonnolenza diurna (riferita nel 13% dei pazienti come particolarmente elevata con colpi di sonno improvvisi tali da compromettere l'attività lavorativa e sociale); di questi, il 25% dei pazienti riferisce la necessità di riposo pomeridiano. Il restante 25% riferisce un sonno discretamente ristoratore senza sonnolenza diurna.



Al momento dell'anamnesi alcun paziente assumeva terapia farmacologica per il disturbo del sonno.

Rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti con Parasomnia NREM, dall'anamnesi raccolta dal colloquio con il paziente e il partner è risultato che gli episodi notturni si verificano in tutti i casi durante la prima parte della notte.

Tutti i pazienti/partner hanno riferito:

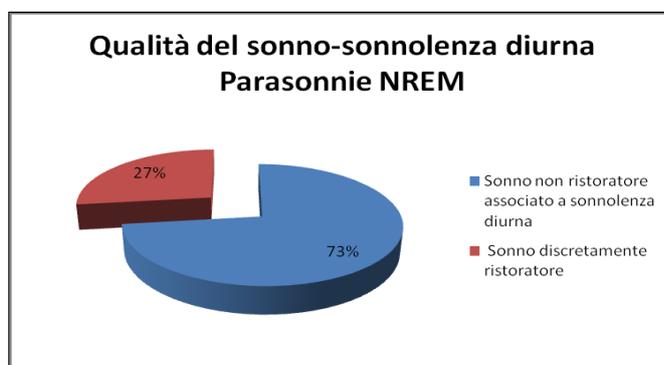
- risposta inadeguata o assente all'intervento altrui;
- scarsa o assente cognizione e un'amnesia parziale o completa;
- persistere di uno stato confusionale e disorientamento a seguito dell'episodio.

Gli episodi notturni riferiti sono rappresentati da:

- Comportamenti complessi che sembrano correlati al contenuto onirico, sonniloquio;
- Movimenti della stanza con tentativi di fuga e bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura;
- Tentativi di telefonata, wandering e sonniloquio;
- Caduta dal letto, wandering e sonniloquio;
- Sedersi sul letto, wandering, sonniloquio e bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura;
- Sonniloquio;
- Comportamento violento con graffi sul viso e corpo, wandering e bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura;
- Wandering;
- Wandering, bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura, allucinazioni ipnagogiche e ipnapompiche nella fase di transazione tra sonno e veglia;
- Sedersi sul letto, wandering e sonniloquio;
- Wandering, bruschi e repentini arousal accompagnati da pianto o grida di paura, allucinazioni ipnagogiche nella fase di transazione tra sonno e veglia

A seguito di tale instabilità del sonno, il 73% dei pazienti ha riferito un sonno non ristoratore con sonnolenza diurna, di cui la metà con necessità di riposo pomeridiano.

I restanti 27% riferiscono un sonno discretamente ristoratore senza sonnolenza diurna.



Al momento dell'anamnesi alcun paziente assumeva terapia farmacologica per il disturbo del sonno.

7.1.2 Caratteristiche cliniche SHE in trattamento farmacologico

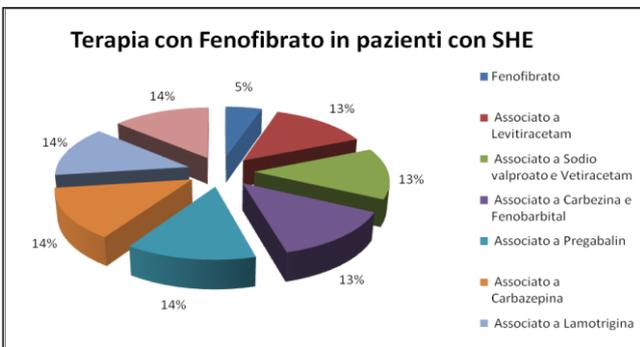
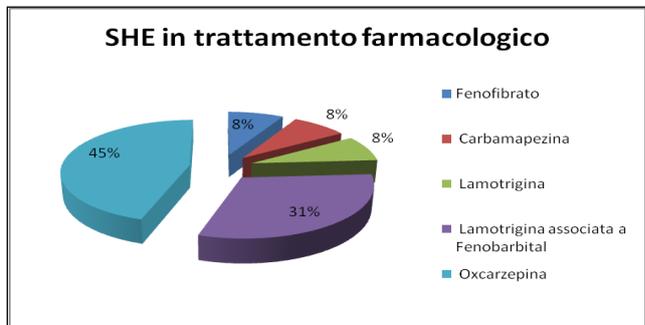
Nel paragrafo precedente sono state evidenziate le caratteristiche cliniche di pazienti SHE con recente diagnosi VPSG confermata senza trattamento farmacologico. Tuttavia, uno degli obiettivi

dello studio è stato quello di valutare il ruolo della terapia farmacologica sul funzionamento cognitivo in questa tipologia di disturbo.

Per tale motivo sono stati arruolati 13 pazienti con diagnosi VPSG confermata tra il 2013-2015, in trattamento farmacologico anti-epilettico al momento della Valutazione Neuropsicologica.

Nel dettaglio:

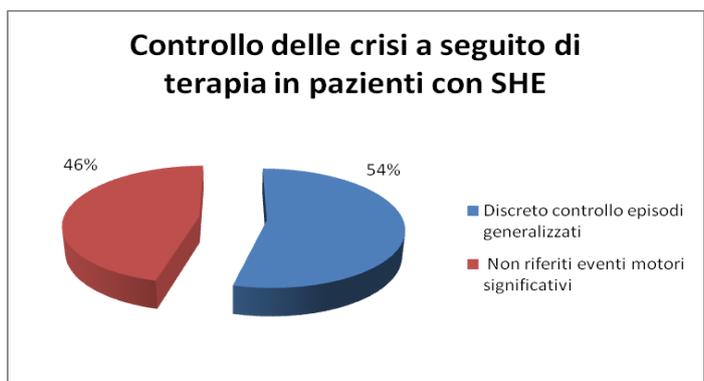
Il 45% dei pazienti assume Fenofibrato (100 mg) di cui: l'8% associato a Levitiracetam (Matever 250 mg); l'8% associato a Sodio Valproato (Depakin 250 mg) e Vetiracetam (Keppra 250 mg); l'8% associato a Carbamazepina



(Tegretol 600 mg) e Fenobarbital (Gardenale 50 mg); l'8% associato a Pregabalin (Lyrica 150 mg); l'8% associato a Carbamazepina (Tegretol 400 mg); infine, il restante 8% associato a Lamotrigina (Lamictal 200 mg). Il 31% assume Lamotrigina (Lamictal 75/100/200 mg); l'8% assume Carbamazepina (Tegretol 800 mg);

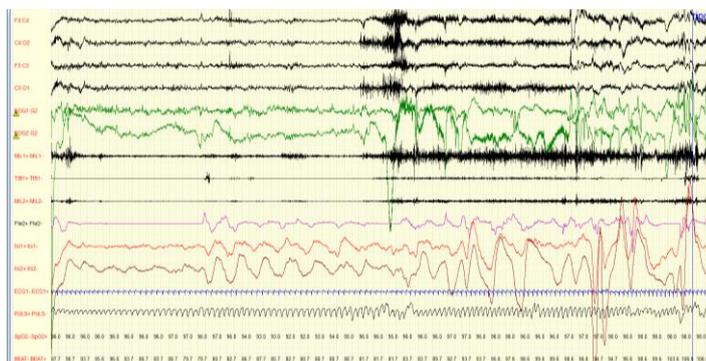
l'8% assume Lamotrigina (Lamictal 100 mg) associato a Fenobarbital (Gardenale 50 mg); il restante 8% assume Oxcarzepina (Tolep 300 mg).

A momento della Valutazione il 54% dei pazienti riferiscono un discreto controllo degli episodi generalizzati, seppur persistono crisi audiogeniche, irrigidimento degli arti, incontinenza urinaria, eventi minori (mioclonie, sfregamento naso, atteggiamento distonico arti superiori e inferiori) e movimenti stereotipati (iperestensione degli arti, movimenti del bacino), pur presentandosi con una ridotta frequenza rispetto alla condizione precedente la terapia. I restanti 46% non riferiscono eventi motori significativi.



7.2 Dati valutazione video-polisonnografica

A seguito dei dati raccolti durante l'anamnesi, i pazienti sono stati sottoposti a registrazione video-polisonnografica al fine di confermare le rispettive diagnosi di SHE e Parasomnia NREM. La Video-polisonnografia è stata eseguita presso l'ambulatorio di Diagnosi e Cura dei Disturbi del sonno.



Nel dettaglio, a conferma della diagnosi di SHE, la polisonnografia ha registrato i seguenti valori:

Valori VPSG	Media	Dev. standard
TST (min)	420,50	65,87
Efficienza di sonno	71,79	29,14
Latenza sonno	25,43	22,96
Numero di risvegli	15,13	15,81
Numero di Arousals	122,5	106,83
Indice Arousal	19,22	13,37
%N1	10,87	11,52
%N2	41,27	6,84
%N3	29,86	12,66
% episodi sonno REM	15,97	9,45
AHI	1,30	1,72
ODI	1,22	1,59
Frequenza cardiaca	60,07	13,45
PLMS Index	21,70	27,54

Nel 19% dei pazienti è stata registrata nella prima parte della notte (N2) e/o nella transizione tra sonno NREM e sonno REM la presenza di un'attività comportamentale correlata agli episodi rappresentata da movimenti complessi e stereotipati, quali:

- Scossa mioclonica;
- Episodi maggiori di natura epilettica;
- Movimenti complessi arti superiori e inferiori.

Accanto a questa attività comportamentale, e' stata registrata un'attività cardiorespiratoria e muscolare caratterizzata da:

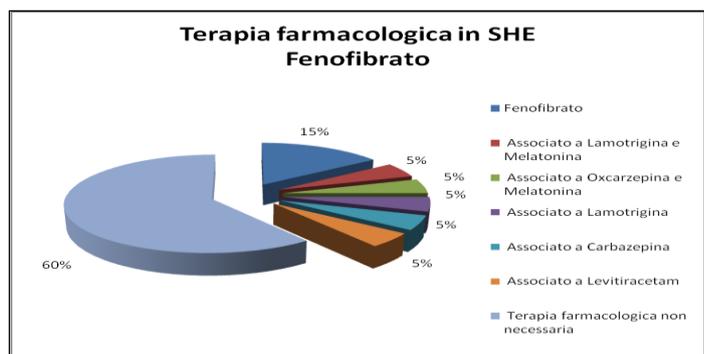
- Bradipnea;
- Tachicardia;
- Agitazione motoria.

Nel 100% dei pazienti sono stati registrati eventi minori, quali:

- atteggiamento distonico degli arti;
- Iperestensione dell'arto inferiore;
- Movimenti ritmici del bacino;
- Sollevamento della mano;
- Bruxismo;
- Movimenti laterali della bocca con attività di deglutizione ripetuta;
- Pedalage;
- Estensione degli arti;
- Grattamento del naso;
- Automatismi oro-gestuali;

Per quanto concerne la qualità del sonno notturno, in tutti i casi è stato registrato un sonno notturno destrutturato, qualitativamente e quantitativamente inefficiente e ad elevata instabilità, frammentato da fenomeni motori minori e crisi maggiori con conseguente compromissione dell'efficienza del sonno.

A seguito di diagnosi di SHE e di somministrazione della batteria di test neuropsicologici, ai pazienti è stata prescritta terapia farmacologica: Fenofibrato (100 mg)



di cui: il 5% associato a Lamotrigina (Lamictal 200 mg) e Melatonina (Circadin 2 mg); il 5% associato a Oxcarzepina (Tolep 300 mg) e Melatonina (Circadin 2 mg); il 5% associato a Lamotrigina (Lamictal 75/100/200 mg); il 5% associato a Carbazepina (Tegretol 800 mg); il 5% assume Levitiracetam (Matever 250 mg). Ai restanti 60% non è stata prescritta alcuna terapia in quanto al momento non ritenuta necessaria.

Mentre, a conferma della diagnosi di Parasonnia NREM, la polisonnografia ha registrato i seguenti valori:

Valori VPSG	Media	Dev. standard
TST	467,36	41,25
% efficienza di sonno	89,73	6,29
Min latenza sonno	16,50	11,67
Numero di risvegli	8,91	8,90
Numero di Arousals	51,1	52,77
Indice Arousal	9,31	5,90
%N1	6,04	2,11
%N2	42,15	7,48
%N3	34,29	6,94
% episodi sonno REM	17,48	4,51
AHI	0,65	1,30
ODI	0,64	1,38
Frequenza cardiaca	65,95	12,25
PLMS Index	5,11	5,32

Nel 100% dei pazienti è stata registrata nella prima parte della notte (N2) la presenza di un'attività comportamentale correlata agli episodi rappresentata da movimenti semplici e stereotipati, quali:

- sfregamento del naso;

- iperestensione della mano e del piede con movimenti degli arti superiori e inferiori associati;
- stiracchiamento;
- movimenti del bacino e di cambio di posizione;
- sollevamento del capo e digrignamento dei denti.

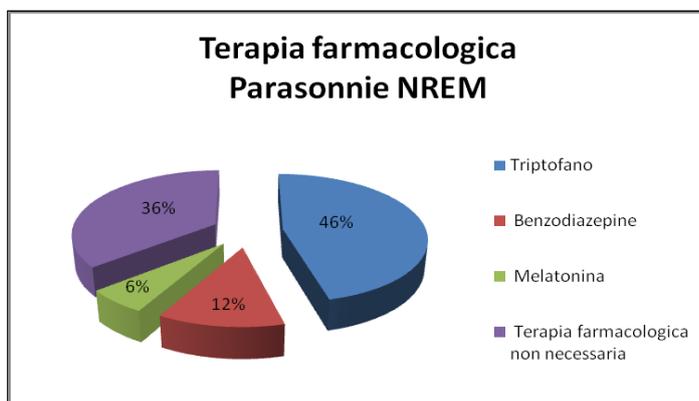
In tre differenti casi, i movimenti semplici e stereotipati sono accompagnati da:

- atteggiamento distonico degli arti superiori e inferiori;
- ipercinesia degli arti inferiori;
- paralisi ipnagogica.

Per quanto concerne la qualità del sonno notturno, nel 100% dei casi è stato registrato un sonno instabile e discretamente efficiente, ovvero caratterizzato dalla fisiologica alternanza delle fasi REM e NREM, con conservazione della macro e microstruttura, ma altamente instabile.

A seguito di diagnosi di Parassonia NREM e di somministrazione della batteria di test neuropsicologici, ai pazienti è stata prescritta terapia farmacologica:

Al 46% dei pazienti è stato somministrato il 5H triptofano (100 mg), nel 9% associato a benzodiazepine (rivotril, 5gtt); al 12% dei pazienti sono state prescritte benzodiazepine (Rivotril, 5gtt) associate a melatonina (Circadin, 2mg); nel 6% è stata prescritta melatonina (Circadin, 2 mg). Ai restanti 36% di pazienti non è stata prescritta alcuna terapia farmacologica in quanto non ritenuta al momento necessaria.



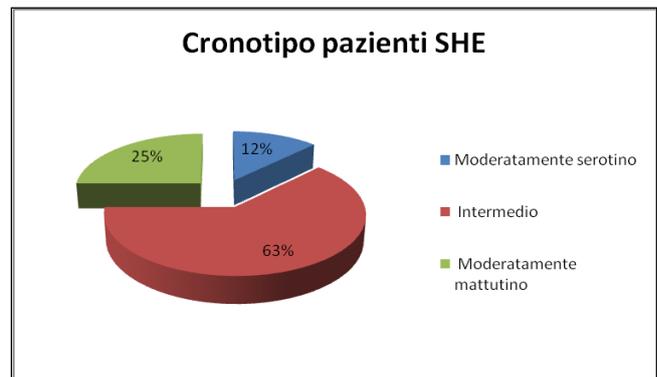
7.3 Caratteristiche del cronotipo

AL fine di garantire la massima prestazione cognitiva, è stato valutato il cronotipo di ciascun soggetto (SHE, Parassonie NREM, controlli sani) .

Sulla base del punteggio ottenuto è stata fissata la visita 1 per la somministrazione dei test neuropsicologici.

