

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**



**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN  
MEDICINA E CHIRURGIA**

**TESI DI LAUREA**

**Studio del ritmo circadiano sonno-veglia  
in pazienti pediatrici con epilessia**

**Relatore  
Prof. Lino Nobili**

**Correlatore  
Dott. Marco Veneruso**

**Candidata  
Antonella Cafaro**

**Anno accademico 2023-2024**

*A Iacopo,  
da sempre la mia più grande fonte di ispirazione.*

# SOMMARIO

1. Introduzione.....	pag 4
1.1. Epilessia.....	pag 4
1.1.1. Definizione .....	pag 4
1.1.2. Epidemiologia.....	pag 6
1.1.3. Classificazione.....	pag 7
1.1.4. Eziologia.....	pag 11
1.1.5. Epilettogenesi.....	pag 13
1.1.6. Diagnosi.....	pag 14
1.1.7. Trattamento.....	pag 18
1.2. Sonno.....	pag 22
1.3. Relazione sonno-epilessia: un rapporto bidirezionale.....	pag 28
1.3.1. Effetti del sonno sull'epilessia.....	pag 29
1.3.2. Effetti dell'epilessia sul sonno.....	Pag 30
1.3.3. Epilessia, sonno e aspetti cognitivi.....	pag 32
1.3.4. Epilessia e disturbi del sonno nei pazienti pediatrici.....	pag 33
1.4. Epilessia e ritmo circadiano.....	pag 35
2. Finalità dello studio.....	pag 38
3. Materiali e metodi.....	pag 39
3.1. Campione.....	pag 39
3.2. Actigrafia.....	pag 40
3.3. Questionari e diario del sonno.....	pag 44
3.4. Disegno dello studio.....	pag 46
3.5. Analisi statistica.....	pag 47
4. Risultati.....	pag 48
4.1. Dati clinici e demografici.....	pag 48
4.2. Parametri del sonno.....	pag 49
4.3. Parametri circadiani .....	pag 52
4.4. Questionari.....	pag 55
5. Discussione.....	pag 56
6. Conclusioni.....	pag 61
7. Bibliografia.....	pag 62
8. Ringraziamenti.....	pag 69

# 1. Introduzione

## 1.1. Epilessia

### 1.1.1. Definizione

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato da una duratura predisposizione cerebrale a generare crisi epilettiche spontanee, con conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali (1). La Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) nel 2005 ha definito l'Epilessia come un disturbo neurologico caratterizzato dalle seguenti condizioni (2):

- Almeno due crisi epilettiche non provocate che si verificano a distanza di oltre ventiquattro ore l'una dall'altra;
- Una crisi epilettica non provocata (o riflessa) e una possibilità di ulteriori crisi simili con un rischio di ricorrenza generale (almeno del 60%) dopo due crisi epilettiche non provocate, che si verificano nei due anni successivi;
- Diagnosi di Sindrome Epilettica;

Il termine *crisi* deve essere differenziato dal termine *Epilessia*. Infatti, esso è definito classicamente come "occorrenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti ad un'attività neuronale anomala, eccessiva o ipersincrona a livello cerebrale" (1).

Il termine Epilessia indica una condizione caratterizzata da convulsioni ricorrenti dovute ad una patologia cronica sottostante e quindi non un'entità univoca e specifica, bensì un grande gruppo di disturbi neurologici che riconoscono diverse forme e cause. Nell'ambito delle diverse forme di crisi epilettiche, si possono individuare varie Sindromi Epilettiche, cioè entità elettro-cliniche peculiari dell'età evolutiva definite con la contemporanea presenza di tre ordini di fenomeni:

1. Crisi epilettica con caratteri ben definiti;
2. Pattern EEG caratteristico

3. Compromissione neuro-psico-motoria proporzionalmente impattante sullo sviluppo rispetto all'età d'esordio.

Per completezza si aggiunge ai due concetti precedenti quello di *Encefalopatia Epilettica*, condizione clinica con prognosi negativa per la presenza di farmaco resistenza e grave compromissione cognitiva e dello sviluppo in toto. Tra le caratteristiche di una crisi epilettica possiamo annoverare la presenza di un'aura, la cianosi, la sospensione dello stato di coscienza o la riduzione della vigilanza, le manifestazioni motorie di vario tipo che durano svariati secondi, la confusione o la sonnolenza secondaria all'evento, o l'amnesia retrograda, il dolore muscolare e la profonda astenia. Talvolta si possono osservare anche il rilascio sfinteriale e il morsus la morsicatura della lingua.

Molto spesso in ambito epilettologico il primo scoglio riguarda la difficoltà diagnostica differenziale tra un evento con caratteristiche tipiche di una crisi e uno dei tanti imitatori di crisi epilettica (3). L'esempio classico è quello della distinzione tra una crisi generalizzata e una sincope, tuttavia il racconto del paziente, le osservazioni riportate dai testimoni e una corretta anamnesi dell'episodio con domande mirate, possono aiutare per il corretto inquadramento diagnostico. Le due condizioni possono avere sintomi e segni molto simili, tra i quali possiamo citare il rilascio sfinteriale, la confusione e un breve periodo di attività motoria simil-convulsiva. Inoltre, l'Epilessia va posta in diagnosi differenziale con altre condizioni, tra cui disturbi psicologici (come crisi psicogene o attacchi di panico), disturbi metabolici (come stati di ipoglicemia o ipossia), l'emicrania, un TIA, i disturbi del sonno (come la narcolessia), i disturbi del movimento (come i TIC). Di particolare importanza in ambito pediatrico risultano il sonnambulismo, la vertigine parossistica benigna e il pavor nocturnus. (4).

L'epilessia si considera *risolta* nei soggetti affetti da una sindrome epilettica età-dipendente, ma che hanno poi superato il limite di età applicabile o in coloro che sono rimasti liberi da crisi per almeno 10 anni, in assenza di terapia antiepilettica negli ultimi cinque anni (2).

## 1.1.2. Epidemiologia

L'epilessia è una delle malattie neurologiche croniche più diffuse al mondo, tanto da essere riconosciuta già nel 1965 come malattia sociale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (5); inoltre, è probabile che la sua incidenza sia sottostimata, poiché spesso è tenuta nascosta per motivi psicologici e sociali (6). Nei Paesi ad alto e medio sviluppo l'Epilessia interessa circa 1 soggetto su 100: si stima quindi che nel mondo vivano oltre cinquanta milioni di persone con Epilessia in fase attiva (cioè con crisi persistenti e/o tuttora in trattamento); in Europa circa sei milioni e in Italia circa 500.000-600.000 (5).

L'epilessia può insorgere in qualunque età della vita, tuttavia si osserva una distribuzione bimodale con due picchi: negli adulti di età maggiore di cinquant'anni e nei bambini di età inferiore all'anno, con oltre il 60% dei casi ad esordio in età pediatrica (7). Infatti, l'Epilessia affligge dallo 0,5% all'1% dei bambini e rappresenta il più frequente disturbo cronico neurologico pediatrico (8).

L'incidenza annua di Epilessia è approssimativamente di 5-7 casi ogni 10.000 bambini dalla nascita fino all'età di 15 anni e, in un dato anno, circa 5 ogni 1.000 bambini avranno Epilessia (9).

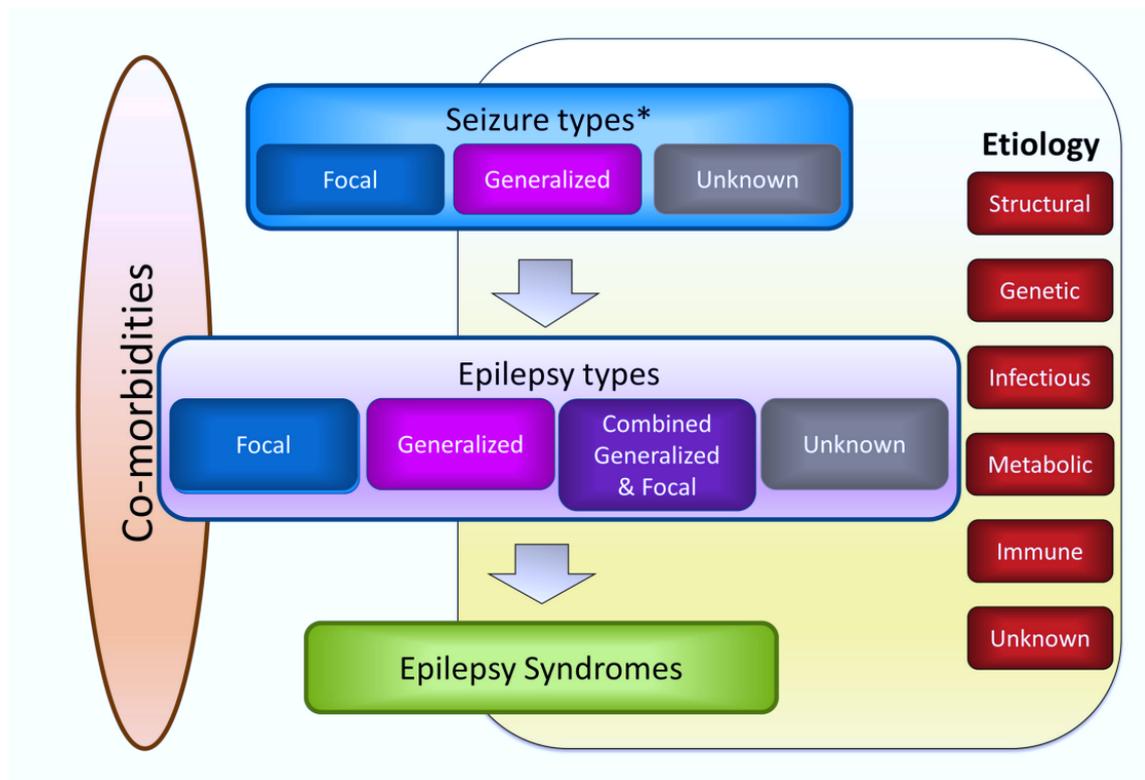
Studi di popolazione indicano che le persone con Epilessia sono a maggiore rischio di mortalità prematura rispetto a quelle senza Epilessia (10). Il rischio di morte prematura nelle persone con Epilessia è fino a sette volte superiore nei Paesi a basso e medio reddito (11).