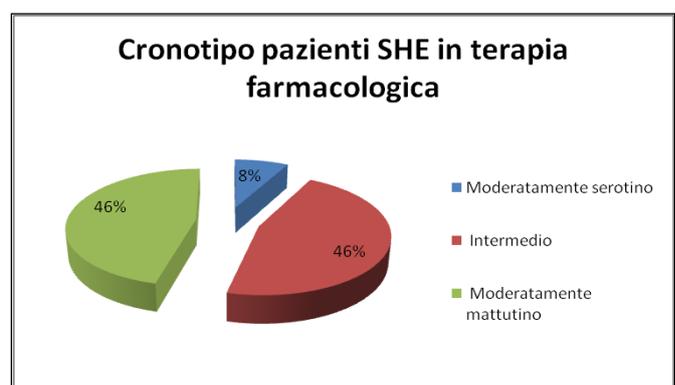
7.3.1 Cronotipo SHE

Dalla somministrazione del Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) (Natale et al., 2006) è emerso che: il 12% dei pazienti ha presentato un cronotipo moderatamente serotino; il 63% ha presentato un cronotipo intermedio; il restante 25% ha presentato un cronotipo moderatamente mattutino.



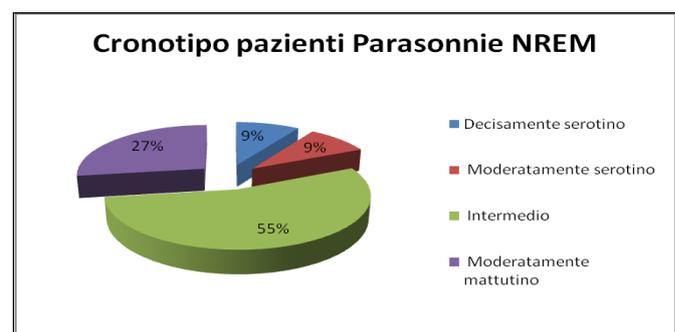
7.3.2 Cronotipo SHE in trattamento farmacologico

Dalla somministrazione del Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) (Natale et al., 2006) è emerso che: l'8% dei pazienti ha presentato un cronotipo moderatamente serotino; il 46% ha presentato un cronotipo intermedio; il restante 46% ha presentato un cronotipo moderatamente mattutino.



7.3.2 Cronotipo Parasonnie NREM

Dalla somministrazione del Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) (Natale et al., 2006) è emerso che:



il 9% dei pazienti ha presentato un cronotipo decisamente serotino; il 9% ha presentato un cronotipo moderatamente serotino; il 55% ha presentato un cronotipo intermedio; il restante 27% ha presentato un cronotipo moderatamente mattutino.

7.4 Funzionamento cognitivo in pazienti con SHE e Parasonnie NREM

Per quanto riguarda il funzionamento cognitivo dei pazienti SHE, dal confronto con i controlli emerge una differenza statisticamente significativa rispetto al test delle Parole di Rey sia nella rievocazione immediata ($p = 0,042$) che differita ($p = 0,028$), al Test di Stroop- Effetto interferenza Tempo ($p = 0,017$), alla Fluenza semantica ($p = 0,021$) e al Modified Wisconsin Card Sorting (MWCST) Test – Errori Perseverativi ($p = 0,042$) (Tabella 1).

Tabella 1. Variabili di Interesse per la Valutazione del Funzionamento Cognitivo nelle SHE, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e Casi e rispettivi p Value.

Variabili di interesse Cognitivo	SHE (n 32)				P value
	Controlli (n 16)		Casi (n 16)		
MMSE (mediana - RIQ)	28,45	2,63	28,15	3,25	0,66
Rey Parole imm (media - \pm DS)	39,66	6,49	33,93	8,60	0,042
Rey Parole diff (media - \pm DS)	7,83	2,60	5,81	2,35	0,028
Stroop Tempo (media - \pm DS)	20,13	4,82	25,47	6,85	0,017
Stroop errori (mediana - RIQ)	0,00	0,75	0,00	2,13	0,30
Rey Copia (mediana - RIQ)	31,50	5,30	30,45	4,50	0,27
Fig Rey imm (media - \pm DS)	14,40	4,88	12,50	8,16	0,43
Fig rey diff (media - \pm DS)	13,66	5,29	11,09	6,85	0,25
MWCST ENP (mediana - RIQ)	3,45	4,60	3,60	5,04	0,29
MWCST EP (mediana - RIQ)	0,50	2,47	2,84	3,80	0,042
MWCST Categorie (mediana - RIQ)	6,00	0,00	6,00	1,13	0,60
Memoria prosa imm (media - \pm DS)	4,43	0,71	4,14	1,59	0,51
Memoria prosa diff (media - \pm DS)	4,77	0,61	4,30	1,98	0,38
Visual search(media - \pm DS)	46,89	4,35	47,72	8,28	0,73
Digit span avanti (media - \pm DS)	4,20	0,64	4,31	1,08	0,73
Digit Span inverso (mediana - RIQ)	5,00	1,00	4,00	2,00	0,32
TMT-A (mediana - RIQ)	41,00	13,00	43,50	15,00	0,090
TMT-B (media - \pm DS)	93,94	29,56	108,06	25,87	0,16
TMT B-A (media - \pm DS)	55,31	23,90	59,38	28,41	0,66
MP - 47 (media - \pm DS)	31,94	3,20	29,37	4,75	0,084
Fluenza fon (media - \pm DS)	29,96	8,54	26,27	8,73	0,24
Fluenza sem (media - \pm DS)	44,50	9,34	36,31	9,69	0,021

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartil

Una differenza significativa fra i due gruppi, sempre relativamente allo studio del funzionamento cognitivo, è inoltre emersa dal confronto fra i tassi di presenza/assenza di punteggio deficitario relativamente alla variabile Figura di Rey immediata: 5 soggetti fra quelli con SHE (31,30 %) presentavano infatti punteggi sotto il cut off di 6,44, utile a stabilire la presenza di un deficit, mentre fra i controlli tutti i soggetti avevano ottenuto punteggi superiori ($p = 0,043$) (tabella 2).

Tabella 2 Variabili di Interesse per la Valutazione del Funzionamento Cognitivo nelle SHE, Numero e Tasso di Soggetti con Punteggi Deficitari fra Controlli e Casi, Rispettivi p Value.

Variabili di interesse disturbi del sonno	SHE (n 32)				P value
	Controlli (n 16)		Casi (n 16)		
MMSE (n - %)	0	0,00	0	0,00	-
Rey Parole imm (n - %)	1	6,30	3	18,80	0,60
Rey Parole diff (n - %)	1	6,30	5	31,30	0,17
Stroop Tempo (n - %)	0	0,00	1	6,30	1,00
Stroop errori (n - %)	0	0,00	2	12,50	0,48
Rey Copia (n - %)	0	0,00	2	12,50	0,48
Fig Rey imm (n - %)	0	0,00	5	31,30	0,043
Fig rey diff (n - %)	1	6,30	5	31,30	0,17
MWCST ENP (n - %)	2	12,50	2	12,50	1,00
MWCST EP (n - %)	0	0,00	2	12,50	0,48
MWCST Categorie (n - %)	1	6,30	3	18,80	0,60
Memoeria prosa imm (n - %)	0	0,00	4	25,00	0,10
Memoria prosa diff (n - %)	0	0,00	2	12,50	0,48
Visual search (n - %)	0	0,00	0	0,00	-
Digit span avanti(n - %)	4	25,00	3	18,80	1,00
Digit span inverso (n - %)	2	12,50	4	25,00	0,65
TMT-A (n - %)	0	0,00	1	6,30	1,00
TMT-B (n - %)	0	0,00	0	0,00	-
TMT B-A (n - %)	0	0,00	0	0,00	-
MP - 47 (n - %)	0	0,00	0	0,00	-
Fluenza fon (n - %)	1	6,30	3	18,80	0,60
Fluenza sem (n - %)	0	0,00	1	6,30	1,00

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Rispetto al funzionamento cognitivo dei pazienti con Parasonnie NREM invece, i punteggi medi della rievocazione differita di Memoria di prosa ($p = 0,037$) e il Digit Span avanti ($p = 0,030$) sono risultati superiori in maniera statisticamente significativa fra i soggetti con parasonnie NREM rispetto ai controlli sani (Tabella 3):

Tabella 3 Variabili di Interesse per la Valutazione del Funzionamento Cognitivo nelle Parasonnie NRME, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e Casi e Rispettivi p Value

Variabili di interesse Cognitivo	Parasonnie (n 22)		P valore		
	Controlli (n 11)	Casi (n 11)			
MMSE (mediana – RIQ)	30,00	2,93	28,19	2,41	0,83
Rey Parole imm(media±DS)	40,24	7,53	39,14	7,46	0,74
Rey Parole diff(mediana-RIQ)	7,60	2,40	6,20	3,13	0,53
Stroop Tempo (media - ±DS)	22,09	4,54	23,09	7,30	0,70
Stroop errori (mediana – RIQ)	1,50	2,25	1,73	1,39	0,50
Rey Copia (media - ±DS)	30,39	2,64	31,97	2,74	0,18
Fig Rey imm (media - ±DS)	13,54	6,64	12,48	8,28	0,74
Fig rey diff (media - ±DS)	14,00	4,70	12,34	7,73	0,55
MWCST ENP(mediana– RIQ)	1,60	2,91	3,30	4,60	0,34
MWCST EP (mediana – RIQ)	1,30	1,80	1,30	2,86	0,95
MWCSTCateg.(mediana-RIQ)	6,00	0,00	6,00	0,00	0,51
M.prosa imm(media - ±DS)	5,63	1,08	5,83	0,70	0,61
M.prosa diff (media - ±DS)	4,37	1,31	5,43	0,85	0,037
Visual search (media - ±DS)	45,77	3,88	46,98	6,53	0,61
Digit span avanti (media±DS)	4,92	0,73	5,64	0,71	0,03
Digit span inv(mediana– RIQ)	5,00	1,00	4,00	1,00	0,12
TMT-B (mediana – RIQ)	116,00	66,00	104,00	53,00	0,97
TMT B-A (mediana – RIQ)	74,00	29,00	58,00	47,00	0,55
MP – 47 (mediana – RIQ)	31,00	7,50	27,50	4,50	0,19
Fluenza fon (media - ±DS)	24,54	7,84	26,76	8,40	0,53
Fluenza sem (media - ±DS)	34,73	5,66	34,45	8,77	0,93

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Tuttavia, tali differenze fra i due gruppi non sono state confermate dal confronto fra tassi di presenza/assenza di punteggio deficitario.

7.4.1 Ruolo dell'ansia di stato sulla performance cognitiva

Per quanto riguarda i pazienti SHE, i punteggi ottenuti nel post valutazione neuropsicologica con lo strumento STAI Y1 hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto a quanto registrato nel pre, sia nell'intero campione ($p < 0,001$), che nei soggetti con SHE ($p = 0,001$) e in quelli senza ($p = 0,031$).

Mentre per quanto riguarda i pazienti con Parasonnie NREM, i punteggi ottenuti nel post valutazione neuropsicologica con lo strumento STAI Y1 hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto a quanto registrato nel pre, sia nell'intero campione ($p < 0,001$), che nei soggetti con parasonnie NRME ($p = 0,016$) e in quelli senza ($p = 0,008$).

7.4.2 Sonnolenza diurna

Rispetto ai pazienti SHE non sono state evidenziate differenze significative fra i due gruppi relativamente alle misure effettuate per la valutazione della sonnolenza diurna ($p = 0,51$). Inoltre, non sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative fra EES e TMT A, TMT B, TMT B-A, Visual Search ($r_s = -0,34$ $p = 0,20$; $r_s = -0,08$ $p = 0,76$; $r_s = 0,14$ $p = 0,60$; $r_s = 0,25$ $p = 0,34$ rispettivamente) al fine di valutare il ruolo della sonnolenza diurna sul funzionamento attentivo.

Per quanto riguarda i pazienti con Parasonnie NREM invece, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative fra i due gruppi relativamente alla sonnolenza diurna ($p = 0,64$). Inoltre, non sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative fra EES e TMT A, TMT B, TMT B-A, Visual Search ($r_s = 0,49$ $p = 0,12$; $r_s = 0,36$ $p = 0,27$; $r_s = 0,19$ $p = 0,58$; $r_s = 0,028$ $p = 0,93$ rispettivamente) per la valutazione del ruolo della sonnolenza diurna sul funzionamento attentivo

7.4.3 Percezione della qualità di sonno e comorbidità con altri disturbi

Per quanto riguarda la percezione del sonno, seppur con un punteggio non superiore al cut-off, emerge una differenza significativa fra soggetti con SHE e controlli sani relativamente al punteggio totale del Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) ($p < 0,001$).

Rispetto alla comorbidità con altri disturbi del sonno, un esito positivo ai test RDB e RLS (domande n.1, n.2 e n. 3) è risultato significativamente più elevato fra i soggetti con SHE rispetto al gruppo di controlli sani ($p = 0,003$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ rispettivamente), confermando la tipologia di movimenti notturni riferiti dai pazienti all'anamnesi. (tabella 3):

Tabella 3 Variabili di Interesse per la Valutazione della qualità e dei disturbi del sonno nelle SHE, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e Casi – Numero e Tasso di soggetti positivi fra Controlli e casi, rispettivi p Value.

Variabili di interesse qualità e disturbi del sonno	SHE (n 32)				P value
	Controlli		Casi		
	(n 16)		(n 16)		
PSQI pt Tot (mediana – RIQ)	4,00	2,00	9,00	4,00	<0,001
BQ pt Tot (mediana – RIQ)	0,00	1,00	1,50	3,00	0,068
RBD (n soggetti positivi - %)	2	12,50	11	68,80	0,003
RLS 1 (n soggetti positivi - %)	5	31,30	15	93,80	<0,001
RLS 2 (n soggetti positivi - %)	2	12,50	14	87,50	<0,001
RLS 3 (n soggetti positivi - %)	1	6,30	14	87,50	<0,001
RLS 4 (n soggetti positivi - %)	7	43,8	9	56,30	0,13

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Rispetto ai pazienti con Parasonnie NREM, invece, dalla valutazione della qualità del sonno non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa casi-controlli.

Rispetto la comorbidità con altri disturbi, invece, è emerso che il 100% dei soggetti con tale disturbo è risultato positivo per il test RBD, contro il 18,20 % misurato fra i rispettivi controlli sani ($p = <0,001$) (tabella 4).

Tabella 4 Variabili di Interesse per la Valutazione Della Qualità e dei Disturbi del Sonno Nelle Parasonnie NRME, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e Casi – Numero e Tasso di Soggetti Positivi fra Controlli e Casi, Rispettivi p Value.

Variabili di interesse qualità e disturbi del sonno	Parasonnie (n 22)				P value
	Controlli		Casi		
	(n 11)		(n 11)		
PSQI pt Tot (media- \pm DS)	4,55	2,38	6,36	2,25	0,08
BQ pt Tot (mediana–RIQ)	0,00	1,00	1,00	2,00	0,14
RBD (n sogg posit - %)	2	18,20	11	100,00	< 0,001
RLS 1 (n sogg posit - %)	4	36,40	7	63,60	0,39
RLS 2 (n sogg posit - %)	3	27,30	6	54,50	0,39
RLS 3 (n sogi posit - %)	4	36,40	7	63,60	0,39
RLS 4 (n soggi posit - %)	1	9,10	4	36,40	0,31

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

7.4.4 Impatto della qualità del sonno sul funzionamento cognitivo

Rispetto alla correlazione tra qualità del sonno e funzionamento cognitivo, sia in pazienti con SHE che in pazienti con Parasonnie NREM non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa casi-controlli.

7.4.5 Valutazione affettivo-comportamentale

I risultati del Beck Depression Inventory (BDI) (dimensione affettiva, dimensione somatica e punteggio totale) per una valutazione di screening dei sintomi depressivi, hanno fatto emergere differenze statisticamente significative ($p = 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ rispettivamente) con valori mediани più elevati fra i soggetti con diagnosi di SHE rispetto al gruppo di controllo.

Tabella 5 Variabili di Interesse per la Valutazione di Ansia e Depressione Nelle SHE, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e Casi e Rispettivi p Value.

Variabili di interesse Ansia - Depressione	SHE (n 32)				P value
	Controlli (n 16)		Casi (n 16)		
BDI dim affettiva (mediana – RIQ)	2,00	5,00	6,00	4,00	0,001
BDI dim somatica (mediana – RIQ)	1,00	1,00	3,50	2,00	<0,001
BDI pt Tot. (mediana – RIQ)	3,00	5,00	10,00	4,00	<0,001
STAY Y1 (mediana – RIQ)	41,00	6,00	41,00	5,00	0,63
STAY Y2 (mediana – RIQ)	44,00	7,00	41,50	5,00	0,28

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Tale dato è stato confermato dal confronto fra i tassi di soggetti con punteggi deficitari al BDI (punteggio totale): 9 soggetti fra quelli con SHE (56,30 %) e 0 soggetti fra i controlli sani (0,00%) (p = 0,001) (tabella 5):

Tabella 5 Variabili di Interesse per la Valutazione di Ansia e Depressione nelle SHE, Numero e Tasso di soggetti con punteggi deficitari fra Controlli e Casi, rispettivi p Value.

Variabili di interesse Ansia e Depressione	SHE (n 32)				P value
	Controlli (n 16)		Casi (n 16)		
BDI pt. Tot (n - %)	0	0,00	9	56,30	0,001
STAI Y1 (n - %)	11	68,80	11	68,80	1,00
STAI Y2 (n - %)	13	81,30	12	75,00	1,00

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Per quanto riguarda i pazienti con Parasonnie NREM, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative fra i due gruppi relativamente alle misure effettuate per la valutazione di ansia di stato (p=0,48), di ansia di tratto (p=0,23) e di depressione (p=0,74).

7.5 Ruolo della terapia farmacologia in pazienti SHE

E' emersa una differenza statisticamente significativa fra i soggetti con SHE in trattamento farmacologico e i controlli sani relativamente ai i punteggi ottenuti con i test Memoria di Prosa – rievocazione immediata ($p < 0,001$) e Memoria di Prosa – rievocazione differita ($p = 0,007$) per la valutazione della memoria lungo termine verbale (tabella 8).

Tabella 8. Variabili di Interesse per la Valutazione del Funzionamento Cognitivo nelle SHE in terapia farmacologica, Valori di Tendenza Centrale per Controlli e SHE e rispettivi p Values.

Variabili di interesse Cognitivo	Totale (n 26)				P value
	Controlli (n 13)		SHE in terapia (n 13)		
MMSE (mediana - RIQ)	30,00	3,01	27,89	3,45	0,17
Rey Parole imm (media - \pm DS)	40,03	5,08	36,25	8,06	0,16
Rey Parole diff (median -RIQ)	8,10	1,90	7,60	4,00	0,57
Stroop Tempo (media - \pm DS)	19,45	5,15	22,25	10,87	0,41
Stroop errori (mediana – RIQ)	0,00	1,25	0,00	0,13	0,45
Rey Copia (media - \pm DS)	32,60	2,62	31,96	3,69	0,62
Fig Rey imm (media - \pm DS)	14,54	6,60	15,72	5,68	0,63
Fig rey diff (media - \pm DS)	15,96	6,41	15,62	5,95	0,89
MWCST ENP (median – RIQ)	3,20	5,33	5,63	7,20	0,22
MWCST EP (mediana – RIQ)	1,00	1,90	1,03	5,34	0,65
MWCST Categ.(mediana-RIQ)	6,00	1,05	6,00	2,02	0,75
M. prosa imm (mediana-RIQ)	5,80	0,80	4,20	1,40	<0,001
M.prosa diff (mediana – RIQ)	5,30	0,90	4,40	1,60	0,007
Visual search (media - \pm DS)	49,48	6,71	45,13	9,16	0,18
Digit span avanti(media - \pm DS)	5,24	0,55	4,71	1,28	0,19
Digit span inv(mediana – RIQ)	4,00	1,00	4,00	2,00	0,46
TMT-A (mediana – RIQ)	46,00	16,00	51,00	16,00	0,21
TMT-B (media - \pm DS)	87,38	35,60	102,00	49,17	0,39
TMT B-A (media - \pm DS)	43,54	35,90	50,62	30,95	0,59
MP – 47 (mediana – RIQ)	32,00	3,80	30,00	6,00	0,27
Fluenza fon (media - \pm DS)	32,90	7,99	29,59	8,65	0,32
Fluenza sem (media - \pm DS)	42,62	10,53	37,15	5,71	0,11

Abbreviazioni: DS, Deviazione Standard; RIQ, Range Interquartile

Non stati comunque individuati soggetti con punteggio deficitario per le due variabili sopracitate, né fra i soggetti in terapia né fra i controlli sani.

8. DISCUSSIONE

Come precedentemente sottolineato, il nostro studio nasce anzitutto dalla curiosità di approfondire le conoscenze nel campo della Sleep-related Hypermotor Epilepsy e dalla necessità di far fronte alle sempre più frequenti difficoltà cognitive lamentate dai pazienti durante la visita specialistica (*“la mia memoria non funziona più”; “non sono più quella di prima”; “adesso non riesco neanche più a seguire un film dall’inizio alla fine”*..).

Pertanto, uno degli obiettivi primari è stato quello di valutarne il funzionamento cognitivo che, alla luce dei risultati ottenuti, appare preservato.

Tuttavia, dal confronto con il gruppo di controllo emerge un’implicazione del funzionamento esecutivo e mnesico.

Analizzando tali risultati nel dettaglio, emerge un’implicazione del funzionamento esecutivo in termini di difficoltà nell’inibire l’interferenza, di flessibilità cognitiva e di capacità di recupero di informazioni basate su strategie di ricerca efficaci.

Inoltre, emerge un’implicazione della memoria episodica a lungo termine verbale e, in misura minore, visuo-spaziale.

Tale profilo potrebbe evidenziare difficoltà nell’utilizzo di strategie efficaci, da parte dei soggetti, nel recupero della traccia mnestica. La stessa potrebbe andare incontro ad un deficitario processo di consolidamento delle informazioni ed essere correlata alla frequenza delle crisi e alla gravità del disturbo (Wood et al., 2010).

I dati emersi sono supportati dalla letteratura e sottolineano che, quando presente, l’implicazione cognitiva sembra riguardare principalmente funzioni esecutive e memoria (Wood et al., 2010; Licchetta et al., 2018).

Il coinvolgimento esecutivo può essere spiegato dal ruolo svolto dalle strutture del lobo frontale sui processi mentali superiori, sottolineando il ruolo chiave delle funzioni esecutive nell’elaborazione di risposte comportamentali adeguate agli stimoli ricevuti (O’Muircheartaigh, & Richardson, 2012). Un’ipotesi interpretativa del coinvolgimento mnesico, invece, prende in considerazione il ruolo fondamentale del sonno ad onde lente nel consolidamento delle tracce mnesiche (Cascardo et al., 2009; Takashima et al., 2008).

Infatti, la frammentazione del sonno riscontrata in questa tipologia di pazienti come conseguenza delle crisi (originate da regioni sia frontali che extrafrontali) ma ancor più dipendente dalla presenza di periodiche scariche subcliniche, alterando l'attività elettrica in sonno del lobo frontale, potrebbe interferire con i processi di consolidamento delle tracce mnesiche (Cascardo et al., 2009; Terzaghi et al., 2008).

Pertanto, le implicazioni cognitive emerse rispetto al gruppo di controllo, potrebbero rendere conto sicuramente delle difficoltà soggettive sperimentate nella vita quotidiana dai pazienti.

Proseguendo, ad un'osservazione qualitativa si evince in entrambi i gruppi un punteggio al Mini Mental State Examination (MMSE) al di sotto della norma rispetto ai controlli. Si tratta del primo test dell'intera batteria neuropsicologica ad essere somministrato, perciò tale punteggio potrebbe rispecchiare il ruolo dell'ansia di stato sull'iniziale performance che si riduce man mano che la valutazione procede sino a mostrare una riduzione statisticamente significativa nel post. Ciò porterebbe a considerare un coinvolgimento, seppur lieve, dell'ansia di stato, ovvero della sensazione soggettiva variabile e transitoria di aumento dell'attività del sistema nervoso autonomo, di preoccupazione e tensione (ed eventualmente di comportamenti relazionali di evitamento) relativa a una situazione stimolo, peraltro nuova, come la valutazione neuropsicologica.

Oltre alle difficoltà cognitive, i pazienti riferivano anche sonnolenza diurna.

Dal confronto con i controlli non emerge una differenza statisticamente significativa all'Epworth Sleepiness Scale (ESS), questionario autosomministrato che consente di indagare dettagliatamente otto specifiche situazioni nella vita di tutti i giorni in cui può presentarsi la sonnolenza.

Pertanto, durante la somministrazione, i pazienti hanno dovuto "riflettere" sull'effettiva condizione che vivono, giungendo alla conclusione che quanto da loro riferito alla visita specialistica non rappresenta una condizione di notevole impatto sulle attività di vita quotidiana e, pertanto, sul funzionamento attentivo, indagato nelle sue diverse componenti (selettiva, sostenuta e divisa) mediante Visual search e TMT A-B.

Rispetto alla comorbidità con altri disturbi del sonno, si evidenzia un esito positivo ai test RLS e RBD, che si traduce in sensazioni spiacevoli o fastidiose alle gambe quando il soggetto è a riposo con associata necessità di muoverle. Inevitabilmente, trattandosi la SHE di un disturbo che si verifica durante la fase NREM non è possibile che si verifichi la presenza di RBD, disturbo del sonno che invece si manifesta nel REM. Tuttavia, questa informazione è sconosciuta ai pazienti, i

quali si sono limitati a confermare, come richiesto dal questionario RBD, la presenza di movimenti notturni degli arti, quasi come se “agissero” durante la notte. Ciò comporta una percezione della qualità del sonno leggermente più scarsa rispetto al gruppo di controllo, come mostrato dal punteggio al Pittsburgh Sleep Questionnaire Index (PSQI), che, tuttavia, non evidenzia un impatto statisticamente significativo sul funzionamento cognitivo. A questo proposito, è opportuno sottolineare che il questionario sopraindicato riporta una percezione soggettiva della qualità del sonno e potrebbe risentire della presenza dello sperimentatore al momento della compilazione e, di conseguenza, potrebbe influire sulle risposte fornite dal paziente.

Le crisi che occorrono durante la notte, il coinvolgimento cognitivo, l’”agire” durante il sonno e la sensazione spiacevole agli arti inferiori intaccano inevitabilmente l’area affettiva, come dimostrato dalla presenza di sintomi depressivi emersi al Beck Depression Inventory (BDI).

Il questionario di screening, che indaga le dimensioni affettiva e somatica ha fatto emergere lievi sintomi depressivi in particolare modo relativi a calo della libido, preoccupazioni somatiche, calo ponderale, affaticabilità, calo dell’appetito e disturbi del sonno, confermando la deflessione del tono dell’umore riferita alla visita specialistica in rapporto alle difficoltà che tali crisi portano sul piano relazionale e sociale.

Inoltre, ad una valutazione qualitativa si evince la presenza di una lieve condizione ansiosa riportata peraltro già alla prima visita.

Tale condizione, però, coinvolge entrambi i gruppi e pertanto non è imputabile allo specifico disturbo.

Pertanto, quanto emerso risulta supportato dalla letteratura che sottolinea come la ricorrenza delle crisi notturne durante il sonno NREM possa essere molto elevata determinandone una significativa frammentazione che può tradursi in una percezione di sonno non ristoratore a cui spesso si associano difficoltà cognitive e impatto negativo sulla qualità della vita con conseguente alterazione del tono dell’umore (Menghi et al., 2018; Tinuper et al., 2016; Drane et al., 2006; Nobili et al., 2003; Peled & Lavie, 1986; Maccario & Lustman, 1990; Oldani, Zucconi, Castronovo & Ferini-Strambi, 1998; Schwalen & Jörg, 1998; Alanis-Guevara et al., 2005).

Accanto al funzionamento cognitivo–comportamentale dei pazienti SHE, altro obiettivo è stato quello di verificare se i pazienti con Parasomnia NREM mostrino un effettivo coinvolgimento delle funzioni cognitive che possa rispecchiare le loro difficoltà percepite durante il giorno.

Tali pazienti, al momento dell’anamnesi, riferivano la presenza di diversi sintomi, tra cui sonnolenza diurna, difficoltà attentive e disturbi d’ansia.

Per tali motivi e per il noto ruolo che svolge il sonno NREM sul funzionamento cognitivo e comportamentale (Stallman, 2017; Zadra et al., 2008), abbiamo deciso di verificare la presenza delle riferite difficoltà soggettive.

Rispetto al funzionamento cognitivo, i nostri risultati, peraltro in accordo con la letteratura, non mostrano una differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli, che possa spiegare le difficoltà attentive riferite (Labelle et al., 2015).

Peraltro si evincono risultati statisticamente superiori rispetto ai controlli alla rievocazione differita della Memoria di prosa ed al Digit Span avanti, evidenziando un migliore coinvolgimento della memoria a breve e lungo termine verbale, seppur tali differenze non sono state confermate dal confronto fra tassi di presenza/assenza di punteggio deficitario.

Sulla base dei risultati emersi, quindi, non è possibile asserire che nelle Parasonnie del sonno NREM vi sia una compromissione delle funzioni cognitive indagate.

Così come per i pazienti con SHE, anche quelli con Parasonnie NREM mostrano un punteggio al Mini Mental State Examination (MMSE) al di sotto della norma, seppur non statisticamente significativo rispetto ai controlli. Anche in questo caso è plausibile considerare per entrambi i gruppi un coinvolgimento, seppur lieve, dell'ansia di stato relativamente a una situazione stimolo, peraltro nuova, come la valutazione neuropsicologica, ridotta in maniera statisticamente significativa al termine dell'intera prestazione.

Dalla letteratura si evince, inoltre, che la comorbidità con altri disturbi durante il sonno possa essere associata a sonnolenza diurna e disturbi comportamentali (Stallman, 2017; Zadra et al., 2008).

E' emerso che tutti i pazienti con Parasonnie NREM abbiano avuto un esito positivo al test RBD. Così come per i pazienti con SHE, anche in questo caso hanno confermato, come richiesto dal questionario, la presenza di movimenti notturni degli arti, quasi come se "agissero" durante la notte.

Tuttavia, non vi è una correlazione statisticamente significativa tra sonnolenza diurna e funzionamento attentivo, valutato nelle sue diverse componenti: attenzione selettiva visiva (Visual search), sostenuta, divisa (TMT A-B) e lo shifting attentivo.

Inoltre, non si evince una differenza rispetto ai controlli relativamente alla qualità del sonno, seppur riferito dalla metà dei pazienti alla visita specialistica come non ristoratore, né un impatto statisticamente significativo sul funzionamento cognitivo. Anche in questo caso, il questionario Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) riporta una percezione soggettiva della qualità del

sonno e potrebbe risentire della presenza dello sperimentatore al momento della compilazione e, di conseguenza, influire sulle risposte fornite dal paziente.

Inoltre, ad una valutazione qualitativa si evince la presenza di una lieve condizione ansiosa riportata peraltro già alla prima visita.

Tale condizione, però, coinvolge entrambi i gruppi e, anche in questo caso, non è imputabile allo specifico disturbo.

Altro obiettivo primario è stato quello di studiare il ruolo della terapia farmacologica sul funzionamento cognitivo in pazienti con Sleep-related Hypermotor Epilepsy, al momento della valutazione la metà di essi riferiva un discreto controllo degli episodi generalizzati, eventi motori significativi e una frequenza ridotta delle crisi rispetto alla condizione precedente, a dimostrazione dell'efficacia della terapia antiepilettica tradizionale (De Paolis et al., 2013).

Inoltre, il fenofibrato, utilizzato come terapia aggiuntiva, mostra una significativa riduzione della frequenza delle crisi (Puligheddu et al., 2017).

Tuttavia, dai risultati ottenuti emerge, a fronte di un funzionamento cognitivo preservato, una differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli alla rievocazione immediata e differita della Memoria di prosa, evidenziando un coinvolgimento della memoria episodica verbale.

Ciò a dimostrazione del fatto che la terapia farmacologica potrebbe indurre effetti positivi sulla sfera cognitiva tenendo, tuttavia, conto delle caratteristiche del singolo paziente e della suscettibilità individuale (Eddy et al., 2011); tuttavia, l'instabilità del sonno NREM permane, continuandola ad influenzare (De Paoli et al., 2013; Eddy et al., 2011).

9. CONCLUSIONI

Il nostro studio ha voluto valutare due punti fondamentali:

1. il funzionamento cognitivo-comportamentale di pazienti con SHE e l'effettiva presenza di deficit di alcune funzioni cognitive in pazienti con Parasonnie NREM che possa rispecchiare le difficoltà percepite durante il giorno;
2. il possibile ruolo della terapia antiepilettica in pazienti con SHE.