Tra le morti causate dalle crisi epilettiche si ricorda la *morte improvvisa inattesa o SUDEP* (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), la quale è relativamente rara nei bambini con Epilessia, con incidenza annua pari a un individuo su 4.500 colpito, mentre è più comune negli adulti, con incidenza annua pari a un individuo su 1.000 colpito (12).

### 1.1.3. Classificazione

La più importante e recente classificazione dell'Epilessia e delle crisi epilettiche è stata redatta dall'ILAE (International League Against Epilepsy) nel 2017 (13).

L'Epilessia è così classificata: (I) Tipo di crisi, (II) Tipo di Epilessia, (III) Sindrome Epilettica.



**Figura 1.** Classificazione dell'Epilessia. Tratto da Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia.

In base al network neuronale coinvolto, le crisi epilettiche si distinguono in *focali*, *generalizzate* e *ad esordio sconosciuto* (14). Le *crisi focali* (precedentemente definite con il termine “parziali”), originano all’interno di reti neuronali limitate ad un solo emisfero cerebrale e possono poi diffondere, le *crisi generalizzate* invece interessano in modo più rapido estese aree cerebrali situate in entrambi gli emisferi. Esistono dei casi in cui non si

riesce ad identificare il focolaio epilettogeno di origine della crisi e si parla quindi di *crisi ad esordio sconosciuto* (13).

Le crisi epilettiche focali vengono poi classificate in base alla presenza o meno di una compromissione della consapevolezza; si distinguono pertanto *crisi focali con consapevolezza conservata* e *crisi focali con consapevolezza alterata*. Le crisi focali senza perdita di consapevolezza si possono manifestare con sintomi motori, sensitivi, autonomici o psichici. Le crisi epilettiche focali vengono ulteriormente distinte a seconda della presenza o meno, all'esordio, di fenomeni motori, permettendo la distinzione tra *crisi motorie* e *crisi non motorie*. Tra le crisi motorie si annoverano quelle con esordio motorio: con automatismi, atonico, colonico, spasmi epilettici, ipercinetico, mioclonico e tonico. Tra le crisi non motorie si annoverano le crisi con esordio: autonomico, con arresto comportamentale, cognitivo, emozionale e sensoriale. Le crisi epilettiche focali in cui l'abnorme attività elettrica neuronale si estende fino a coinvolgere aree cerebrali più estese e bilaterali prendono il nome di *crisi epilettiche focali secondariamente bilaterali tonico-cloniche* (precedentemente chiamate crisi epilettiche parziali secondariamente generalizzate) (13). Una crisi focale motoria, ad esempio, si può manifestare dapprima con movimenti clonici che interessano una regione circoscritta dell'arto, come le dita di una mano, e successivamente si estendono fino ad interessare l'intero arto. Questo fenomeno è noto come *marcia Jacksoniana* dal nome di colui che primo la descrisse, e rappresenta la diffusione del focolaio epilettico attraverso una regione progressivamente più ampia della corteccia motoria. Le crisi focali possono manifestarsi anche con fenomeni sensitivi positivi (parestesie), visivi (scotomi o allucinazioni), disturbi dell'equilibrio (vertigini), disfunzioni autonome (sudorazione, marezze, lacrimazione). Alcuni pazienti riferiscono anche sensazioni insolite come ansia, illusioni quali micropsia o macropsia, depersonalizzazione o derealizzazione, che prende il nome di *aura*. (4).

Le crisi con esordio generalizzato sono distinte in crisi con esordio motorio e non motorio (crisi di assenza). Tra le crisi generalizzate motorie si ricordano quelle con esordio tonico-clonico, clonico, tonico, mioclonico, mioclonico-tonico-clonico, mioclonico-atonico, atonico e spasmi epilettici. Tra le crisi con esordio non motorio si ricordano le assenze tipiche, atipiche, miocloniche e con mioclonie palpebrali (14).

Le assenze tipiche si caratterizzano per un'improvvisa e breve sospensione della coscienza, non accompagnata dalla perdita del tono posturale. La crisi ha durata di alcuni secondi, il normale stato di coscienza viene immediatamente recuperato e non esiste la fase post-ictale, che invece caratterizza le crisi motorie. Le assenze tipiche rappresentano la forma più comune di epilessia nell'infanzia, precedentemente definite come "piccolo male" (4). Le assenze atipiche si distinguono da quelle tipiche, sia per le caratteristiche cliniche che per il profilo dell'EEG. La perdita di coscienza risulta infatti più prolungata e i segni motori sono più marcati e si possono inoltre accompagnare a disturbi neurologici come la disabilità intellettiva e il ritardo psico-motorio. (4)

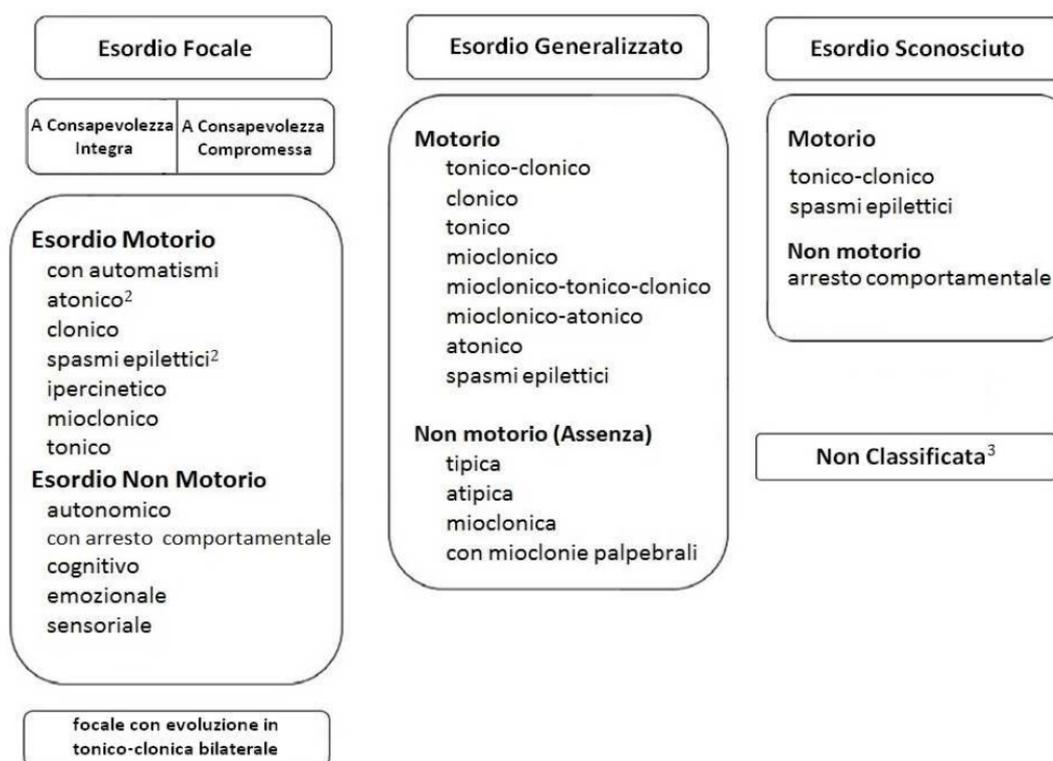
La precedente classificazione delle Epilessie del 1981 redatta dalla ILAE non prevedeva la distinzione delle epilessie generalizzate in motorie e non motorie (crisi a tipo assenza) (15), tuttavia le ulteriori ripartizioni risultano simili con aggiunta delle crisi mioclono-atoniche comuni nell'epilessia con crisi mioclono-atoniche (Sindrome di Doose (16), delle crisi miocloniche-tonico-cloniche comuni nell'epilessia mioclonica giovanile (17) (sindrome di Jans), delle assenze miocloniche (18) e delle crisi di assenza con mioclonie palpebrali osservate nella sindrome descritta da Jeavons (19).