Rispetto al primo punto, le riferite difficoltà cognitive dei pazienti SHE a causa dell'instabilità del sonno NREM, trovano conferma dai risultati ottenuti alla Valutazione Neuropsicologica, facendo emergere un'implicazione esecutiva e mnesica, confermata dalla letteratura (Wood et al., 2010; Licchetta et al., 2018; Cascardo et al., 2009).

Ciò a dimostrazione di quanto emerso dalla Conferenza di Consenso nel 2014 a Bologna (Tinuper et al., 2016) che ha ritenuto fuorviante il termine *lobo frontale*, non sempre appropriato perché le crisi possono derivare anche da aree extrafrontali, con coinvolgimento di ulteriori domini cognitivi. Infatti, la zona epilettogena potrebbe essere più frequentemente nel lobo temporale o nella corteccia insulare, ma anche nell'area parietale e opercolare (Nobili et al., 2002; Rheims et al., 2008; Ryvlin et al., 2006; Gibbs et al., 2016).

Perciò il "*lobo frontale*" può rappresentare un percorso finale comune per le crisi originate in altre regioni cerebrali, evidenziando sempre il ruolo chiave delle funzioni esecutive nella elaborazione di risposte comportamentali adeguate agli stimoli ricevuti (Rheims et al., 2008; O'Muirheartaigh & Richardson, 2012).

Rispetto alle Parasonnie NREM, il nostro studio ha verificato se le riferite difficoltà soggettive fossero confermate dalla Valutazione Neuropsicologica. Dai risultati ottenuti, peraltro in accordo con la letteratura, non è possibile afferire tali sintomi ad un coinvolgimento cognitivo.

Per quanto riguarda il secondo punto, la somministrazione della terapia antiepilettica in pazienti SHE potrebbe indurre effetti positivi sulla sfera cognitiva tenendo conto, tuttavia, delle caratteristiche del singolo paziente e della suscettibilità individuale (Eddy et al., 2011).

Inoltre, sappiamo che le crisi notturne possono essere anche molto elevate incidendo negativamente sulla qualità di vita dei pazienti (Nobili et al., 2003; Peled & Lavie, 1986; Maccario & Lustman, 1990; Oldani, Zucconi, Castronovo & Ferini-Strambi, 1998; Schwalen & Jörg, 1998; Alanis-

Guevara et al., 2005), pertanto, la terapia aggiuntiva con fenofibrato potrebbe ridurre la comparsa (Puligheddu et al., 2017).

Inoltre emerge la presenza di una lieve deflessione del tono dell'umore, a conferma dell'impatto negativo delle crisi notturne sul piano relazionale e sociale riferito dai pazienti alla visita specialistica.

Riguardo lo studio, obiettivo prossimo sarà quello di incrementare la numerosità campionaria ed indagare ulteriormente le implicazioni cognitive emerse, anche attraverso l'uso di modelli che tengano conto di eventuali covariate quali genere, età e scolarità.

Inoltre, al fine di valutare la qualità del sonno e la sua implicazione sul funzionamento cognitivo, ulteriore obiettivo sarà quello di correlare oggettivamente la quantità di sonno profondo (N3) con i punteggi ai test cognitivi. Un'ulteriore interessante valutazione sarà relativa alla correlazione dei dati sopraindicati con il CAP rate, indice di instabilità del sonno.

Da evidenziare all'interno del presente lavoro è la possibilità di un bias di selezione derivante dalla difficoltà nel sostenere l'esame neuropsicologico in soggetti affetti da SHE e caratterizzati da grave compromissione cognitiva, da cui deriva la conseguente esclusione di tali soggetti all'interno del campione considerato.

Infine, rispetto alla Valutazione Neuropsicologica, nel presente studio l'attenzione è stata valutata tramite prove "carta e matita" che consentono l'indagine di due parametri fondamentali delle prestazioni attentive: il tempo (la velocità di esecuzione) e l'accuratezza (omissioni e false risposte) nella rilevazione degli stimoli target.

Tuttavia, obiettivo futuro sarà quello di ampliare lo studio delle funzioni attentive mediante ulteriore approfondimento delle varie componenti quali allerta, attenzione sostenuta e attenzione divisa.

BIBLIOGRAFIA

- Mahowald, M. W., Cramer Bornemann, M. A., & Schenck, C. H. (2011). State dissociation, human behavior, and consciousness. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(19), 2392–2402. <https://doi.org/10.2174/156802611797470277>
- Drane, D. L., Lee, G. P., Cech, H., Huthwaite, J. S., Ojemann, G. A., Ojemann, J. G., ... Meador, K. J. (2006). Structured Cueing on a Semantic Fluency Task Differentiates Patients with Temporal Versus Frontal Lobe Seizure Onset. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 9(2), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.06.010>
- Cascardo, B., Scarpa, P., Nobili, L., Lo Russo, G., Bottini, G. (2009). Neuropsychological profile of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy patients. *Bollettino – Lega Italiana Contro l’Epilessia*, 138, 87-88.
- Licchetta, L., Poda, R., Vignatelli, L., Pippucci, T., Zenesini, C., Menghi, V., ... Bisulli, F. (2018). Profile of neuropsychological impairment in Sleep-related Hypermotor Epilepsy. *Sleep Medicine*, 48, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.027>
- Menghi, V., Bisulli, F., Tinuper, P., & Nobili, L. (2018). Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. *Nature and Science of Sleep*, 10, 317–326. <https://doi.org/10.2147/NSS.S152624>
- Zadra, A., Pilon, M., & Montplaisir, J. (2008). Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Annals of Neurology*, 63(4), 513–519. <https://doi.org/10.1002/ana.21339>
- Labelle, M.-A., Dang-Vu, T. T., Petit, D., Desautels, A., Montplaisir, J., & Zadra, A. (2015). Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers. *Journal of Sleep Research*, 24(6), 658–665. <https://doi.org/10.1111/jsr.12315>
- Placidi, F., & Romigi, A. (2004). Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi. *Noos*, 1, 7–14.

- Lee, C. P., & Abisheganaden, J. A. (2016). A Brief History of the Biology of Sleep. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 45(9), 413–415.
- Macnish, R. (1834). *The philosophy of sleep*. New York: D. Appleton & Co. p.1
<http://archive.org/details/philosophysleep04macngoog>
- Bremer, F. (1935). *Cerveau isolé et physiologie du sommeil*. CR Soc Biol (Paris), 118:1235-41.
- Bremer, F. (1970). Preoptic hypnogenic focus and mesencephalic reticular formation. *Brain Research*, 21(1), 132–134. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90028-4)
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(2), 251–267. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.2.251>
- Economo, C. V. (1931). *Encephalitis lethargica: its sequelae and treatment*. Oxford, England: Oxford Univ. Press.
- Berger, H. (1938). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XIV. [The electro-encephalogram of man. XIV.]. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 108, 407–431. <https://doi.org/10.1007/BF01824101>
- Gloor, P. (1994). Berger lecture. Is Berger’s dream coming true? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(4), 253–266. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90143-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90143-0)
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935a). Potential rhythmys of the cerebral cortex during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 81(2111), 597–598. <https://doi.org/10.1126/science.81.2111.597>
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935b). Further obsrvations on the potential rhythmys of the cerebral cortex during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, 82(2122), 198–200. <https://doi.org/10.1126/science.82.2122.198>
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21(2), 127–144. <https://doi.org/10.1037/h0057431>

- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *118*(3062), 273–274. <https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273>
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1955). Two types of ocular motility occurring in sleep. *Journal of Applied Physiology*, *8*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1152/jappl.1955.8.1.1>
- Jouvet, M., & Michel, F. (1959). Corrélations électromyographique du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, *153*(3), 422–425. <http://www.lissa.fr/rep/articles/13663472>
- Sterman, M. B., & Clemente, C. D. (1962). Forebrain inhibitory mechanisms: sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat. *Experimental Neurology*, *6*, 103–117. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(62\)90081](https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90081)
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Quan, S. F., ... Vaughn, B. V. (2017). AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *13*(5), 665–666. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6576>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2014). *Principi di neuroscienze. Volume unico.* (V. Perri & G. Spidalieri, Trans.) (4 edizione). CEA.
- Casagrande, M., & De Gennaro, L. (1998). *Psicofisiologia del sonno. Metodi e tecniche di ricerca.* Milano: Cortina Raffaello.
- Carskadon, M., Dement, W. (2005). Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 13–23.
- Gais, S., Mölle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *22*(15), 6830–6834. <https://doi.org/20026697>

- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology*, *53*(5), 339–346. <https://doi.org/10.1037/h0048189>
- Broughton, R. J. (1968). Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in “dreaming sleep.” *Science (New York, N.Y.)*, *159*(3819), 1070–1078. <https://doi.org/10.1126/science.159.3819.1070>
- Rusak, B., & Zucker, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *Physiological Reviews*, *59*(3), 449–526. <https://doi.org/10.1152/physrev.1979.59.3.449>
- Parrino, L., Boselli, M., Spaggiari, M. C., Smerieri, A., & Terzano, M. G. (1998). Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *107*(6), 439–450. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(98\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(98)00108-4)
- Parrino, L., Halasz, P., Tassinari, C. A., & Terzano, M. G. (2006). CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Medicine Reviews*, *10*(4), 267–285. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.12.004>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *10*, 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.05.002>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, *81*(1), 12–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Olcese, U., Esser, S. K., & Tononi, G. (2010). Sleep and Synaptic Renormalization: A Computational Study. *Journal of Neurophysiology*, *104*(6), 3476–3493. <https://doi.org/10.1152/jn.00593.2010>
- Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., & Mölle, M. (2013). Napping to renew learning capacity: enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *The European Journal of Neuroscience*, *37*(7), 1142–1151. <https://doi.org/10.1111/ejn.12118>

- Nere, A., Olcese, U., Balduzzi, D., & Tononi, G. (2012). A Neuromorphic Architecture for Object Recognition and Motion Anticipation Using Burst-STDP. *PLoS ONE*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036958>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(2), 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Winocur, G., Moscovitch, M., & Bontempi, B. (2010). Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal–neocortical interactions. *Neuropsychologia*, 48, 2339–2356. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.016>
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M. A., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(7), 310–318. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.008>
- Maquet, P., Schwartz, S., Passingham, R., & Frith, C. (2003). Sleep-Related Consolidation of a Visuomotor Skill: Brain Mechanisms as Assessed by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Neuroscience*, 23(4), 1432–1440. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01432.2003>
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., ... Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44(3), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.007>
- Möller, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(38), 13963–13968. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402820101>

- Hasselmo, M.E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(9), 351–359.
- Hasselmo, M. E. (2006). The Role of Acetylcholine in Learning and Memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 710–715. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.09.002>
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, 11(6), 679–685. <https://doi.org/10.1101/lm.80504>
- Gais, S., Lucas, B., & Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, 13(3), 259–262. <https://doi.org/10.1101/lm.132106>
- Durmer, J. S., & Dinges, D. F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, 25(1), 117–129. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867080>
- Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
- Tomasi, D., Wang, R. L., Telang, F., Boronikolas, V., Jayne, M. C., Wang, G.-J., ... Volkow, N. D. (2009). Impairment of Attentional Networks after 1 Night of Sleep Deprivation. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 19(1), 233–240. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn073>
- Chee, M. W. L., Tan, J. C., Parimal, S., & Zagorodnov, V. (2010). Sleep deprivation and its effects on object-selective attention. *NeuroImage*, 49(2), 1903–1910. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.067>
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model. In *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control* (pp. 28–61). New York, NY, US: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139174909.005>
- Venkatraman, V., Chuah, Y. M. L., Huettel, S. A., & Chee, M. W. L. (2007). Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep*, 30(5), 603–609. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.603>

- Fernandes, C., Rocha, N. B. F., Rocha, S., Herrera-Solís, A., Salas-Pacheco, J., García-García, F., ... Arias-Carrión, O. (2015). Detrimental role of prolonged sleep deprivation on adult neurogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00140>
- Van Der Werf, Y. D., Altena, E., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E. J., Vis, J. C., De Rijke, W., & Van Someren, E. J. W. (2009). Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nature Neuroscience*, 12(2), 122–123. <https://doi.org/10.1038/nn.2253>
- Licchetta, L., Bisulli, F., Vignatelli, L., Zenesini, C., Di Vito, L., Mostacci, B., ... Tinuper, P. (2017). Sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 88(1), 70–77. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003459>
- Tinuper, P., & Bisulli, F. (2017). From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure*, 44, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.023>
- Provini, F., Plazzi, G., Tinuper, P., Vandi, S., Lugaresi, E., & Montagna, P. (1999). Nocturnal frontal lobe epilepsy: A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*, 122(6), 1017–1031. <https://doi.org/10.1093/brain/122.6.1017>
- Vignatelli, L., Bisulli, F., Giovannini, G., Licchetta, L., Naldi, I., Mostacci, B., ... Meletti, S. (2015). Prevalence of Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy in the Adult Population of Bologna and Modena, Emilia-Romagna Region, Italy. *Sleep*, 38(3), 479–485. <https://doi.org/10.5665/sleep.4514>
- Tinuper, P., Bisulli, F., Cross, J. H., Hesdorffer, D., Kahane, P., Nobili, L., ... Ottman, R. (2016). Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*, 86(19), 1834–1842. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002666>
- Lugaresi, E., & Cirignotta, F. (1981). Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep*, 4(2), 129–138. <https://doi.org/10.1093/sleep/4.2.129>
- Lugaresi, E., Cirignotta, F., & Montagna, P. (1986). Nocturnal paroxysmal dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 49, 375–380. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.4.375>

- Tinuper, P., Cerullo, A., Cirignotta, F., Cortelli, P., Lugaresi, E., & Montagna, P. (1990). Nocturnal paroxysmal dystonia with short-lasting attacks: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizures. *Epilepsia*, *31*(5), 549–556. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb06105>
- Nobili, L., Francione, S., Cardinale, F., & Lo Russo, G. (2002). Epileptic nocturnal wanderings with a temporal lobe origin: a stereo-electroencephalographic study. *Sleep*, *25*(6), 669–671.
- Rheims, S., Ryvlin, P., Scherer, C., Minotti, L., Hoffmann, D., Guenot, M., ... Kahane, P. (2008). Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*, *49*(12), 2030–2040. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01675>
- Ryvlin, P., Minotti, L., Demarquay, G., Hirsch, E., Arzimanoglou, A., Hoffman, D., ... Kahane, P. (2006). Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*, *47*(4), 755–765. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00510>
- Gibbs, S. A., Proserpio, P., Terzaghi, M., Pigorini, A., Sarasso, S., Lo Russo, G., ... Nobili, L. (2016). Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Medicine Reviews*, *25*, 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.002>
- Oldani, A., Zucconi, M., Castronovo, C., & Ferini-Strambi, L. (1998). Nocturnal frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep apnea syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, *98*(1), 67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb07381.x>
- Schwalen, S., & Jörg, J. (1998). [Day time fatigue in frontal lobe epilepsy with primarily sleep-related seizures. A case report]. *Der Nervenarzt*, *69*(2), 166–170.
- Scheffer, I. E., Bhatia, K. P., Lopes-Cendes, I., Fish, D. R., Marsden, C. D., Andermann, F., ... Manson, J. I. (1994). Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet (London, England)*, *343*(8896), 515–517. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91463-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91463-x)
- Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., Wallace, R. H., Phillips, H. A., Sutherland, G. R., ... Berkovic, S. F. (1995). A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4

- subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics*, 11(2), 201–203. <https://doi.org/10.1038/ng1095-201>
- Marini, C., & Guerrini, R. (2007). The role of the nicotinic acetylcholine receptors in sleep-related epilepsy. *Biochemical Pharmacology*, 74(8), 1308–1314. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.030>
- Picard, F., Bruel, D., Servent, D., Saba, W., Fruchart-Gaillard, C., Schöllhorn-Peyronneau, M.-A., ... Bottlaender, M. (2006). Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 8), 2047–2060. <https://doi.org/10.1093/brain/awl156>
- Heron, S. E., Smith, K. R., Bahlo, M., Nobili, L., Kahana, E., Licchetta, L., ... Dibbens, L. M. (2012). Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics*, 44(11), 1188–1190. <https://doi.org/10.1038/ng.2440>
- Nobili, L., Francione, S., Mai, R., Tassi, L., Cardinale, F., Castana, L., ... Cossu, M. (2003). Nocturnal frontal lobe epilepsy: intracerebral recordings of paroxysmal motor attacks with increasing complexity. *Sleep*, 26(7), 883–886.
- Peled, R., & Lavie, P. (1986). Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence: a form of nocturnal epilepsy. *Neurology*, 36(1), 95–98. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.1.95>
- Maccario, M., & Lustman, L. I. (1990). Paroxysmal nocturnal dystonia presenting as excessive daytime somnolence. *Archives of Neurology*, 47(3), 291–294. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530030061017>
- Oldani, A., Zucconi, M., Castronovo, C., & Ferini-Strambi, L. (1998). Nocturnal frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep apnea syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 98(1), 67–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb07381.x>
- Montagna, P. (1992). Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. *Neurology*, 42(7 Suppl 6), 61–67.

- Alanis-Guevara, I., Peña, E., Corona, T., López-Ayala, T., López-Meza, E., & López-Gómez, M. (2005). Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 7(3), 481–485. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.06.010>
- Vignatelli, L., Bisulli, F., Naldi, I., Ferioli, S., Pittau, F., Provini, F., ... Tinuper, P. (2006). Excessive Daytime Sleepiness and Subjective Sleep Quality in Patients with Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: A Case-Control Study. *Epilepsia*, 47(s5), 73–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00882>
- Rinaldi, R., Vignatelli, L., D'Alessandro, R., Bassein, L., Sforza, E., Plazzi, G., ... Lugaresi, E. (2001). Validation of symptoms related to excessive daytime sleepiness. *Neuroepidemiology*, 20(4), 248–256. <https://doi.org/10.1159/000054798>
- Wood, A. G., Saling, M. M., Fedi, M., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., Benjamin, C., & Reutens, D. C. (2010). Neuropsychological function in patients with a single gene mutation associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 17(4), 531–535. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.168>
- Takashima, A., Petersson, K. M., Rutter, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwartz, M. J., ... Fernández, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 756–761. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507774103>
- Terzaghi, M., Sartori, I., Mai, R., Tassi, L., Francione, S., Cardinale, F., ... Nobili, L. (2008). Coupling of minor motor events and epileptiform discharges with arousal fluctuations in NFLE. *Epilepsia*, 49, 670–676. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01419.x>
- De Paolis, F., Colizzi, E., Milioli, G., Grassi, A., Riccardi, S., Puligheddu, M., ... Parrino, L. (2013). Effects of antiepileptic treatment on sleep and seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Sleep Medicine*, 14(7), 597–604. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.014>
- Malow, B. A. (2007). The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia*, 48 Suppl 9, 36–38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01400>

- Eriksson, S. H. (2011). Epilepsy and sleep. *Current Opinion in Neurology*, 24(2), 171–176. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283445355>
- Foldvary-Schaefer, N., & Grigg-Damberger, M. (2006). Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 23(1), 4–20. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000206877.90232>
- Berg, A. T., Testa, F. M., & Levy, S. R. (2011). Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Annals of Neurology*, 70(4), 566–573. <https://doi.org/10.1002/ana.22461>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397>.
- Sillanpää, M., & Schmidt, D. (2006). Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 617–624. <https://doi.org/10.1093/brain/awh726>
- Puligheddu, M., Melis, M., Pillolla, G., Milioli, G., Parrino, L., Terzano, G. M., ... Muntoni, A. L. (2017). Rationale for an adjunctive therapy with fenofibrate in pharmaco-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 58(10), 1762–1770. <https://doi.org/10.1111/epi.13863>
- Aldenkamp, A. P., & Vermeulen, J. (1995). Phenytoin and carbamazepine: Differential effects on cognitive function. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 4(2), 95–104. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(95\)80088-3](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(95)80088-3)
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(6), 385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>

- Kazaglis, L., & Cramer Bornemann, M. (2016). Classification of Parasomnias. *Current Sleep Medicine Reports*, 2. <https://doi.org/10.1007/s40675-016-0039-y>
- Markov, D., Jaffe, F., & Doghramji, K. (2006). Update on Parasomnias. *Psychiatry (Edgmont)*, 3(7), 69–76. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958868/>
- Mahowald, M. W., & Schenck, C. H. (1992). Dissociated states of wakefulness and sleep. *Neurology*, 42(7 Suppl 6), 44–51; discussion 52.
- Hobson, J. (2007). Normal and Abnormal States of Consciousness. In *The Blackwell Companion to Consciousness* (pp. 99–113). <https://doi.org/10.1002/9780470751466.ch8>
- Stallman, H. M. (2017). Assessment and treatment of sleepwalking in clinical practice. *Australian Family Physician*, 46(8), 590–593.
- Lecendreux, M., Bassetti, C., Dauvilliers, Y., Mayer, G., Neidhart, E., & Tafti, M. (2003). HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry*, 8(1), 114–117. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001203>
- Heidbreder, A., Frauscher, B., Mitterling, T., Boentert, M., Schirmacher, A., Hörtnagl, P., ... Högl, B. (2016). Not Only Sleepwalking But NREM Parasomnia Irrespective of the Type Is Associated with HLA DQB1*05:01. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(4), 565–570. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5692>
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5810), 393–395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- Pressman, M. R. (2007). Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep Medicine Reviews*, 11(1), 5–30; discussion 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.06.003>
- Attarian, H. (2010). Treatment options for parasomnias. *Neurologic Clinics*, 28(4), 1089–1106. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.03.025>

- Guilleminault, C., Kirisoglu, C., Bao, G., Arias, V., Chan, A., & Li, K. K. (2005). Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 5), 1062–1069. <https://doi.org/10.1093/brain/awh481>
- Galbiati, A., Rinaldi, F., Giora, E., Ferini-Strambi, L., & Marelli, S. (2015). Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias. *Behavioural Neurology*, *2015*, 786928. <https://doi.org/10.1155/2015/786928>
- Kierlin, L., & Littner, M. R. (2011). Parasomnias and antidepressant therapy: a review of the literature. *Frontiers in Psychiatry*, *2*, 71. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00071>
- Jan, J. E., Freeman, R. D., Wasdell, M. B., & Bomben, M. M. (2004). “A child with severe night terrors and sleep-walking responds to melatonin therapy.” *Developmental Medicine and Child Neurology*, *46*(11), 789. <https://doi.org/10.1017/s0012162204231358>
- van Zyl, L. T., Chung, S. A., Shahid, A., & Shapiro, C. M. (2018). L-Tryptophan As Treatment for Pediatric Non-Rapid Eye Movement Parasomnia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *28*(6), 395–401. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0164>
- Bisulli, F., Vignatelli, L., Naldi, I., Licchetta, L., Provini, F., Plazzi, G., ... Tinuper, P. (2010). Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: a common mechanism? *Epilepsia*, *51*(9), 1852–1860. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02581>
- Tinuper, P., Provini, F., Bisulli, F., Vignatelli, L., Plazzi, G., Vetrugno, R., ... Lugaresi, E. (2007). Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Medicine Reviews*, *11*(4), 255–267. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.01.001>
- Williamson, P. D., Spencer, D. D., Spencer, S. S., Novelly, R. A., & Mattson, R. H. (1985). Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Annals of Neurology*, *18*(4), 497–504. <https://doi.org/10.1002/ana.410180413>

- Derry, C. P., Harvey, A. S., Walker, M. C., Duncan, J. S., & Berkovic, S. F. (2009). NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*, 32(12), 1637–1644. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1637>
- Lieb, J. P., Joseph, J. P., Engel, J., Walker, J., & Crandall, P. H. (1980). Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49(5–6), 538–557. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(80\)90396-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(80)90396-x)
- Bartolomei, F., Wendling, F., & Chauvel, P. (2008). Le concept de réseau épileptogène dans les épilepsies partielles humaines. *Neurochirurgie*, 54(3), 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.013>
- Proserpio, P., Cossu, M., Francione, S., Gozzo, F., Lo Russo, G., Mai, R., ... Nobili, L. (2011). Epileptic motor behaviors during sleep: anatomico-electro-clinical features. *Sleep Medicine*, 12 Suppl 2, S33–38. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.018>
- Calandra-Buonaura, G., Toschi, N., Provini, F., Corazza, I., Bisulli, F., Barletta, G., ... Cortelli, P. (2012). Physiologic autonomic arousal heralds motor manifestations of seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy: implications for pathophysiology. *Sleep Medicine*, 13(3), 252–262. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.11.007>
- Parrino, L., De Paolis, F., Milioli, G., Gioi, G., Grassi, A., Riccardi, S., ... Terzano, M. G. (2012). Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(7), 1178–1184. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03502.x>
- Feld, G. B., & Diekelmann, S. (2015). Sleep smart—optimizing sleep for declarative learning and memory. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>
- Grossi, D., & Trojano, L. (2005). *Neuropsicologia dei lobi frontali. Sindromi disesecutive e disturbi del comportamento*. Bologna: Il Mulino.
- O’Muircheartaigh, J., & Richardson, M. P. (2012). Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(2), 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>

- Squire L. (2013). *Fundamental Neuroscience*. Elsevier: Academic Press.
- Bianchi, A. (2013). *L'esame neuropsicologico dell'adulto. Applicazioni cliniche e forensi*. Firenze: Giunti Psychometrics.
- Mondini, S., Mapelli, D., & Arcara, G. (2016). *Semeiotica e diagnosi neuropsicologica. Metodologia per la valutazione*. Roma: Carocci.
- Vallar, G., & Papagno, C. (2018). *Manuale di neuropsicologia clinica. Clinica ed elementi di riabilitazione*. Bologna: Il Mulino.
- Owen, A. M. (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 53(4), 431–450.
- van Zomeran, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Shiffrin, R. M., & Atkinson, R. C. (1969). Storage and retrieval processes in long-term memory. *Psychological Review*, 76(2), 179–193. <https://doi.org/10.1037/h0027277>
- Tulving, E. (1986). What kind of a hypothesis is the distinction between episodic and semantic memory? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 12(2), 307–311. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.12.2.307>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5026), 1380–1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453–495. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.002321>
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., & Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36(6), 499–504. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00152-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00152-8)
- Waltz, J., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Mishkin, F. S., Santos, M. de M., ... Miller, B. L. (1999). A System for Relational Reasoning in Human Prefrontal Cortex. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00118>

- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)* (Vol. IV).
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Natale, V., Esposito, M. J., Martoni, M., & Fabbri, M. (2006). Validity of the reduced version of the Morningness–Eveningness Questionnaire. *Sleep and Biological Rhythms*, 4(1), 72–74. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00192>
- Measso, G., Cavarzeran, F., Zappalà, G., Lebowitz, B., Crook, T., Pirozzolo, F., ... Grigoletto, F. (1993). The Mini-Mental State Examination: Normative Study of An Italian Random Sample. *Developmental Neuropsychology*, 9, 77–85. <https://doi.org/10.1080/87565649109540545>
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17(4), 305–309.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Francesca, D., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). A short version of the Stroop test: Normative data in an Italian population sample. *Nuova Rivista Di Neurologia*, 12, 111–115.
- Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (1996). The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *European Neurology*, 36(6), 378–384. <https://doi.org/10.1159/00011729>
- Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., Vallar, G., & Cappa, S. (1986). Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. *Taratura su soggetti normali. Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 47.
- Nocentini, U., Vincenzo, S. D., Panella, M., Pasqualetti, P., & Caltagirone, C. (2002). La valutazione delle funzioni esecutive nella pratica neuropsicologica: Dal Modified Card Sorting Test al modified

- card sorting test - Roma version. Dati di standardizzazione. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12(1), 14–24.
- Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici: gruppo italiano per lo studio neuropsicologico dell'invecchiamento*. Milano: Masson Italia Periodici.
- Carlesimo, G. A., Buccione, I., Fadda, L., Graceffa, A., Mauri, M., Lorusso, S., ... Caltagirone, C. (2002). Standardizzazione di due test di memoria per uso clinico: Breve Racconto e Figura di Rey. *Nuova Rivista di Neurologia*, 12(1), 1–13.
- Orsini, A., Grossi, D., Capitani, E., Laiacona, M., Papagno, C., & Vallar, G. (1988). Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 8, 539–548. <https://doi.org/10.1007/BF02333660>
- Basso, A., Capitani, E., & Laiacona, M. (1987). Raven's coloured progressive matrices: normative values on 305 adult normal controls. *Functional Neurology*, 2(2), 189–194.
- Gassino, G., Cicolin, A., Erovini, F., Carossa, S., Preti, G. (2005). Obstructive sleep apnea, depression, and oral status in elderly occupants of residential homes. *International Journal of Prosthodontics*, 18, 316-22.
- Vignatelli, L., Plazzi, G., Barbato, A., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Pompei, F., ... GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia Studio Epidemiologico Nazionale). (2003). Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 23(6), 295–300. <https://doi.org/10.1007/s100720300004>.
- Curcio, G., Tempesta, D., Scarlata, S., Marzano, C., Moroni, F., Rossini, PM., ... De Gennaro, L. (2013). Validity of the Italian version of the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). *Neurological Science*, 34, 511-9.
- Postuma, R. B., Arnulf, I., Hogl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., ... Montplaisir, J. Y. (2012). A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter

validation study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(7), 913–916. <https://doi.org/10.1002/mds.25037> .

Walters, A. S., LeBrocq, C., Dhar, A., Hening, W., Rosen, R., Allen, R. P., ... International Restless Legs Syndrome Study Group. (2003). Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 4(2), 121–132.

APPENDICE

Test cognitivi

Si riportano di seguito i test cognitivi utilizzati nello studio e descritti in maniera approfondita nel capitolo 3 – materiali e metodi.

Figura 6 Mini Mental State Examination (MMSE) (Measso et al., 1993). Test di screening utilizzato per la valutazione del funzionamento cognitivo globale.

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION MMSE																																							
MF Folstein, SE Folstein, PR McHugh, <i>J Psychiatric Res</i> 1975; 112:189-198 Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G, et al, <i>Developmental Neuropsychology</i> 1993; 9:77-85																																							
SOGGETTO N° <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
STRUMENTO PER L'ESPLORAZIONE DELLA FUNZIONE COGNITIVA																																							
◆ Tempo di esecuzione: circa 10 minuti	◆ Punteggio: da 0 = massimo deficit cognitivo a 30 = nessun deficit cognitivo																																						
◆ Data di esecuzione del test <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	◆ Iniziali del paziente <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																						
<div style="border: 1px solid #4a5568; padding: 5px;"> <p>1. Orientamento <i>Qual'è: l'anno, la stagione, la data, il giorno della settimana, il mese?</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr style="background-color: #e2efda;"> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Scorretto</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Corretto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Anno</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Stagione</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Data</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Giorno della settimana</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Mese</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">massimo 5 punti</p> <p><i>Dove siamo: regione, provincia, città, luogo (ospedale o casa), piano?</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr style="background-color: #e2efda;"> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Scorretto</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Corretto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Regione</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Provincia</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Città</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Luogo (ospedale o casa)</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Piano</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">massimo 5 punti</p> </div>					Scorretto	Corretto	Anno			Stagione			Data			Giorno della settimana			Mese				Scorretto	Corretto	Regione			Provincia			Città			Luogo (ospedale o casa)			Piano		
	Scorretto	Corretto																																					
Anno																																							
Stagione																																							
Data																																							
Giorno della settimana																																							
Mese																																							
	Scorretto	Corretto																																					
Regione																																							
Provincia																																							
Città																																							
Luogo (ospedale o casa)																																							
Piano																																							
<div style="border: 1px solid #4a5568; padding: 5px;"> <p>2. Registrazione <i>Annunciare al paziente che si farà un test di memoria. Proporre al paziente i seguenti tre nomi: "casa, pane, gatto" (1 secondo per pronunciare ogni parola). Chiedere la ripetizione: un punto per ciascuna risposta corretta (punteggio massimo 3 punti). Nel caso in cui il paziente non sia stato in grado di richiamarli tutti e tre al primo tentativo, riproporli fino a che non siano stati appresi (fino a 6 tentativi) e registrare il numero di tentativi.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: x-small;"> <thead> <tr style="background-color: #e2efda;"> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%; text-align: center;">Scorretto</th> <th style="width: 30%; text-align: center;">Corretto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Primo tentativo</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Casa</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Pane</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Gatto</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">massimo 3 punti</p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">Registrare qui a fianco il numero dei tentativi <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/></p> </div>					Scorretto	Corretto	Primo tentativo			Casa			Pane			Gatto																							
	Scorretto	Corretto																																					
Primo tentativo																																							
Casa																																							
Pane																																							
Gatto																																							
<div style="border: 1px solid #4a5568; padding: 5px;"> <p>3. Attenzione e calcolo <i>Fare entrambe le seguenti prove ed assegnare il punteggio migliore ottenuto in una delle due:</i> <input style="width: 30px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>1) Serie di sette. Si chiede al paziente di sottrarre 7 numeri per volta a partire da 100 (che non viene contato nel punteggio). Si assegna un punto per ogni risposta corretta. Punteggio massimo 5 punti.</p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">[93, 86, 79, 72, 65]. <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>2) Scandire «C A R N E» al contrario. Il punteggio è dato dal numero di risposte corrette. <i>(per esempio «E N R A C» = 3 punti).</i></p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></p> </div>																																							

4. Richiamo

Chiedere i tre nomi appresi precedentemente

	Scorretto	Corretto
Casa		
Pane		
Gatto		

massimo 3 punti

5. Linguaggio

(I) Mostrare al paziente un **orologio** e chiedere cos'è. Fare lo stesso con una **matita**.