L'esordio della crisi può passare inosservato o essere poco chiaro, nel qual caso la crisi è definita *ad esordio sconosciuto*. Le crisi ad esordio sconosciuto possono essere definite dal singolo termine "non classificata" o con l'indicazione di caratteristiche aggiuntive quali motoria, non-motoria, tonico-clonica, spasmi epilettici e arresto comportamentale. Un tipo di crisi ad esordio sconosciuto può divenire successivamente classificabile come ad esordio

focale o generalizzato, ma qualunque fenomeno comportamentale associato alla crisi in precedenza non classificata (ad esempio, tonico-clonica) potrà essere ulteriormente applicato.

A questo riguardo, il termine “esordio sconosciuto” è da intendersi come nostra impossibilità di definire un quadro elettro-clinico, quindi non una caratteristica della crisi, ma una lacuna nell’inquadramento nosologico.

### Classificazione dei Tipi di Crisi ILAE 2017 – Versione Ampliata<sup>1</sup>



**Figura 2.** Classificazione ILAE 2017

### 1.1.4. Eziologia

ILAE identifica sei diverse categorie eziologiche, strutturando le categorie in base alle implicazioni terapeutiche. Le sei categorie comprendono cause strutturali, genetiche, infettive, metaboliche, autoimmuni, idiopatiche. (20).

- *Cause strutturali*: il neuroimaging mostra un'alterazione che può ragionevolmente essere considerata la causa della crisi epilettica.
- *Cause genetiche*: una variante qualitativa o quantitativa in un gene ritenuta patogenetica per l'epilessia, porterebbe a una classificazione genetica. Avere una storia familiare rilevante e caratteristiche tipiche (EEG, semeiologia delle crisi) senza la genetica molecolare è sufficiente per una classificazione dell'eziologia genetica. Determinare quando una variante genetica è causativa rimane sfidante, con molti pazienti che presentano varianti di significato sconosciuto. Le varianti genetiche causanti la malattia spesso si verificano de novo e non sono ereditarie. (21)
- *Cause infettive*: è importante sottolineare come si tratti di pazienti con epilessia, non di pazienti con crisi epilettiche causate da un'infezione acuta, in quanto in questo caso specifico le crisi non sono spontanee bensì provocate. Tra gli agenti eziologici si annoverano: HIV, CMV, Toxoplasma Gondii, Taenia Solium (agente eziologico della neurocisticercosi). (22)
- *Cause metaboliche*: la causa dell'epilessia è un disordine metabolico che può essere sia genetico sia acquisito; ne sono un esempio le crisi dipendenti dalla piridossina e la carenza cerebrale di folati. I disturbi metabolici transitori causano crisi acute-sintomatiche che non rientrerebbero in questa categoria, poiché si tratta di crisi provocate e non di epilessia. (23)
- *Cause autoimmuni*: la malattia autoimmune è la causa dell'epilessia di nuova insorgenza. Un esempio è rappresentato dall'encefalite limbica autoimmune,

correlata alla presenza di anticorpi intracellulari neuronali (complesso VGKC, NMDAR, AMPA, GABA-B e GluR5). (24)(25)

- *Cause idiopatiche*: l'eziologia non è nota.

### 1.1.5. Meccanismi di epilettogenesi

Il termine *epilettogenesi* si riferisce alla trasformazione di una rete neuronale normale in una rete cronicamente ipereccitabile (4), avendo così una maggiore probabilità di generare crisi epilettiche spontanee ricorrenti (26). Il processo epilettico consiste fundamentalmente in una scarica iperattiva ed ipersincrona di gruppi di neuroni che presentano una abnorme instabilità del potenziale di membrana (27). Un aumento dell'attività eccitatoria o una diminuzione di quella inibitoria può provocare un'eccessiva scarica parossistica dei neuroni in grado di generare una crisi epilettica. Quindi, le crisi epilettiche si verificano quando la soglia per l'attivazione della membrana neuronale è talmente ridotta che i meccanismi intrinseci di stabilizzazione della membrana non sono in grado di impedirne l'attivazione (28).

Affinché il fenomeno di epilettogenesi si instauri è necessaria la presenza di:

1. Capacità delle membrane dei neuroni di sviluppare scariche intrinseche;
2. Riduzione dell'inibizione da parte dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA);
3. Potenzamento dell'eccitazione sinaptica attraverso circuiti eccitatori riverberanti.

Fisiologicamente l'eccitazione sinaptica riverberante viene mascherata da fenomeni di inibizione ricorrente; in condizioni patologiche, il blocco dei circuiti inibitori genera il cosiddetto *paroxysmal depolarization shift* (PDS), ovvero una brusca depolarizzazione di membrana di ampio voltaggio e di maggior durata rispetto ai normali potenziali eccitatori postsinaptici (29).

## 1.1.6. Diagnosi

Il primo obiettivo è stabilire se l'evento descritto sia stato veramente una crisi (4).

L'iter diagnostico prevede diversi passaggi: anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici ed esami strumentali.

### ***Anamnesi***

Si inizia effettuando *un'accurata raccolta dei dati anamnestici (30)* comprendenti la semeiologia della crisi, le condizioni al momento della crisi quali stato di veglia o di sonno, le patologie o i sintomi intercorrenti (ne sono un esempio: febbre, infezioni, disidratazione, trauma, ipertensione), le condizioni potenzialmente scatenanti come la deprivazione di sonno, le sostanze tossiche, la fotostimolazione o altri stimoli; infine si analizzano le patologie di base o quelle pregresse e la familiarità.

### ***Esame obiettivo***

Successivamente si procede *con l'esame obiettivo generale e neurologico e con gli esami ematochimici (30)*, tra cui si annoverano: emocromo con formula leucocitaria, glicemia, azotemia, elettroliti, calcemia, creatininemia, transaminasi, CPK/prolattina, esami urine, eventuali esami tossicologici.

### ***Indagini strumentali***

La diagnosi è supportata da *indagini neurofisiologiche*, quali l'elettroencefalogramma (EEG), il neuroimaging strutturale e funzionale (tomografia computerizzata, risonanza magnetica, tomografia a emissione di positroni e tomografia a emissione di fotone singolo), le indagini di laboratorio e le indagini genetiche (31).

L'EEG standard prevede una registrazione in condizioni basali (ad occhi chiusi e aperti) per almeno 20 minuti, seguita spesso da una registrazione durante prove di stimolazione, come la luce intermittente e l'iperventilazione: la deprivazione di sonno può essere richiesta al paziente al fine di esacerbare eventuali anomalie epilettiformi intercritiche (32).

Per la registrazione dell'EEG, gli elettrodi vengono posizionati in zone diverse dello scalpo e la loro stimolazione riflette l'attivazione della corteccia posta in loro corrispondenza (33). L'EEG può confermare la diagnosi e può anche chiarire il tipo di epilessia: *focale* oppure *generalizzata*. Inoltre, nei casi di epilessia refrattaria o resistente ai farmaci, è possibile individuare la parte della corteccia interessata e facilitarne l'asportazione chirurgica. Nell'EEG vengono usualmente valutati e misurati quattro tipi di ritmi/attività: “*beta*” (>14 Hz); “*Alfa*” (8–13 Hz); “*Theta*” (6–7 Hz) e “*Delta*” (1–5 Hz) (34). Ognuna di queste attività elettriche cerebrali si associa ad una specifica condizione di veglia o sonno fisiologici, o al contrario si associa a condizioni patologiche per le quali bisogna conoscere le caratteristiche specifiche. In caso di epilessia, l'EEG ottenuto durante il periodo asintomatico o Intercritico può mostrare un pattern elettrico anomalo caratterizzato dalle cosiddette “anomalie epilettiformi intercritiche (*IED*)” (35), che indichiamo con i termini di punta, polipunta, onda puntuta, complessi punta-onda e altri.

Nel contesto di una potenziale epilessia, è utile classificare le anomalie EEG come *epilettiformi* e *non epilettiformi*.

1. *Anomalie epilettiformi*: includono scariche epilettiformi intercritiche (*IED*), scariche periodiche lateralizzate (*LPD*) e scariche periodiche generalizzate (*GPD*).
2. *Anomalie non epilettiformi*: comprendono il rallentamento, che può essere diffuso, regionale o localizzato; variazioni di ampiezza o asimmetrie.

I sei criteri della Federazione Internazionale di Neurofisiologia Clinica (*IFCN*) per definire le scariche epilettiformi intercritiche sono i seguenti (Figura 3) (36):

1. Onde di-o tri-fasiche con morfologia puntuta o spigolosa;
2. Durata dell'onda diversa rispetto all'attività di fondo in corso: più breve o più lunga;
3. Asimmetria della forma d'onda: una fase ascendente nettamente crescente e una fase discendente che decade più lentamente, o viceversa;
4. Il transient o anomalia transiente è seguita da un'onda successiva lenta associata;

5. L'attività di fondo che sovrasta gli IED è disturbata dalla presenza degli stessi, che quindi “emergono rispetto al ritmo di fondo”;
6. La distribuzione dei potenziali negativi e positivi sullo scalpo suggerisce una sorgente cerebrale del segnale, corrispondente a un orientamento radiale, obliquo o tangenziale della sorgente.

In aggiunta all'EEG, si possono effettuare altre indagini neurofisiologiche. La Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) strutturale dell'encefalo è un esame cardine per la diagnosi ed il trattamento di pazienti con epilessia, soprattutto nelle forme candidate all'intervento di chirurgia dell'epilessia (37).

La Commissione ILAE (Lega Internazionale contro l'Epilessia) per le Procedure Diagnostiche in carica dal 2013-2017, ha affidato alla Task Force per le Neuroimmagini il compito di produrre nuove raccomandazioni che sono dirette a clinici operanti in centri epilessia di terzo livello ma anche a neurologi ospedalieri o ambulatoriali. Riguardano le indicazioni ad eseguire la MRI strutturale nelle epilessie generalizzate e focali di nuova insorgenza e descrivono le diverse situazioni in cui è indicato un protocollo MRI dedicato. La Task Force propone un set di sequenze base, prevalentemente immagini 3D volumetriche, definendo un protocollo dedicato chiamato *HARNESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences)*. Poiché queste sequenze sono ottenibili con quasi tutti gli scanner MRI, HARNESS-MRI è un protocollo facilmente eseguibile e generalizzabile indipendentemente dal contesto clinico e dal paese (37).

Dati raccolti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che la Tomografia Computerizzata (TC) è ampiamente disponibile negli ospedali di tutto il mondo (38). Linee guida evidence-based redatte dall'America Academy of Neurology (39) raccomandano l'esecuzione di una TC senza mezzo di contrasto in regime di urgenza in pazienti che accedono in pronto soccorso a seguito di una prima crisi epilettica, soprattutto in coloro che presentano un esame neurologico anormale, storia clinica suggestiva di lesione cerebrale e

crisi epilettica ad esordio focale. In queste situazioni, è indispensabile escludere patologie cerebrali che richiedano trattamenti con carattere di emergenza, come un'emorragia o una lesione occupante spazio. La TC senza mezzo di contrasto infatti è sensibile nell'identificare la presenza di alcuni tumori cerebrali, malformazioni vascolari e lesioni focali con calcificazioni. La TC con mezzo di contrasto, se la MRI non è disponibile, è indicata nel caso si sospettino processi infettivi cerebrali o piccole neoplasie (comprese metastasi) (40). In accordo con una recente pubblicazione dell'ILAE (41), qualora le risorse lo consentano, la Task Force per le Neuroimmagini raccomanda di applicare un protocollo HARNES-MRI appena possibile dopo un primo episodio critico comiziale al fine di consentire una rapida definizione sindromica e contribuire a una migliore gestione del paziente.

La Tomografia a emissione di positroni o PET si è dimostrata un metodo disponibile non invasivo e il tracciante che più viene utilizzato nell'epilessia è il [<sup>18</sup>F]2- fluoro-2-desossi-D-glucosio (42).

Il ruolo della [<sup>18</sup>F]FDG PET si è ben affermato durante gli anni sia per la localizzazione del focus sia per la comprensione della fisiopatologia dell'epilessia. Combinare simultaneamente le due tecniche di imaging (PET e RMI) permette di avere maggiore sensibilità nell'individuare il possibile focus epilettico; lo scanner ibrido PET/MRI mette insieme l'elevata capacità di differenziare i diversi componenti dei tessuti dell'MRI con la caratterizzazione metabolica della PET che fornisce ulteriori informazioni circa la localizzazione in un unico esame (43).

La [<sup>18</sup>F]FDG PET è diventata la tecnica funzionale intercritica più utilizzata (44).

### 1.1.7. Trattamento

Attualmente non esiste una cura per l'Epilessia, quindi il trattamento farmacologico sintomatico rimane il cardine della terapia (45), capace di ottenere un controllo delle crisi, ma privo di un vero e proprio potere antiepilettogeno. I primi farmaci impiegati per il trattamento delle epilessie, come Bromuro di potassio e Fenobarbitale, avevano profili di efficacia e tollerabilità relativamente sfavorevoli. Lo studio della Fenitoina ha rappresentato un momento cardine nell'evoluzione della terapia per l'epilessia, in quanto ha permesso lo sviluppo di composti noti come "*prima generazione di farmaci anticrisi*"; questi sono derivati dei barbiturici e comprendono Mefobarbital, Primidone, Ossazolidinedioni come Trimetadione e Succinimidi come Etosuccimide. La *seconda generazione di farmaci anticrisi* comprende composti che differiscono chimicamente da quelli della prima generazione, come Carbamazepina, Valproato e Benzodiazepine, e mostrano risultati superiori in termini di tollerabilità (46). La *terza generazione di farmaci* comprende composti che hanno come meccanismo d'azione l'inibizione del sistema GABAergico, considerato fondamentale nella patogenesi dell'Epilessia, come Gabapentin, Lamotrigina, Oxcarbamazepina.

La scelta del tipo di farmaco è influenzata da diversi elementi, come le caratteristiche dell'epilessia e le caratteristiche del paziente. Ad esempio, solo alcuni farmaci sono impiegati per il trattamento dell'Epilessia generalizzata, e tra questi possiamo citare Valproato, Levetiracetam, Lamotrigina, Topiramato, Zonisamide, Felbamato, Perampanel e Lacosamide (47). Il farmaco di scelta per il trattamento delle crisi con assenza dell'infanzia è l'Etosuccimide, seguito dal Valproato e altri farmaci impiegati per il trattamento delle Epilessie generalizzate (48). Il trattamento della sindrome di Dravet prevede l'utilizzo del Valproato, della Fenfluramina e dello Stiripentolo, mentre il trattamento della West syndrome o epilessia con spasmi infantili impiega l'uso di ACTH/prednisone o Vigabatrin.

È molto importante considerare le caratteristiche del paziente a cui si somministra la terapia, in quanto i farmaci anticrisi causano numerosi effetti avversi. Gli effetti avversi che più frequentemente si osservano includono sedazione, astenia, vertigini, disturbi della coordinazione come atassia o disartria, tremore, disturbi del comportamento o dell'umore. Questi effetti sono nella maggior parte dei casi reversibili e dose-dipendenti. Esistono tuttavia delle reazioni idiosincrasiche che sono dose-indipendenti e non sono prevedibili e possono mettere a rischio vita il paziente. È fondamentale prendere in considerazione il sesso, dal momento che alcuni farmaci hanno effetti teratogeni. L'uso del Valproato in gravidanza è infatti sconsigliato, in quanto si associa ad un aumentato rischio di spina bifida e disturbi del neurosviluppo: questi rischi sono dose-dipendenti. Oltre il Valproato, anche Fenobarbital e Topiramato hanno mostrato di avere un effetto teratogeno dose-dipendente (49).

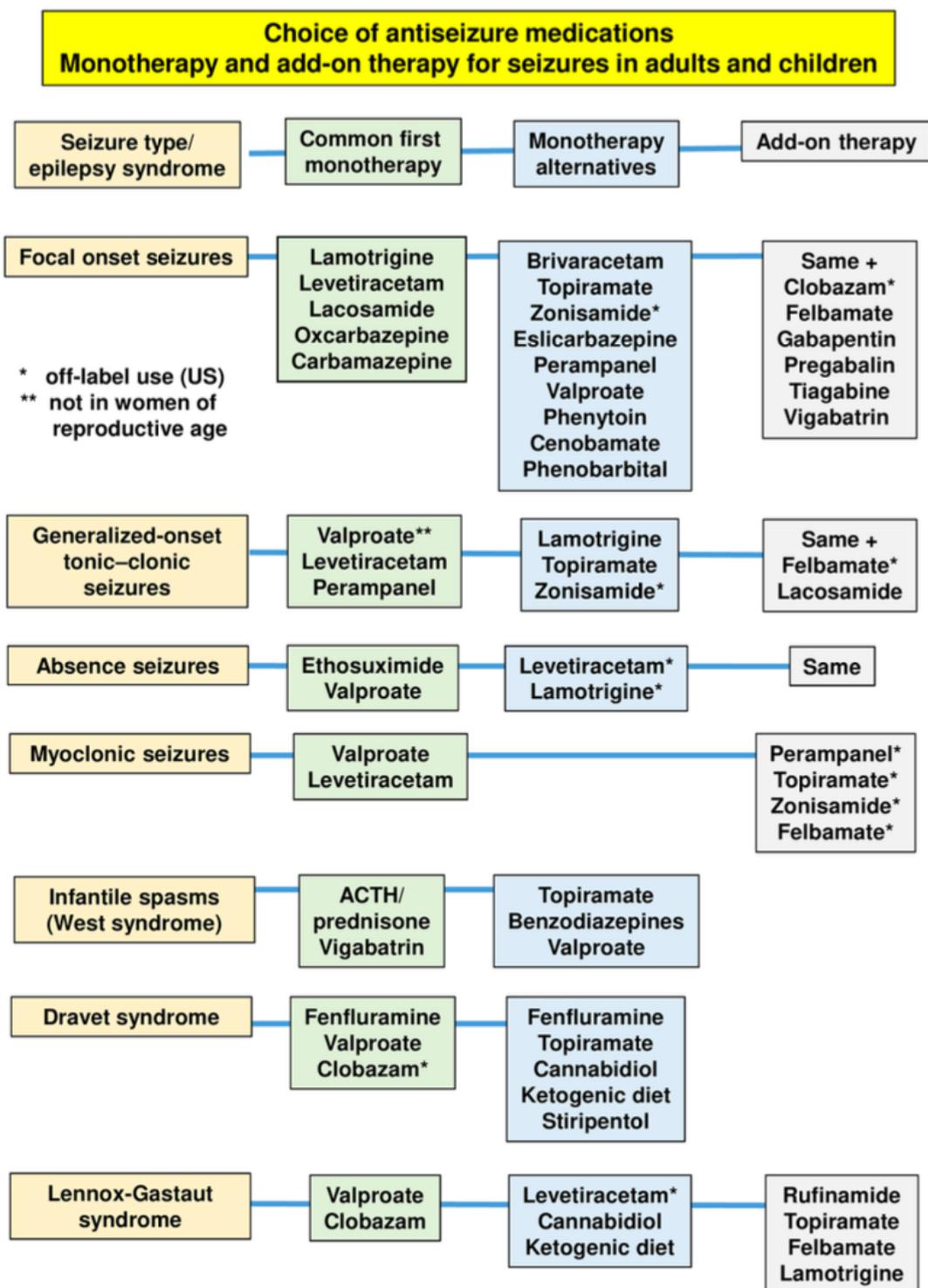
È importante osservare come i farmaci anticrisi abbiano anche effetti secondari, che possono tuttavia essere usati per il trattamento di patologie diverse dall'Epilessia. Ad esempio, Valproato e Topiramato sono utilizzati nel trattamento dell'emicrania, Valproato e Lamotrigina sono usati come stabilizzatori dell'umore, il Clonazepam viene impiegato per il trattamento degli stati ansiosi e delle parasonnie (50).