	Scorretto	Corretto
Orologio		
Matita		

massimo 2 punti

(II) Chiedere al paziente di ripetere la seguente frase dopo di voi: **"non c'è se né ma che tenga"**. Solo un tentativo.

Scorretto	Corretto

1 punto

(III) Fare eseguire un comando a tre stadi: **"prenda il foglio con la mano destra, lo pieghi a metà e lo butti per terra"**

	Scorretto	Corretto
Prende il foglio con la mano destra		
Lo piega a metà		
Lo butta per terra		

massimo 3 punti

(IV) **"Legga quello che è scritto qui (mostrare il cartoncino) e lo esegui"** (il cartoncino contiene il comando **"chiuda gli occhi"**)

Scorretto	Corretto

1 punto

(V) **"Scriva, qui sotto, una frase qualsiasi che le viene in mente"** (il punto viene assegnato se la frase contiene soggetto e verbo ed è logica)

Scorretto	Corretto

1 punto

6. Prassia costruttiva

"Copi questo disegno"

(Il punto viene assegnato solo se sono presenti i 10 angoli e due di questi si intersecano formando una figura a quattro lati. Tremore e rotazione vanno ignorati)

Scorretto	Corretto

1 punto

MMSE: correzione per età e scolarità

decade età	anni				
	0-3	4-5	6-8	9-13	>13
20-29	0,72	-0,17	-0,81	-1,41	-1,93
30-39	0,91	0,09	-0,58	-1,25	-1,90
40-49	1,10	0,31	-0,38	-1,11	-1,79
50-59	2,24	0,74	-0,03	-0,01	-1,69
60-69	2,99	1,27	0,53	-0,51	-1,54
70-79	5,24	2,03	1,20	-0,14	-1,15

Punteggio totale

Correzione

Punteggio corretto

Figura 7 Trial Making Test (A-B) (Giovagnoli et al., 1996).

Test che consente di valutare la capacità di ricerca visuo-spaziale, attenzione selettiva visiva, attenzione alternata, working memory, coordinazione visuo-motoria e shifting attentivo .

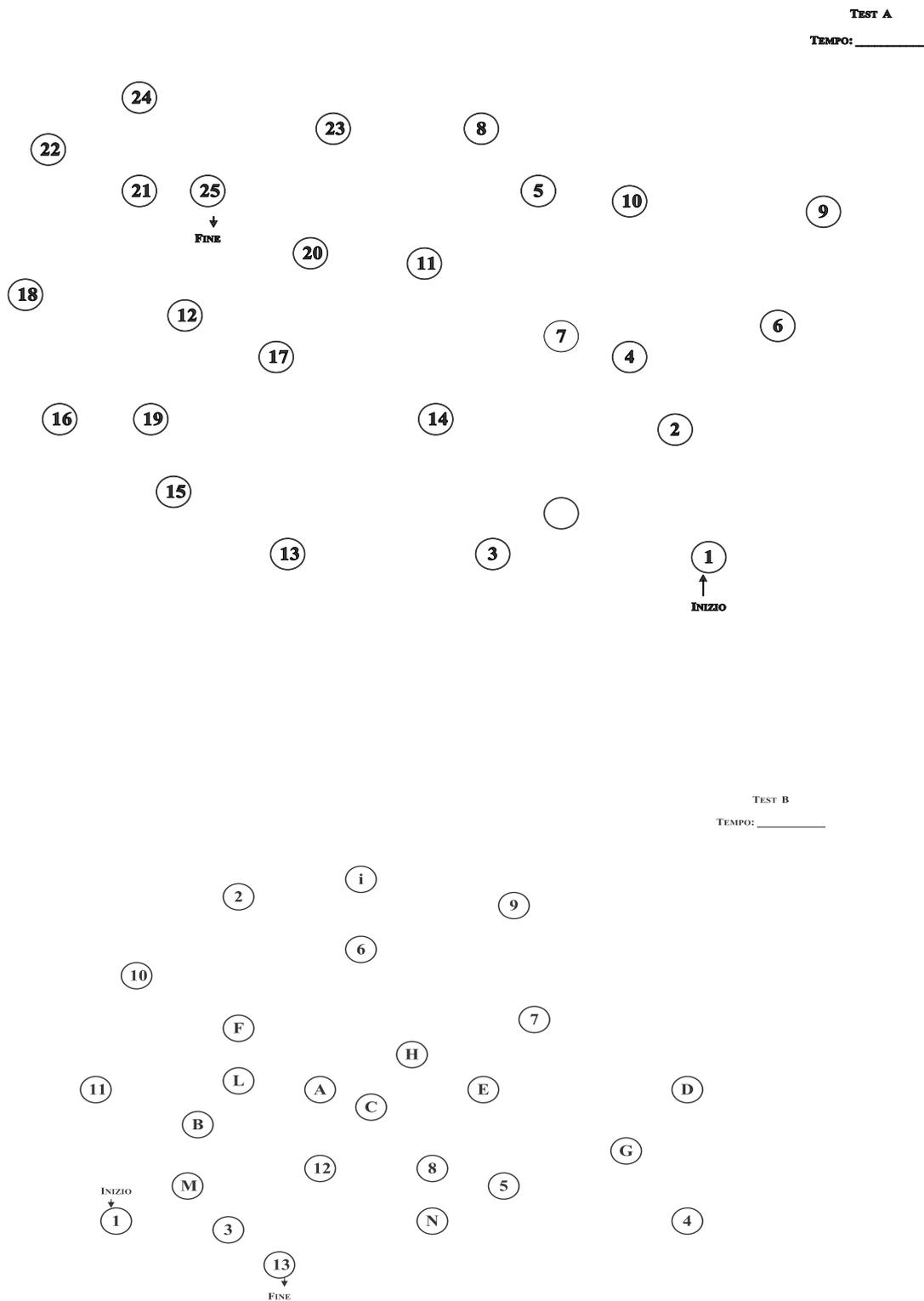


Figura 8 Test di Stroop (Caffarra et al., 2002).

Test che consente di valutare l'attenzione selettiva visiva, capacità di inibire le risposte automatiche e capacità di modificare il proprio set percettivo per adattarsi alle nuove richieste ambientali (tempi di reazione).

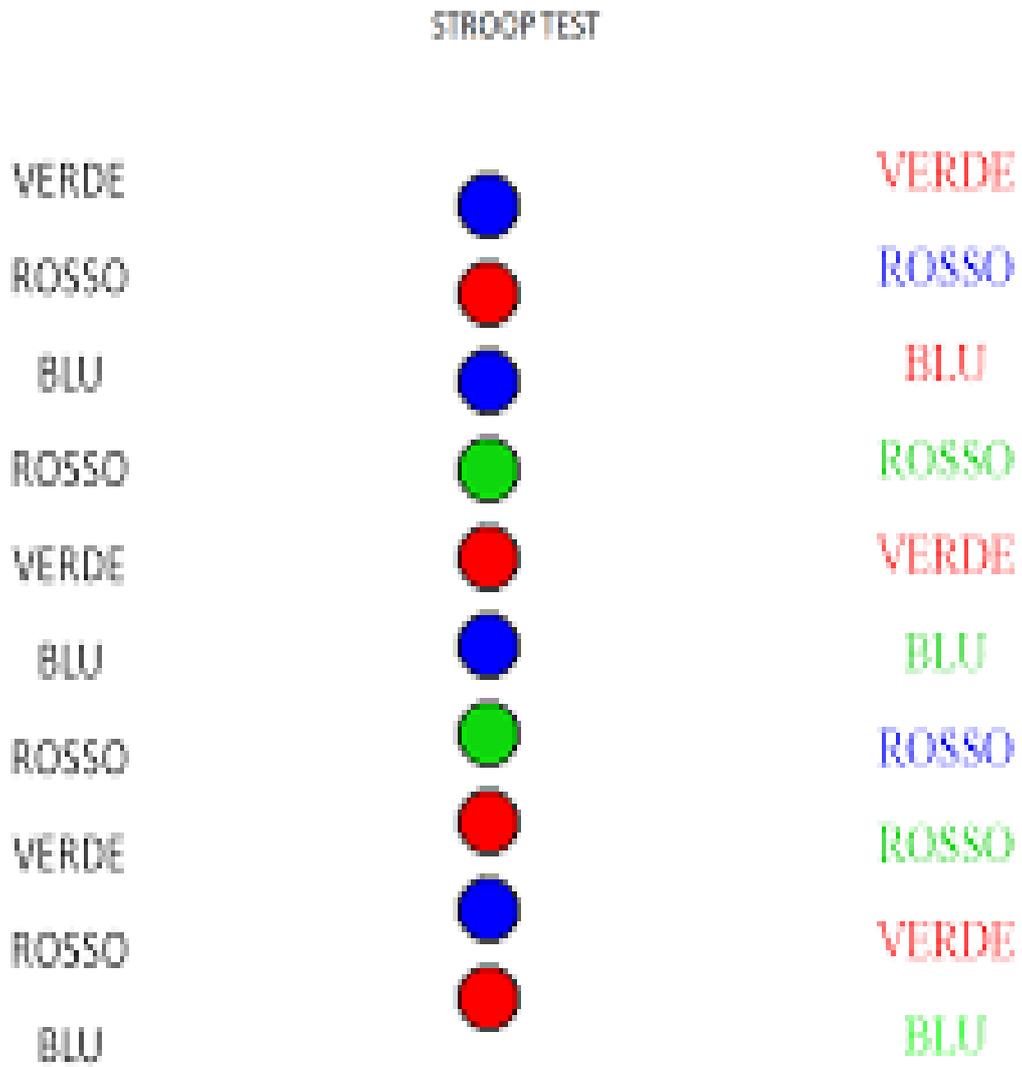


Figura 9 Test di fluenza fonemica (Carlesimo et al., 1996) e semantica (Novelli et al., 1996).

Test che valuta la capacità di accesso al lessico per via fonologica e semantica.

FLUENZA VERBALE FONEMICA

(Caltagirone et al., 1995; Carlesimo et al., 1995;1996)

- Istruzioni

L'esaminatore dice al paziente: "Ora le dirò di dirmi tutte le parole che le vengono in mente che iniziano con una determinata lettera dell'alfabeto; ad esempio con la lettera S le può dirmi: sole, sasso, sciare..", ma non i nomi propri di persona o i nomi di città e più parole con la stessa radice (es. festa-festività); tutto il resto va bene: verbi,aggettivi,sostantivi...Cominciamo con la lettera F."

Il tempo massimo per ogni lettera è 1 minuto. L'esaminatore approva ogni risposta esatta; se il paziente si interrompe prima che sia trascorso 1 minuto, si può incoraggiarlo a trovare altre parole.

F	A	S
TOT.	TOT.	TOT.

CUT-OFF: 17,35

TEST DI FLUENZA VERBALE SEMANTICA (per categorie)

(Novelli et al., 1986)

Istruzioni:

Questa test esamina l'estensione e la fruibilità del patrimonio lessicale del soggetto. Ai pazienti viene chiesto di dire il più rapidamente possibile la quantità maggiore di parole che vengono loro in mente per ciascuna delle tre categorie. Il tes è preceduto da una prova preliminare: ALBERI (pino, abete, quercia, pioppo). Il tempo per ogni categoria è di 60 secondi.

MARCHE D'AUTO	ANIMALI	FRUTTA
TOT.	TOT.	TOT.

CUT-OFF: 25

Figura 10 Modified Wisconsin Card Sorting Test (MWCST) (Nocentini et al., 2002).

Test che consente di valutare la flessibilità cognitiva in base a feedback esterni, mantenimento del set cognitivo, pensiero categoriale;

N.	RISPOSTA DEL SOGGETTO						N.	RISPOSTA DEL SOGGETTO					
	F = Forma;	C = Colore;	N = Numero;	A = Altro;	P = Errore Perseverativo;	E = Errore non-Persev.		F = Forma;	C = Colore;	N = Numero;	A = Altro;	P = Errore Perseverativo;	E = Errore non-Persev.
1	F	C	N	A	P	E	25	F	C	N	A	P	E
2	F	C	N	A	P	E	26	F	C	N	A	P	E
3	F	C	N	A	P	E	27	F	C	N	A	P	E
4	F	C	N	A	P	E	28	F	C	N	A	P	E
5	F	C	N	A	P	E	29	F	C	N	A	P	E
6	F	C	N	A	P	E	30	F	C	N	A	P	E
7	F	C	N	A	P	E	31	F	C	N	A	P	E
8	F	C	N	A	P	E	32	F	C	N	A	P	E
9	F	C	N	A	P	E	33	F	C	N	A	P	E
10	F	C	N	A	P	E	34	F	C	N	A	P	E
11	F	C	N	A	P	E	35	F	C	N	A	P	E
12	F	C	N	A	P	E	36	F	C	N	A	P	E
13	F	C	N	A	P	E	37	F	C	N	A	P	E
14	F	C	N	A	P	E	38	F	C	N	A	P	E
15	F	C	N	A	P	E	39	F	C	N	A	P	E
16	F	C	N	A	P	E	40	F	C	N	A	P	E
17	F	C	N	A	P	E	41	F	C	N	A	P	E
18	F	C	N	A	P	E	42	F	C	N	A	P	E
19	F	C	N	A	P	E	43	F	C	N	A	P	E
20	F	C	N	A	P	E	44	F	C	N	A	P	E
21	F	C	N	A	P	E	45	F	C	N	A	P	E
22	F	C	N	A	P	E	46	F	C	N	A	P	E
23	F	C	N	A	P	E	47	F	C	N	A	P	E
24	F	C	N	A	P	E	48	F	C	N	A	P	E
TOTALE ERRORI NON-PERSEVERATIVI (E):						/48	TOTALE ERRORI PERSEVERATIVI (P):						/48
TOT. ERRORI (P + E):						/48	% PERSEVERAZIONI $[P/(P+E)]*100$:						%
N. CATEGORIE											/6		

Figura11 Span verbale inverso .

Il test valuta la working memory, ovvero la capacità di coordinare processi sia di mantenimento che di elaborazione. (Baddeley & Logie , 1999).

Prova 4-8

6-2-9

4-1-5

3-2-7-9

1-9-6-8

1-5-2-8-6

6-1-8-4-3

5-3-9-4-1-8

7-2-4-8-5-6

8-1-2-9-3-6-5

4-7-3-9-1-2-8

9-4-3-7-6-2-5.6

7-2-8-1-9-6-5-2

Totale:

Figura 12 Visual search – Matrici Attentive (Spinnler & Tognoni, 1987).

Test utilizzato per valutare la capacità di attenzione selettiva dei target e velocità di scansione visiva.

5

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

2 6

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

1 4 9

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

Figura 13 Test della figura complessa di Rey (Carlesimo et al., 2002).

Test che valuta le abilità visuo-costruttive (capacità di costruire strutture complesse ponendo gli elementi che le costituiscono nei corretti rapporti spaziali reciproci) e la memoria a breve e lungo termine visuo-spaziale.