Alcune forme di Epilessia del bambino (ad esempio la forma più frequente di Epilessia focale conosciuta come epilessia a punte centro-temporali o "Rolandica") possono risolversi completamente, anche senza necessità di terapie e per questo vengono definite self-limited (precedentemente "benigne"). Altri tipi di Epilessia invece sono perfettamente controllati dalla terapia, ma alla sua sospensione presentano un rischio elevato di ricomparsa di crisi epilettiche (recidiva), ne è un esempio l'epilessia mioclonica giovanile o sindrome di Janz. La *farmacoresistenza* si verifica quando un paziente continua a manifestare crisi epilettiche, pur avendo provato almeno due farmaci specifici per il suo tipo di Epilessia, somministrati alla massima dose tollerata e per un adeguato periodo di tempo, in monoterapia o in

associazione con altri farmaci (51). Attualmente circa il 30% delle persone affette da Epilessia sono interessate da farmacoresistenza e tra queste si calcola che almeno il 20% potrebbe giovare di un trattamento chirurgico mirato (5).

I meccanismi di azione dei farmaci anticrisi intervengono a vari livelli, tra cui la modulazione di canali ionici voltaggio-dipendenti (Na, K, Ca), il potenziamento dell'inibizione sinaptica (GABA) e l'inibizione dell'eccitazione sinaptica (Glutammato).

Una volta ottenuto il controllo completo delle crisi per almeno due anni, si può considerare di sospendere gradualmente la terapia, anche se la sospensione non è mai priva del rischio di recidiva. Inoltre, una piccola percentuale di pazienti che ricade durante o dopo la sospensione non ottiene il controllo delle crisi malgrado la ripresa della terapia (52). In caso di farmacoresistenza, bisogna considerare la possibilità di effettuare un intervento chirurgico e qualora quest'ultimo non potesse essere effettuato, si possono considerare terapie alternative come la *stimolazione Vagale*, *tecniche di neurostimolazione* come la Deep Brain Stimulation (DBS) e la *dieta ketogenica* (5).



**Figura 3.** Choice of antiseizure medications (ASMs) in adults and children. Available on The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. Wolfgang Löscher<sup>1</sup>, Pavel Klein<sup>3</sup>. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>

## 1.2. Sonno

Il sonno è uno stato fisiologico caratterizzato dalla sospensione parziale e periodica della coscienza e dalla riduzione della reattività agli stimoli esterni, essenziale per il mantenimento dell'omeostasi e della salute generale dell'organismo (53).

Durante il sonno, si verificano cambiamenti significativi in vari sistemi corporei, inclusi il sistema nervoso centrale, il sistema endocrino, il sistema immunitario e il sistema cardiovascolare, che contribuiscono al ripristino e alla conservazione delle funzioni fisiologiche (54).

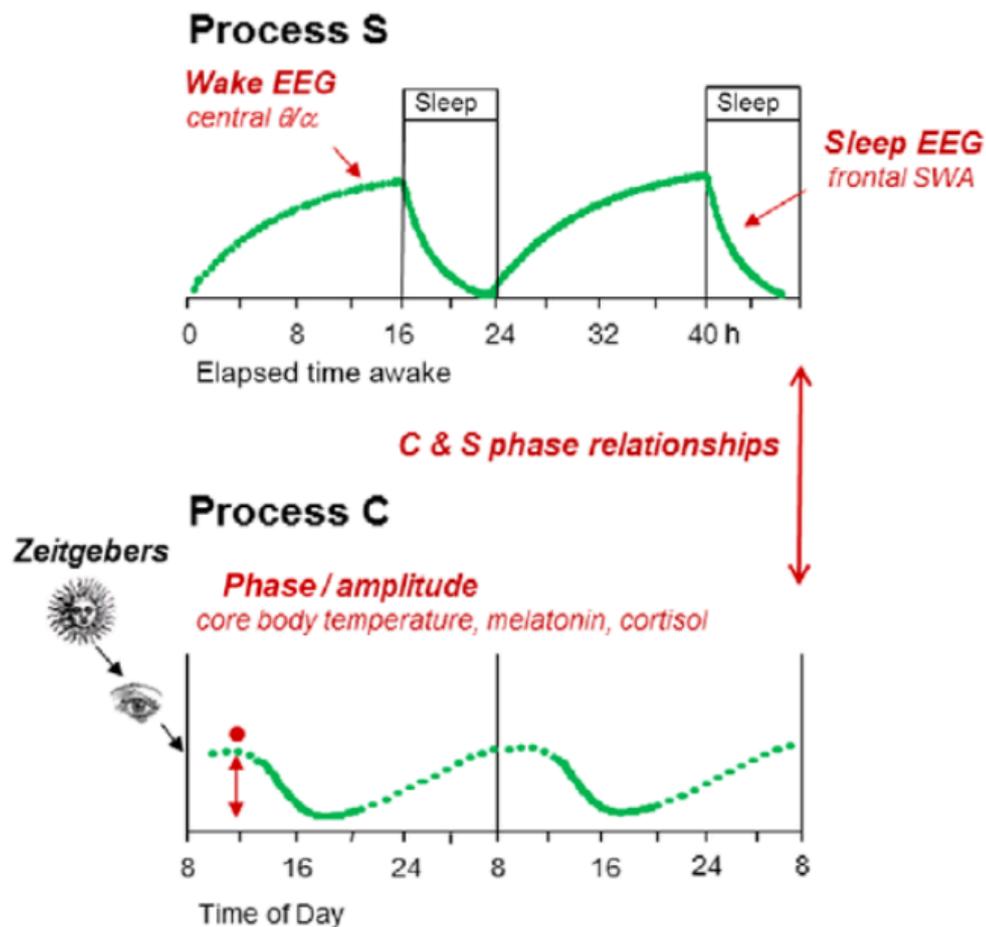
Secondo il modello a due processi di Borbély, il sonno è regolato dall'interazione di due processi distinti: il *processo S (omeostatico)* e il *processo C (circadiano)* (55).

Il *processo S* si riferisce alla pressione omeostatica del sonno che aumenta con la veglia prolungata e si riduce durante il sonno. Questo processo riflette la necessità fisiologica di sonno, che cresce progressivamente con l'aumentare delle ore di veglia, portando a un accumulo di sostanze, come l'adenosina, che inducono il sonno nel cervello. Durante il sonno, queste sostanze vengono gradualmente eliminate, riducendo così la pressione del sonno (56).

Il *processo C*, invece, rappresenta il ritmo circadiano, sincronizzato con il ciclo luce-buio, che regola la propensione al sonno e alla veglia nell'arco delle 24 ore. Questo ritmo è governato da un orologio biologico interno situato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo, che risponde ai segnali luminosi esterni per mantenere l'allineamento con l'ambiente esterno. Il ritmo circadiano influisce non solo sul ciclo sonno-veglia, ma anche su numerose altre funzioni fisiologiche, inclusi la temperatura corporea, la secrezione di ormoni e la vigilanza cognitiva (57).