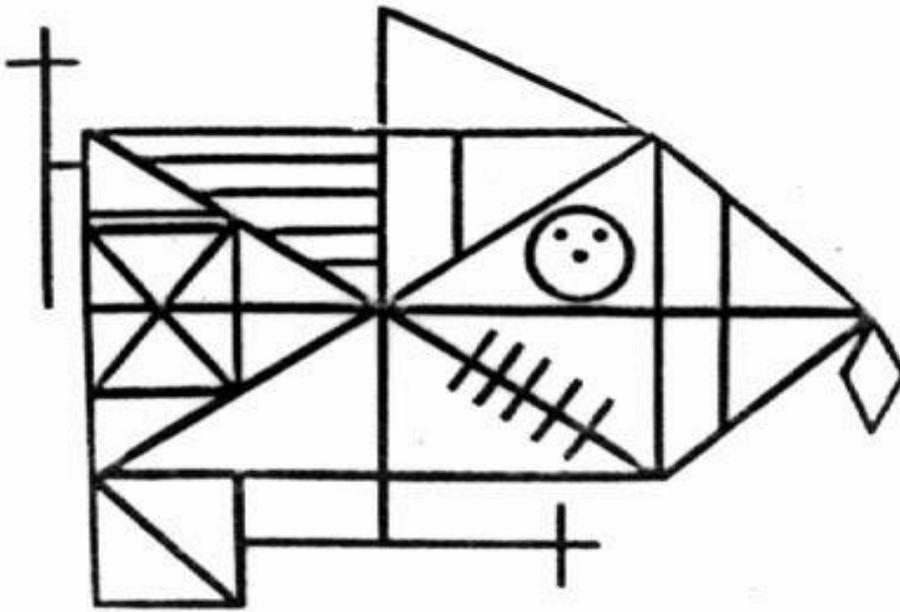


Figura 14 Span verbale diretto (Orsini et al., 1988).

Test che misura lo span di memoria verbale a breve termine.

Prova 4-8

2-4

3-5

5-8-2

6-9-4

6-4-3-9

7-2-8-5

4-2-7-3-1

7-5-8-3-6

6-1-9-4-7-3

3-9-2-4-8-6

5-9-1-7-4-2-8

4-1-7-9-3-8-6

5-8-1-9-2-6-4-7

3-8-2-9-5-1-7-4

2-7-5-8-6-2-5-8-4

7-1-3-9-4-2-5-6-8

Totale:

Figura 15 Test delle 15 parole di Rey (Carlesimo et al., 1996).

Test che valuta la memoria a breve e lungo termine (materiale verbale).

PAROLE	RIP 1	RIP 2	RIP 3	RIP 4	RIP 5	MLT (dopo 15')
TENDA						
TAMBURO						
CAFFE'						
CINTURA						
SOLE						
GIARDINO						
BAFFI						
FINESTRA						
FIUME						
PAESANO						
COLORE						
TACCHINO						
SCUOLA						
CASA						
CAPPELLO						
N° PAROLE	/15	/15	/15	/15	/15	/15
INTRUSIONI						
<u>Totale Rievocazione Immediata:</u>				<u>Totale Rievocazione differita:</u>		

Figura 16 Test del breve racconto – raccontino di Babcock (Carlesimo et al., 2002).

Test che valuta la memoria a lungo termine (materiale verbale).

Sei /Dicembre/ la scorsa/ settimana/ un fiume straripò/ in una piccola/
città/situata/ a 20 Km/ da Torino/.

L'acqua/ invase/ le strade/ e le case.

Quattordici/ persone/ annegarono/ e seicento/ si ammalarono/ a causa
dell'umidità/ e del freddo.

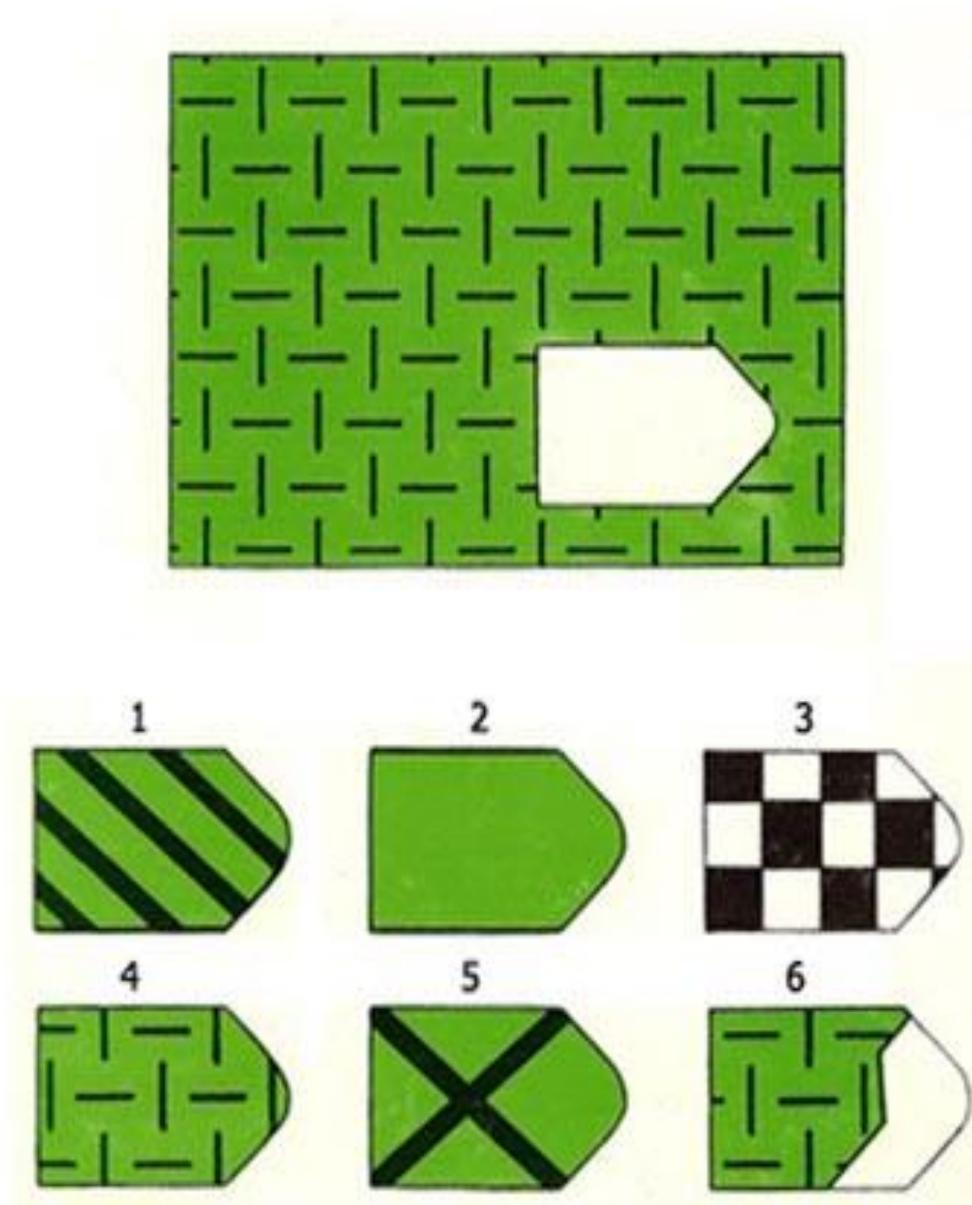
Nel tentativo di salvare/ un ragazzo/ un uomo/ si ferì/ le mani.

Rievocazione immediata

Rievocazione differita (dopo 20 minuti)

Figura 17 Test delle matrici progressive di Raven (Basso et al., 1987).

Test che valuta la capacità di ragionamento logico, discriminazione visuo-percettiva, velocità ideativa, tendenza alla perseverazione e automonitoraggio.



Questionari affettivo-comportamentali

Si riportano di seguito i questionari affettivo-comportamentali utilizzati nello studio e descritti in maniera approfondita nel capitolo 3 – materiali e metodi.

Figura 18 STAI Y. Questionario per la valutazione dell'ansia di stato (STAI Y-1) e dell'ansia di tratto (STAI Y-2) (Spielberger et al.,1983).

QUESTIONARIO S.T.A.I. FORMA Y – 1

Nome e Cognome

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei si **SENTE ADESSO, CIOÈ IN QUESTO MOMENTO**. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere alle domande e dia la risposta che le sembra descrivere meglio i suoi *attuali* stati d'animo.

1 = Per nulla 2 = Un po' 3 = Abbastanza 4 = Moltissimo

1. Mi sento calma	1	2	3	4
2. Mi sento sicura	1	2	3	4
3. Sono tesa	1	2	3	4
4. Mi sento sotto pressione	1	2	3	4
5. Mi sento tranquilla	1	2	3	4
6. Mi sento turbata	1	2	3	4
7. Sono attualmente preoccupata per possibili disgrazie	1	2	3	4
8. Mi sento soddisfatta	1	2	3	4
9. Mi sento intimorita	1	2	3	4
10. Mi sento a mio agio	1	2	3	4
11. Mi sento sicura di me	1	2	3	4
12. Mi sento nervosa	1	2	3	4
13. Sono agitata	1	2	3	4
14. Mi sento indecisa	1	2	3	4
15. Sono rilassata	1	2	3	4
16. Mi sento contenta	1	2	3	4
17. Sono preoccupata	1	2	3	4
18. Mi sento confusa	1	2	3	4
19. Mi sento distesa	1	2	3	4
20. Mi sento bene	1	2	3	4

**QUESTIONARIO S.T.A.I.
FORM Y – 2**

Nome e Cognome

ISTRUZIONI: Sono qui di seguito riportate alcune frasi che le persone spesso usano per descriversi. Legga ciascuna frase e poi contrassegni con una crocetta il numero che indica come lei *abitualmente* si sente. Non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non impieghi troppo tempo per rispondere alle domande e dia la risposta che le sembra descrivere meglio **COME LEI SI SENTE ABITUALMENTE**.

1 = Quasi mai 2 = Qualche volta 3 = Spesso 4 = Quasi sempre

1. Mi sento bene	1	2	3	4
2. Mi sento tesa e irrequieta	1	2	3	4
3. Sono soddisfatta di me stessa	1	2	3	4
4. Vorrei poter essere felice come sembrano gli altri	1	2	3	4
5. Mi sento una fallita	1	2	3	4
6. Mi sento riposata	1	2	3	4
7. Io sono calma, tranquilla e padrone di me	1	2	3	4
8. Sento che le difficoltà si accumulano tanto da non poterle superare	1	2	3	4
9. Mi preoccupo troppo di cose che in realtà non hanno importanza	1	2	3	4
10. Sono felice	1	2	3	4
11. Mi vengono pensieri negativi	1	2	3	4
12. Manco di fiducia in me stessa	1	2	3	4
13. Mi sento sicura	1	2	3	4
14. Prendo decisioni facilmente	1	2	3	4
15. Mi sento inadeguata	1	2	3	4
16. Sono contenta	1	2	3	4
17. Pensieri di scarsa importanza mi passano per la mente e mi infastidiscono	1	2	3	4
18. Vivo le delusioni con tanta partecipazione da non poter togliermele dalla testa	1	2	3	4
19. Sono una persona costante	1	2	3	4
20. Divento tesa e turbata quando penso alle mie attuali preoccupazioni	1	2	3	4

Figura 19 Beck Depression Inventory (BDI). Questionario utilizzato come test di screening per la depressione (Beck, et al., 1961).

Beck Depression Inventory (BDI)

NOME: DATA:

ISTRUZIONI: Nel questionario vi sono 21 gruppi di definizioni. Legga con attenzione ciascun gruppo e da ognuno scelga la definizione che meglio descrive come si è sentito durante l'ultima settimana, oggi compreso. Segni con una crocetta il numero a lato dell'affermazione scelta. Se più dichiarazioni dello stesso gruppo sembrano andare egualmente bene, segni ognuna di esse. Si accerti di aver letto tutte le voci di ciascun gruppo prima di fare la sua scelta.

- A.** 0- Non mi sento triste.
1- Mi sento malinconico o triste.
2- Sono sempre malinconico o triste e non riesco a liberarmi di questa sensazione.
3- Sono così triste o infelice che non riesco a sopportarlo.
- B.** 0- Non sono particolarmente pessimista o scoraggiato circa il futuro.
1- Mi sento scoraggiato circa il futuro.
2a- Ho la sensazione di non desiderare nulla intensamente.
2b- Ho la sensazione che non uscirò mai dalle mie difficoltà.
3- Ho la sensazione che il futuro è senza speranza e le cose non possono migliorare.
- C.** 0- Non mi sento un fallito.
1- Ho la sensazione di aver fallito in proporzione maggiore rispetto ad una persona media.
2a- Ho la sensazione di aver concluso ben poco di valido o significativo.
2b- Se ripenso alla mia vita riesco a vedere solo una serie di fallimenti.
3- Ho la sensazione di essere un fallimento totale come persona.
- D.** 0- Non sono particolarmente insoddisfatto.
1a- Mi sento annoiato per la maggior parte del tempo.
1b- Non mi godo le cose come facevo un tempo.
2- Non tratto più soddisfazione da nulla.
3- Sono insoddisfatto o annoiato di tutto.
- E.** 0- Non mi sento particolarmente colpevole.
1- Mi sento cattivo o indegno per la maggior parte del tempo.
2- In pratica ora mi sento continuamente cattivo o indegno.
3- Ho la sensazione di essere molto cattivo o indegno.
- F.** 0- Non ho la sensazione di stare subendo una punizione.
1- Ho la sensazione che mi possa accadere qualcosa di brutto.
2- Ho la sensazione che sto subendo una punizione o che sarò punito.
3a- Sento di meritare una punizione.
3b- Voglio essere punito.

- G.** 0- Non mi sento deluso da me.
1- Sono deluso di me.
2- Non amo me stesso.
3- Sono disgustato di me stesso.
- H.** 0- Non credo di essere peggiore di altri.
1- Mi critico per la mia debolezza o per i miei errori.
2- Mi accuso per le mie colpe.
3- Mi accuso per le cose brutte che accadono.
- I.** 0- Non penso mai di farmi male.
1- Mi vengono idee di farmi male, ma non le realizzerai mai.
2a- Sento che starei meglio se morissi.
2b- Sento che la mia famiglia starebbe meglio se fossi morto.
3a- Ho dei piani precisi per suicidarmi.
3b- Mi ucciderei se potessi.
- J.** 0- Non piango più del solito.
1- Ora piango più che in passato.
2- Ora piango continuamente, non riesco a smettere.
3- Un tempo riuscivo a piangere, ma ora non ci riesco anche se ho voglia di piangere.
- K.** 0- Non sono più irritato del solito.
1- Mi infastidisco e mi irrito più facilmente di un tempo.
2- Mi sento continuamente irritato.
3- Non riesco ad irritarmi neppure per le cose che mi infastidivano un tempo.
- L.** 0- Non ho perso interesse per le altre persone.
1- Ora ho meno interesse che nel passato per gli altri.
2- Ho perso la maggior parte dell'interesse per le altre persone e mi importa poco di loro.
3- Ho perso completamente interesse per gli altri e non mi importa nulla di loro.
- M.** 0- Prendo le decisioni nel solito modo.
1- Cerco di rimandare le decisioni.
2- Ho grandi difficoltà quando devo prendere decisioni.
3- Non riesco più a prendere nessuna decisione.
- N.** 0- Non credo di avere un aspetto peggiore del solito.
1- Sono preoccupato di apparire vecchio e non attraente.
2- Ho la sensazione che ci siano delle modificazioni permanenti nel mio aspetto che mi fanno apparire non attraente.
3- Ho la sensazione di essere brutto o repellente.

- O.** 0- Riesco a lavorare quasi altrettanto bene che nel passato.
 1a- Devo sforzarmi di più per cominciare a fare qualcosa.
 1b- Non lavoro bene come una volta.
 2- Devo fare uno sforzo notevole per eseguire qualsiasi lavoro.
 3- Non riesco a lavorare per niente.
- P.** 0- Dormo bene come al solito.
 1- Al mattino mi sveglio più stanco che nel passato.
 2- Mi sveglio una o due ore prima del solito e mi riesce difficile riaddormentarmi.
 3- Mi sveglio molto presto tutti i giorni e non riesco a dormire più di 5 ore.
- Q.** 0- Non mi stanco più del solito.
 1- Mi stanco più facilmente di un tempo.
 2- Mi stanco quasi sempre, qualsiasi cosa faccia.
 3- Sono troppo stanco per fare alcunché.
- R.** 0- Ho lo stesso appetito del solito.
 1- Non ho un buon appetito come una volta.
 2- Ora ho molto meno appetito.
 3- Non ho per niente appetito.
- S.** 0- Di recente non sono calato granché di peso.
 1- Ho perso più di due chili.
 2- Ho perso più di quattro chili e mezzo.
 3- Ho perso più di sei chili e mezzo.
- T.** 0- Non mi preoccupo della salute più del solito.
 1- Mi preoccupo per le fitte e i dolori o per il mal di stomaco o per la stitichezza.
 2- Mi preoccupo talmente di come mi sento o di quello che sento che mi è difficile pensare ad altre cose.
 3- Sono completamente preso dalle preoccupazioni sulla mia salute e da quello che sento.
- U.** 0- Non ho notato di recente alcun cambiamento riguardante il mio interesse per il sesso.
 1- Ho meno interesse di una volta per il sesso.
 2- Ora ho molto meno interesse per il sesso.
 3- Ho perso completamente interesse per il sesso.

Figura 20 Berlin Questionnaire (Gassino et al., 2005). Questionario per la valutazione del rischio di Apnee Ostruttive durante il sonno.

Berlin questionnaire (OSAS)

Altezza (cm)

Peso (kg)

Lei russa?

SI

NO

Non so

Se lei russa, il suo russamento è
leggermente più rumoroso della respirazione
rumoroso come il parlare
più rumoroso del parlare
molto rumoroso, si può sentire nelle stanze vicine

Russa spesso?
quasi ogni notte
3-4 volte a settimana
1-2 volte alla settimana
1-2 volte al mese
mai o quasi mai

Il suo russamento ha mai disturbato altre persone?

SI

NO

Qualcuno ha notato che interrompe la respirazione durante il sonno ?
quasi ogni notte
3-4 volte a settimana
1-2 volte alla settimana
1-2 volte al mese
mai o quasi mai

Con quale frequenza si sente affaticato dopo aver dormito?

quasi ogni giorno
3-4 volte a settimana
1-2 volte alla settimana
1-2 volte al mese
mai o quasi mai

Durante la giornata si sente stanco o non in forma?

quasi ogni giorno
3-4 volte a settimana
1-2 volte alla settimana
1-2 volte al mese
mai o quasi mai

Si è mai appisolato o addormentato mentre era alla guida?

SI

NO

Se ha risposto sì, con quale frequenza succede?

quasi ogni giorno
3-4 volte a settimana
1-2 volte alla settimana
1-2 volte al mese
mai o quasi mai

Ha la pressione arteriosa alta?

SI

NO

Figura 21 Epworth Sleepiness Scale (Vignatelli et al., 2003). Questionario per la misurazione della sonnolenza diurna.

SCALA DI EPWORTH PER VALUTAZIONE DELLA SONNOLENZA

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni? (si intende addormentarsi e non sentirsi semplicemente stanco).

Le domande si riferiscono alle usuali abitudini dell'ultimo periodo. Se non ha avuto modo di sperimentare qualcuna di queste situazioni, si sforzi di immaginare come si comporterebbe vivendola

Utilizzi la seguente scala, scegliendo il numero più appropriato alla sua condizione:

0= non mi addormenterei mai

1= ho qualche probabilità di addormentarmi

2= ho una discreta probabilità di addormentarmi

3= ho un'alta probabilità di addormentarmi

SITUAZIONE:

1) seduto, leggendo un libro o un giornale	0	1	2	3
2) guardando la televisione	0	1	2	3
3) seduto, inattivo in un luogo pubblico (cinema, conferenza etc.)	0	1	2	3
4) passeggero in automobile senza sosta	0	1	2	3
5) sdraiato a riposare nel pomeriggio (se possibile)	0	1	2	3
6) seduto, conversando con qualcuno	0	1	2	3
7) seduto tranquillamente dopo pranzo (non eccessi alcoolici)	0	1	2	3
8) alla guida di un automobile, bloccato nel traffico da alcuni minuti	0	1	2	3

TOTALE=

Figura 22 Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) (Natale et al., 2006).

Questionario per l'individuazione del cronotipo.

M.E.Q. MORNIGNESS EVENIGNESS QUESTIONNAIRE

Questionario sul Cronotipo - Modificata da Violani et al 1993

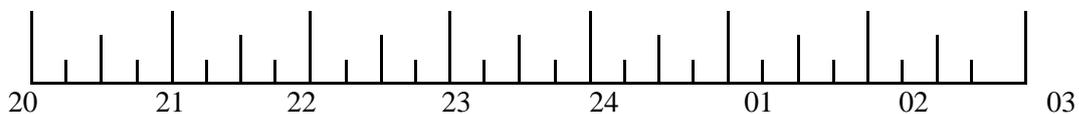
Per favore, legga molto accuratamente ogni domanda prima di rispondere. Risponda a TUTTE le domande seguendo l'ordine numerico. Risponda ad ogni domanda indipendentemente dalle altre senza tornare indietro per controllare le risposte precedenti. Alcune domande hanno una serie di risposte, per queste domande faccia una crocetta tra le parentesi accanto AD UNA SOLA risposta; altre domande hanno invece una scala graduate dove sono indicate le ore del mattino o della sera; faccia una crocetta sulla casella appropriata della scala.

- Per sentirvi pienamente "in forma" a che ora vi alzereste se foste completamente libero di pianificare la vostra giornata? (indicare l'ora con una X nella casella appropriata)



ore del mattino

- Per sentirvi pienamente "in forma" a che ora andreste a letto se foste completamente libero di pianificare la vostra serata?



ore della sera

- Se al mattino dovete alzarvi ad un'ora specifica, per svegliarvi, in che misura dovete dipendere dalla sveglia?

Assolutamente indipendente.....()
Leggermente dipendente.....()
Abbastanza dipendente.....()
Molto dipendente.....()

- Al risveglio del mattino, in condizioni ottimali (stanza calda o fresca a seconda della stagione, colazione pronta, ecc.), quanto trovereste difficile alzarvi dal letto una volta svegli?

Assolutamente difficile.....()
Non molto facile.....()
Abbastanza facile.....()
Molto facile.....()

➤ In che grado vi sentite “sveglio” durante la prima mezz’ora dopo esservi svegliato?

- Niente affatto sveglio.....()
- Leggermente sveglio.....()
- Abbastanza sveglio.....()
- Molto sveglio.....()

➤ Com’è il vostro appetito durante la prima mezz’ora dopo esservi svegliato?

Molto

- scarso.....()
- Abbastanza scarso.....()
- Abbastanza forte.....()
- Molto forte.....()

➤ Quanto vi sentite stanco durante la prima mezz’ora dopo il risveglio?

- Molto stanco.....()
- Abbastanza stanco.....()
- Abbastanza ristorato.....()
- Molto ristorato.....()

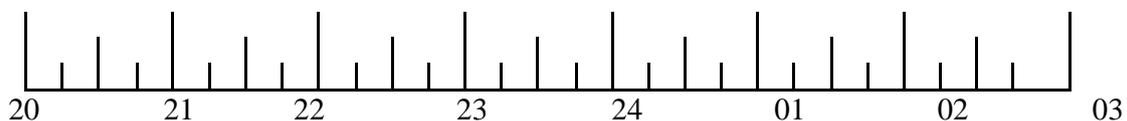
➤ Quando non avete impegni per il giorno dopo, a che ora andate a letto rispetto alla vostra ora abituatoria?

- Quasi sempre alla stessa ora.....()
- Meno di un’ora più tardi.....()
- 1 o 2 ore più tardi.....()
- Più di 2 ore più tardi.....()

➤ Avete deciso di impegnarvi in qualche esercizio fisico. Un amico vi suggerisce che dovrete farlo per un’ora due volte la settimana e che l’ora migliore per lui è tra le 7.00 e le 9.00 del mattino. Considerando il vostro ritmo del “sentirvi in forma” come pensate che lo seguireste a quell’ora?

- Sarei in ottima forma.....()
- Sarei in buona forma.....()
- Lo troverei difficile.....()
- Lo troverei molto difficile.....()

➤ A che ora della sera vi sentite stanco o avete bisogno di andare a dormire?



ore della sera

- Desiderate dare la massima prestazione in un esame che, come sapete, vi stancherà mentalmente perché dura 2 ore. Siete completamente liberi di pianificare la vostra giornata. Considerando solo il ritmo giornaliero della vostra “forma”, quale dei seguenti periodi del giorno scegliereste per sostenere l’esame:

ore 8-10 ()
 ore 11-13 ()
 ore 15-17 ()
 ore 19-21 ()

- Se andate a letto alle 23.00 a che livello di stanchezza sareste?

Nient’affatto stanco.....()
 Un poco stanco.....()
 Abbastanza stanco.....()
 Molto stanco.....()

- Per qualche ragione siete andato a letto più tardi del solito, ma non vi è bisogno di alzarsi ad un’ora particolare la mattina dopo. Quale dei seguenti casi esperimentereste?

Vi svegliereste alla solita ora, e non vi riaddormentereste.....()
 Vi svegliereste alla solita ora, dopo di che sonnecciereste.....()
 Vi svegliereste alla solita ora, ma vi riaddormentereste.....()
 Vi svegliereste più tardi della solita ora.....()

- Una notte dovete rimanere sveglio fra le 4.00 e le 6.00 del mattino per fare un turno di lavoro. Non avete impegni per il giorno dopo. QUALE delle seguenti alternative vi sembra migliore?

NON andrete a letto finchè non è finito il turno.....()
 Farete un sonnellino prima e dormirete dopo il turno.....()
 Farete un buon sonno prima ed un sonnellino dopo.....()
 Dormirete SOLO prima del Turno.....()

- Dovete fare due ore di duro lavoro fisico; siete interamente libero di pianificare la vostra giornata. Considerando solo il vostro ritmo del “sentirvi in forma” QUALE dei seguenti periodi scegliereste?

8.00-10.00 del mattino.....()
 11.00-13.00 del mattino.....()
 15.00-17.00 del pomeriggio.....()
 19.00-21.00 del pomeriggio.....()

- Avete deciso di impegnarvi in un duro esercizio fisico. Un amico vi suggerisce che dovrete farlo per un’ora due volte alla settimana e che l’ora migliore per lui è fra le 22.00 e le 23.00 della sera. Considerando il vostro ritmo del

Sareste in ottima forma.....()
 Sareste in buona forma.....()
 Lo trovereste difficile.....()
 Lo trovereste molto difficile.....()

- Supponete di poter scegliere le vostre ore di lavoro. Avendo un lavoro molto interessante (pienamente corrispondente alle vostre aspirazioni) della durata di CINQUE ore al giorno (compresi gli intervalli) e sapendo che per poter ottenere buoni risultati dovete essere in “ottima forma”, quali delle seguenti CINQUE ORE CONSECUTIVE scegliereste? (segnare con una crocetta SOLO CINQUE caselle)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	

- A che ora della giornata pensate di raggiungere la massima “forma” (segnare con una crocetta UNA SOLA casella)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

- Si sente parlare di due tipi di persone: uno che è più attivo al mattino e l’altro che è più attivo alla sera. QUALE di questi due tipi vi considerate?

Uno decisamente più attivo al mattino.....()
Un tipo un po’ più attivo al mattino rispetto alla sera.....()
Un tipo un po’ più attivo la sera rispetto al mattino.....()
Un tipo decisamente più attivo la sera.....()

Figura 23 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). (Curcio et al., 2013). Questionario per la valutazione della qualità del sonno.

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX – PSQI

Le domande che seguono si riferiscono alle vostre normali abitudini di sonno relative soltanto all'ultimo mese. Le vostre risposte dovrebbero indicare ciò che corrisponde all'esperienza della maggior parte dei giorni e delle notti del mese passato.

1. Nel mese passato a quale ora vi siete abitualmente coricati?

 Mi corico di solito alle

2. Nel mese passato quanto tempo (in minuti) avete impiegato mediamente per addormentarvi ogni sera?

 Minuti impiegati.....

3. Nel mese passato a che ora vi siete alzati abitualmente?

 Ora in cui mi alzo....

4. Nel mese passato, quante ore di sonno effettivo ha avuto ogni notte? (le ore di sonno effettivo possono essere diverse dalle ore trascorse a letto)

 Orte di sonno per notte.....

5. (per ciascuna delle domande che seguono, scelga la risposta migliore) nell'ultimo mese, quante volte ha avuto problemi di sonno per ciascuno dei seguenti motivi?

a. non vi siete potuti addormentare entro 30 minuti

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

b. vi siete svegliati nel mezzo della notte o al mattino presto?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

c. avete dovuto fare uso del bagno?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

d. non avete potuto respirare correttamente?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

e. avete tossito o russato rumorosamente?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

f. avete avvertito troppo freddo?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

g. avete avvertito troppo caldo?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

h. avete fatto brutti sogni?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

i. avete avuto dolori?

Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

6. nell'ultimo mese come valuta globalmente la qualità del suo sonno?
molto buona abbastanza buona abbastanza cattiva molto cattiva

7. nell'ultimo mese quante volte avete assunto farmaci per dormire?
Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

8. nell'ultimo mese quante volte avete avuto difficoltà a rimanere svegli durante la guida, durante il pasto o durante una attività sociale?
Mai Meno di una volta/sett. 1-2 volte/sett. 3 o più volte /sett

9. nel mese passato, non avere abbastanza entusiasmo per fare quello che dovevate fare ha rappresentato
nessun problema un piccolo problema un certo problema un grande problema

PUNTEGGIO:

Componente 1: qualità soggettiva del sonno:

Componente 2: latenza del sonno:

Componente 3: durata del sonno:

Componente 4: efficienza abituale del sonno:

Componente 5: disturbi del sonno:

Componente 6: uso di un farmaco per dormire:

Componente 7: cattiva forma durante la giornata:

Figura 24 Singola domanda di screening per la valutazione del disturbo comportamentale in sonno REM (Postuma et al., 2012).

SINGOLA DOMANDA di SCREENING PER DISTURBO

COMPORTAMENTALE IN SONNO REM

Le hanno già detto, o pensa, che Lei « agisce i suoi sogni » mentre dorme (per esempio: dare dei pugni, muovere le braccia in aria, fare dei movimenti come se corresse ecc.).

Figura 25 Questionario di screening per la valutazione della sindrome delle gambe senza riposo.

**International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria for the
diagnosis of Restless Legs Syndrome (RLS),**

1. Ha mai presentato necessità di muovere le gambe di solito accompagnata da sensazioni spiacevoli o fastidiose (smania, disagio, formicolio, bruciore, indolenzimento) agli arti inferiori?

a. SI **NO**

2. Questi sintomi sono presenti prevalentemente (o soltanto) a riposo o durante l'inattività (come ad esempio in posizione seduta o sdraiata)?

a. SI **NO**

3. Questi disturbi sono totalmente o parzialmente risolti dal movimento quali il camminare o lo stirarsi?

a. SI **NO**

4. Questi sintomi sono più gravi/più presenti alla sera o alla notte rispetto al mattino?

a. SI **NO**

5.

I sintomi non sono riconducibili ad altre condizioni come crampi, discomfort posizionale, dolori articolari, etc...

SI **NO**

FAMILIARITA'

SI **NO**

FREQUENZA

Almeno 2 volte settimana nel corso dell'ultimo anno

SI **NO**

Se si...

Specificare quante volte a settimana:

Se no...

RINGRAZIAMENTI

Un primo ringraziamento sentito va alla Prof.ssa Monica Puligheddu per avermi consentito di sviluppare questo lavoro di tesi, per i suoi preziosi suggerimenti, la disponibilità e la sua ammirevole esperienza e professionalità.

Ringrazio le colleghe del Centro per la Diagnosi e Cura dei Disturbi del sonno del Policlinico Universitario di Monserrato che mi hanno accolto in questo percorso.

Ringrazio calorosamente la Dott.ssa Maria Giuseppina Mascia per il supporto durante la stesura di questa tesi e tutto il reparto di Neuroriabilitazione del Santissima Trinità per avermi permesso di muovere i primi passi e supportato in questo percorso: grazie per il tempo dedicatomi.

E' stato un percorso bellissimo e difficile al tempo stesso.. e non sarei dove sono se non fosse per la mia famiglia.

Più volte ho immaginato di trovarmi in mezzo al mare, con la paura di non essere più in grado di navigare.. e con le numerose tempeste che mi avrebbero potuto far smarrire la rotta.

Ringrazio quindi mia madre, mio padre, mio fratello e mia cognata, che in questa barca hanno intrecciato le vele, costruito il timone e mi hanno insegnato a navigare.

Ringrazio la piccola Martina, la mia isola in mezzo al mare.

Ringrazio la mia "ciurma" Anna, Maria Paola, Ludovica, Serena e Jessica, mie compagne di viaggio, che mi hanno salvato quando il mare era in tempesta.

Ringrazio Patrizia O. mia scialuppa di salvataggio.

Ringrazio Gianluca, il mio vice-comandante, che naviga al mio fianco e mi sostiene.

E ringrazio te, nonna, che mi hai donato sempre il vento favorevole per raggiungere la destinazione desiderata.

Ma l'ultimo ringraziamento ci tengo a dedicarlo al comandante, quello che, nonostante le difficoltà lungo il percorso ha sempre mantenuto la rotta: me stessa.

"..Non c'è vento favorevole per il marinaio che non sa dove andare."