L'interazione tra questi due processi garantisce un sonno adeguato sia in termini di durata che di qualità, necessario per il recupero fisico e mentale. Un equilibrio appropriato tra il processo S e il processo C è cruciale per prevenire disturbi del sonno, come l'insonnia e i

disturbi del ritmo circadiano, che possono avere ripercussioni negative significative sulla salute fisica e mentale. Recenti studi hanno ulteriormente approfondito la complessità della regolazione del sonno, rivelando il ruolo di vari neurotrasmettitori e peptidi, come il GABA, l'orexina e la melatonina, nel modulare i circuiti neurali coinvolti nel sonno e nella veglia (58).



**Figura 4.** Borbély AA et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. J Sleep Res. 2016

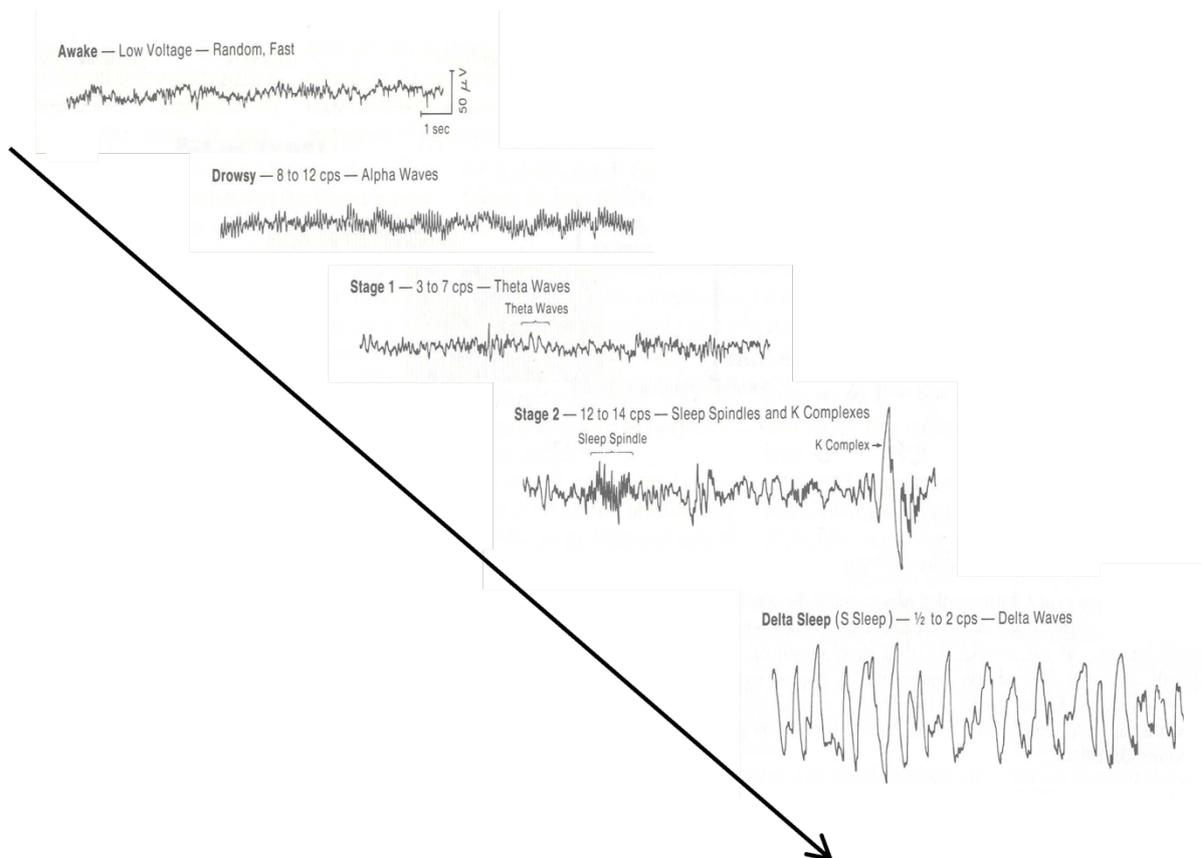
Il sonno è suddiviso in due principali fasi: il sonno non-REM (NREM) e il sonno REM (*Rapid Eye Movement*). Ciascuna di queste fasi è caratterizzata da specifici pattern elettroencefalografici (EEG) e funzioni fisiologiche distinte.

Il sonno NREM è ulteriormente suddiviso in tre stadi, che rappresentano una progressione dalla veglia al sonno profondo:

- **Stadio N1:** Questo è il passaggio tra la veglia e il sonno. È uno stadio di sonno leggero che dura pochi minuti ed è caratterizzato dalla presenza di onde theta nell'EEG, con una frequenza di 4-7 Hz. Durante questo stadio, si osserva un rilassamento della muscolatura e una riduzione dell'attività oculare. Spesso, le persone possono sperimentare sensazioni di caduta (mioclonie ipniche) durante questo stadio.
- **Stadio N2:** Questo stadio rappresenta un sonno leggero ma più stabile. Nell'EEG, compaiono *fusi del sonno* (brevi raffiche di attività oscillatoria a 12-14 Hz) e *complessi K* (grandi onde bipolari). Il tono muscolare continua a ridursi e l'attività oculare è assente. Lo stadio N2 costituisce circa il 50% del tempo totale di sonno ed è fondamentale per la preparazione al sonno profondo.
- **Stadio N3:** Conosciuto anche come sonno profondo o sonno a onde lente (SWS), è caratterizzato da onde delta nell'EEG, con una frequenza di 0.5-4 Hz e alta ampiezza. Questo stadio è cruciale per il recupero fisico, la crescita e la riparazione dei tessuti, e il consolidamento della memoria dichiarativa. Durante lo stadio N3, il flusso sanguigno ai muscoli aumenta, e si verificano processi di riparazione e crescita cellulare.

Il sonno REM è una fase di sonno unica, caratterizzata da rapidi movimenti oculari (*Rapid Eye Movement*), atonia muscolare (paralisi temporanea dei muscoli scheletrici) e un'attività cerebrale che assomiglia a quella della veglia, con onde EEG di bassa ampiezza e alta frequenza. Durante il sonno REM, si verificano i sogni più vividi e intensi.

Questa fase è importante per il consolidamento della memoria procedurale (abilità motorie e apprendimento) e per l'elaborazione emotiva. Il sonno REM rappresenta circa il 20-25% del tempo totale di sonno negli adulti.



**Figura 5.** Caratteristiche dei ritmi elettrici cerebrali nella transizione veglia-sonno

Le funzioni del sonno sono molteplici e includono vari aspetti cruciali per il benessere fisiologico e psicologico:

- *Recupero fisico*: Durante il sonno, il corpo attiva meccanismi di riparazione cellulare e rigenerazione dei tessuti. Gli ormoni della crescita, fondamentali per la riparazione e la crescita dei tessuti, vengono secreti prevalentemente durante le fasi di sonno profondo (stadio N3 del sonno NREM). Inoltre, la riduzione della temperatura corporea e la diminuzione del metabolismo basale durante il sonno permettono un risparmio energetico essenziale per il recupero fisico (59).
- *Consolidamento della memoria*: Il sonno è essenziale per il consolidamento della memoria, un processo che trasforma le nuove informazioni acquisite in memorie stabili e durature. Studi hanno dimostrato che il sonno NREM, in particolare lo stadio N3, è coinvolto nel consolidamento della memoria dichiarativa (fatti ed eventi), mentre il sonno REM è importante per la memoria procedurale (abilità e compiti motori). Durante il sonno, le connessioni sinaptiche nel cervello vengono rafforzate, facilitando il trasferimento delle informazioni dall'ippocampo alla corteccia cerebrale (60).
- *Regolazione del metabolismo*: Il sonno influisce significativamente sul metabolismo e sulla regolazione dei livelli di glucosio nel sangue. La privazione di sonno è stata associata a una riduzione della sensibilità all'insulina e a un aumento del rischio di sviluppare patologie metaboliche come il diabete di tipo 2 e l'obesità. Inoltre, durante il sonno, vengono regolate le secrezioni di ormoni come la leptina e la grelina, che controllano l'appetito e la sazietà (61).
- *Modulazione del sistema immunitario*: Il sonno gioca un ruolo fondamentale nel mantenimento della funzione immunitaria. Durante il sonno, in particolare durante le fasi di sonno profondo, si osserva un aumento della produzione di citochine, proteine che aiutano a combattere le infezioni e le infiammazioni. La privazione di

sonno può indebolire la risposta immunitaria, rendendo l'organismo più suscettibile alle infezioni (62).

- *Regolazione delle funzioni cognitive:* Il sonno è essenziale per il funzionamento ottimale delle funzioni cognitive, comprese l'attenzione, la concentrazione, la risoluzione dei problemi e la capacità decisionale. La mancanza di sonno può portare a deficit cognitivi, diminuzione della vigilanza e rallentamento dei tempi di reazione, influenzando negativamente le prestazioni quotidiane (63).
- *Regolazione dell'umore:* Il sonno ha un impatto significativo sulla regolazione dell'umore e sulla salute mentale. La privazione di sonno è strettamente collegata a disturbi dell'umore come l'ansia e la depressione. Il sonno REM, in particolare, è cruciale per l'elaborazione emotiva, e una sua alterazione può compromettere la capacità di gestire lo stress e le emozioni negative (64).

### **1.3. Sonno ed epilessia: un rapporto bidirezionale**

Il rapporto bidirezionale esistente tra sonno ed epilessia è riconosciuto fin dall'antichità, come dimostrano gli scritti di Aristotele e Ippocrate (65).

Negli ultimi decenni, la stretta connessione tra sonno ed epilessia ha suscitato sempre maggiore interesse da parte di medici e ricercatori; infatti, le procedure standard per il percorso diagnostico delle epilessie legate al sonno e i disturbi del sonno in comorbidità sono stati pubblicati nel 2020 dall'Accademia Europea di neurologia (EAN), dall'European Sleep Research Society (ESRS) e dalla Lega internazionale contro l'epilessia-consenso Europeo (ILAE) (66).

### 1.3.1. Effetti del sonno sull'Epilessia

Il sonno ha un importante impatto sull'Epilessia: il sonno non-REM ha un effetto facilitante e il sonno REM ha un effetto inibente l'attività epilettica (67). Oltre all'architettura del sonno, anche la sua microstruttura ha un effetto significativo sull'Epilessia; questo può essere dedotto tramite l'analisi del *pattern ciclico alternante (CAP)*, che rappresenta un marcatore di sonno instabile e non ristoratore. L'analisi del pattern ciclico alternante ha mostrato che l'attività epilettica non aumenta in modo uniforme durante il sonno NREM. Infatti, c'è un'associazione tra i sottotipi CAPA1 (scoppio ricorrente di attivazione lenta delle onde cerebrali) e un'attività epilettica potenziata. (68)

Successivamente, è stato indagato il ruolo delle onde lente note per orchestrare i ritmi cerebrali fisiologici nell'epilessia. Si è scoperto che le onde lente isolate ad alta ampiezza sono il principale fattore scatenante dell'attività epilettica interictale durante il sonno NREM (69), probabilmente mediata dall'ipersincronizzazione dell'EEG e dalla presenza di uno stato bi-stabile tipico delle oscillazioni lente (70). In contrasto con il sonno NREM, il sonno REM è relativamente inibitorio nei confronti dell'attività delle crisi (71). In una revisione della letteratura, il sonno REM è stato associato a circa l'80 % in meno di crisi focali e al 30 % in meno di crisi generalizzate rispetto alla veglia (72). Le IED durante il sonno REM tendono ad essere più limitate e localizzate e ciò rappresenta una caratteristica diagnostica potenzialmente utile nei pazienti sottoposti a valutazione preoperatoria per la chirurgia dell'epilessia (73). Nella pratica clinica è ampiamente accettato il ruolo della privazione del sonno nel precipitare le crisi e nell'aumentare la probabilità di trovare specifiche anomalie epilettiformi nell'EEG standard, poiché l'eccitabilità corticale aumenta con il tempo di veglia (74). In particolare, la privazione del sonno è uno dei fattori scatenanti delle crisi più comunemente segnalati nei bambini con epilessie generalizzate e in particolare nelle epilessie miocloniche giovanili (75).

### 1.3.2 Effetti dell'Epilessia sul sonno

L'epilessia ha un impatto sulla micro- e macro-struttura del sonno (76); data la complessità dell'epilessia, questo cambiamento nell'architettura del sonno è multifattoriale (77). L'aumento del tempo trascorso svegli dopo l'addormentamento (*WASO*) è la caratteristica più evidente osservata nei pazienti con epilessia, soprattutto durante le notti con manifestazioni cliniche (78)(79) e questo può derivare in parte dall'effetto di risveglio di certe crisi, non solo crisi tonico-cloniche generalizzate ma anche focali e persino paucisintomatiche. (80) (81)

Le modifiche associate alle crisi nei parametri del sonno includono anche una *diminuzione della quantità di sonno REM e un aumento della latenza del primo episodio REM* (82)(83). Si riscontra anche una *compromissione nella microstruttura del sonno* nei pazienti epilettici. Le scariche intercritiche generalizzate sono associate ad alterazioni nella stabilità del sonno NREM, come evidenziato da un aumento del tasso CAP e una durata più lunga dei cicli CAP (84). È stato dimostrato un *effetto di risveglio diretto dell'attività ictale e interictale* nell'epilessia focale farmaco-resistente utilizzando registrazioni EEG intracraniche e PSG combinate, che consentono di esplorare la relazione temporale precisa tra scariche epilettiche e risvegli. (85) (86)

L'attività epilettica interferisce anche con le *oscillazioni del sonno*. I *complessi K epilettiformi* possono essere osservati nei pazienti con epilessia idiopatica generalizzata o focale, considerati una risposta parossistica agli stimoli di risveglio.(87) I complessi K, infatti, sono grafoelementi fisiologici caratteristici delle prime fasi del sonno NREM, caratterizzati da un'onda bifasica (fase iniziale più ampia negativa e successiva meno ampia positiva) e seguiti dai fusi del sonno; quest'ultimi sono treni di onde con frequenza di 12-16 Hz e della durata di 0,5-1,5 secondi, che compaiono all'inizio dello stadio 2 del sonno e perdurano, in alternanza con i Complessi K, per tutta la durata del sonno non-REM.

Un *deficit focale dei fusi del sonno* è stato riportato nell'epilessia infantile con punte centrotemporali (88) e tale diminuzione dell'attività dei fusi è osservata anche nella regione circostante il focus epilettico nei pazienti con epilessia farmaco-resistente.

L'attività epilettica può anche interrompere l'architettura delle oscillazioni del sonno (89). Sono stati riportati anche cambiamenti nelle oscillazioni del sonno REM, con una diminuzione della densità, della durata e della frequenza delle *onde a dente di sega* nei pazienti con epilessia del lobo temporale ed extratemporale (90); le onde a dente di sega sono brevi sequenze di onde ritmiche aguzze a 4-7 Hz, spesso di ampiezza piuttosto elevata (fino a 125 microV) (91).

### **1.3.3. Epilessia, sonno e aspetti cognitivi**

Il sonno NREM sembra svolgere un ruolo significativo nella memoria e nella cognizione, regolando l'omeostasi delle sinapsi (92) e il rimodellamento della rete esistente tra ippocampo e neocorteccia, necessaria per il consolidamento della memoria a lungo termine (93). Il fatto che il sonno NREM possa attivare fortemente gli IED, può avere conseguenze sia sulla plasticità sinaptica che sul network neocorticale-ippocampale.

Nelle epilessie infantili caratterizzate sia da una forte attivazione degli IED durante il sonno NREM sia da alterazioni cognitive (LKS, picco continuo e onde durante il sonno a onde lente), è stata evidenziata un'associazione tra il deterioramento cognitivo e un'alterata diminuzione notturna delle onde lente, suggerendo che gli IED possono impedire il processo fisiologico di downscaling sinaptico. A supporto di ciò, sembra esserci un miglioramento delle funzioni cognitive in questi pazienti dopo il trattamento di normalizzazione della dinamica fisiologica delle onde lente (94)(95). D'altra parte, è stato suggerito che gli IED che si verificano durante il sonno disturbano l'accoppiamento tra le oscillazioni dell'Ippocampo, i fusi talamici e le onde lente corticali, che sono necessarie per consolidamento della memoria a lungo termine. Il significato dei fusi del sonno nell'ippocampo e la loro possibile relazione con l'attività epilettica non è ancora chiaro (96), tuttavia sembrano svolgere un ruolo importante nell'apprendimento e nel consolidamento della memoria durante il sonno (97).

### 1.3.4. Disturbi del sonno nei pazienti pediatrici

I disturbi del sonno e l'epilessia si possono presentare in sovrapposizione. I disturbi del sonno non sono considerati come una malattia a sé stante, ma spesso si presentano in associazione a malattie come la depressione o altri disturbi neuropsichiatrici (98).

In generale, i disturbi del sonno sembrano essere prevalenti nei pazienti con epilessia farmaco-resistente (99). I disturbi del sonno nei bambini sono classificati secondo la *Classificazione Internazionale per i disturbi del sonno* 3<sup>a</sup> edizione (100), che rappresenta un sistema di classificazione completo che include diverse categorie nosologiche, quali insonnie, parasonnie, ipersonnie legate al sonno, disturbi respiratori, disturbi del ritmo circadiano, disturbi del movimento legati al sonno e altri disordini del sonno.

Si stima che la prevalenza dei disturbi del sonno nei bambini e negli adolescenti sani sia variabile tra il 25 e il 40% (100) (101). Questi tassi sono significativamente più alti nei bambini con epilessia (CWE o children with epilepsy) che nei bambini sani, indipendentemente dal fatto che le crisi si manifestino durante il sonno (102). Una recente metanalisi ha dimostrato come i CWE dormano in media 34 minuti in meno rispetto ai bambini sani; questo aspetto è clinicamente rilevante per la gestione terapeutica dell'epilessia. La ridotta durata del sonno aumenta anche la sonnolenza diurna, che avrà un impatto negativo sul comportamento, sull'apprendimento e sulla qualità complessiva della vita (103). Inoltre, è importante notare che le parasonnie comunemente sperimentate, come risvegli confusionali e terrori notturni, presentano caratteristiche cliniche che le rendono simili alle crisi epilettiche notturne (104) e dunque richiedono un maggiore impegno per la diagnosi differenziale. Nonostante diversi studi abbiano dimostrato la relazione tra i disturbi del sonno e l'epilessia, non esiste una classificazione che correli dettagliatamente i disturbi del sonno con i diversi tipi di epilessia. Di conseguenza, sarebbe utile concentrarsi in maniera più puntuale sulle singole sindromi epilettiche in termini della loro relazione con il sonno,

soprattutto per le epilessie pediatriche, data l'importanza di un sonno adeguato per il neurosviluppo.

È stato dimostrato che la maggior parte dei farmaci antiepilettici (DAE) hanno un impatto sull'architettura del sonno; infatti, durante il trattamento con DAE frequentemente si sperimentano disturbi come la sonnolenza (105). Tuttavia, non si conosce l'impatto sul sonno dei singoli farmaci antiepilettici.

## 1.4. Epilessia e ritmo circadiano

L'orologio circadiano è un meccanismo cellulare diffuso che è alla base di diverse funzioni ritmiche negli organismi, dai batteri e funghi, alle piante e agli animali (106). L'importanza del ritmo circadiano viene sottolineata dal fatto che la disregolazione del sistema circadiano porta a una moltitudine di patologie (107), tra cui neurodegenerazione e disturbi metabolici (108).

I pattern comportamentali e i ritmi fisiologici che si ripetono nell'arco della giornata vengono definiti *circadiani*, in quanto l'orologio circadiano è in grado di mantenere una periodicità di circa ventiquattro ore in condizioni ambientali costanti: in un processo detto *trascinamento* o *entrainment*, le fasi del ritmo circadiano sono regolate sulla base di stimoli esterni noti come *zeitgebers*. Questi ultimi possono modificare il ritmo circadiano, in modo tale da assicurare il sincronismo con il giorno solare. In condizioni ottimali questo meccanismo garantisce un importante vantaggio adattativo per l'organismo che lo segue, massimizzando i tempi per i fondamentali processi cellulari, fisiologici e comportamentali; tuttavia, l'esposizione agli *zeitgebers* in una fase differente rispetto a quella in cui il ritmo circadiano è progettato per riceverli, può portare ad effetti nocivi sulla salute dell'individuo (109).

La fisiologia del ritmo circadiano vede un'organizzazione di tipo piramidale con al vertice un generatore di *pattern centrale*, localizzato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (SupraChiasmatic Nucleus, SCN), e a seguire vari *segnatempo periferici*. (110)

La luce rappresenta lo *zeitgeber* primario dei mammiferi: il SCN capta le informazioni relative alla quantità di luce presente in quel momento da cellule localizzate nella retina, che sono intrinsecamente sensibili alla luce per la presenza del pigmento melanopsina (111).

Il fascio retino-ipotalamico trasferisce le afferenze visive dalla retina al SNC, dove il Central Pattern Generator le elabora e le invia ai centri circadiani periferici ubiquitariamente espressi nell'organismo.

È nota da tempo la relazione esistente tra i modelli circadiani e l'insorgenza delle crisi epilettiche. Una questione molto importante, ma solo in parte risolta, riguarda la relazione tra i tempi delle crisi e la frequenza fluttuante delle attività epilettiformi interictali (IEA), che rappresentano un marcatore di irritabilità cerebrale osservato tra le crisi mediante elettroencefalografia (EEG). Si è osservato in corso di studi che l'IEA oscilla con periodi circadiani e multidien (più giorni) specifici di ciascun soggetto (112).

La frequenza giornaliera delle crisi è influenzata da diversi fattori, incluso il tipo di epilessia (generalizzata o focale) e il sito di insorgenza delle crisi (ad esempio frontale, temporale, ecc.).

Le crisi generalizzate hanno la tendenza a manifestarsi al mattino dopo il sonno. Invece, nelle epilessie focali, le crisi del lobo frontale si verificano soprattutto durante il sonno. La dimostrazione della correlazione tra i cicli circadiani e l'epilessia negli umani può non essere semplice; tuttavia, esistono prove evidenti a sostegno di una modulazione circadiana delle crisi epilettiche derivanti da modelli animali. In un modello murino di epilessia limbica, è stata dimostrata la presenza di una distinta distribuzione circadiana endogena delle crisi, indipendentemente dallo stato di sonno o di veglia, e si è osservato che la distribuzione delle crisi in relazione all'ora del giorno somigliasse a quella riscontrata nell'epilessia del lobo temporale mesiale umana (113).

Tuttavia, non è del tutto chiaro se il momento più frequente in cui si verifica una crisi è modulato dagli stati comportamentali (veglia versus sonno o sonnolenza), dalle condizioni ambientali o da fattori indipendenti del sistema circadiano endogeno.

A sostegno della correlazione tra ritmo circadiano e crisi, si stanno effettuando diversi studi. Alcuni autori hanno provato ad utilizzare la melatonina al fine di influenzare il ritmo circadiano e quindi migliorare il controllo delle crisi; tuttavia, i risultati sono stati variabili e il ruolo della melatonina nella riduzione delle crisi epilettiche è incerto (114).

Il *cronotipo* è inteso come il momento favorito dall'individuo per dormire e svolgere attività, ed è in parte geneticamente determinato, in parte modificabile nel corso della vita. Si possono identificare tre cronotipi distinti: (I) *mattinieri*, che preferiscono andare a dormire presto la sera e svegliarsi presto al mattino e di solito sono più performanti nella prima parte della giornata; (II) *serali*, che preferiscono andare a dormire tardi e svegliarsi altrettanto tardi, e sono più performanti nella seconda parte della giornata; (III) *neutri*, che si trovano nel mezzo di questo spettro cronotipico.

Le prove riguardanti l'impatto dell'epilessia sul cronotipo sono contrastanti; infatti, alcuni studi sembrano indicare che i pazienti con epilessia siano più orientati al cronotipo mattiniero, mentre altri sembrano suggerire che gli individui con epilessia generalizzata abbiano un cronotipo tardivo rispetto a quelli con epilessia focale (115).

Un'ulteriore prova a sostegno della relazione tra ritmo circadiano ed epilessia esiste a livello molecolare; infatti, è presente un *controllo molecolare* del ritmo circadiano nei mammiferi, che viene esercitato principalmente da due fattori di trascrizione detti BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-1) e CLOCK (116). Questi geni-orologio ed i loro regolatori sono coinvolti nella genesi di vari tipi di epilessia; anche i geni a valle e/o regolatori di BMAL1/CLOCK, se mutati, inducono cambiamenti nell'eccitabilità corticale (117).

## **2. Finalità dello studio**

Come descritto in precedenza, diversi studi hanno analizzato il sonno nei pazienti epilettici. Tuttavia, mancano evidenze nei pazienti pediatrici e manca ancora una categorizzazione precisa dei pazienti in base alle varie forme di epilessia. Inoltre, l'impatto dei disturbi del sonno sulla condizione epilettica e viceversa è ancora oggetto di dibattito. Infine, gli studi longitudinali stanno valutando la relazione a lungo termine tra la traiettoria dell'epilessia e il profilo del sonno. Per ovviare a questa mancanza di informazioni, proponiamo uno studio con un ampio campione pediatrico, eterogeneo nelle forme di epilessia e con dispositivi che garantiscano che i pazienti possano essere studiati per un tempo prolungato nel loro ambiente abituale.

### **3. Materiali e metodi**

#### **3.1. Campione**

Il campione è rappresentato da 32 pazienti pediatriche con diagnosi di Epilessia genetica generalizzata ed Epilessia self-limited o Epilessia focale strutturale in accordo con la classificazione *ILAE*. I pazienti hanno un'età compresa tra i 4 e i 17 anni e sono stati reclutati presso la nostra UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'istituto Giannina Gaslini di Genova. I pazienti epilettici sono stati sottoposti a valutazione clinica per indagare la frequenza e il tipo di crisi epilettiche e per valutare eventuali terapie farmacologiche in atto. I pazienti con encefalopatia epilettica o altre comorbidità che potrebbero alterare in maniera significativa le strutture del sonno sono stati esclusi dallo studio. Un gruppo di 32 controlli sani matchati per età è stato reclutato dalle scuole elementari, medie e superiori di Genova e, proprio come il gruppo dei pazienti, ha fornito il consenso a partecipare allo studio tramite firma del consenso informato. Abbiamo consegnato ai partecipanti allo studio un dispositivo actigrafico di cui abbiamo spiegato il funzionamento. L'actigrafo è stato indossato sia dai pazienti che dai controlli per sette giorni, ed è stato tolto solamente durante l'attività fisica e la doccia; al termine dei sette giorni, sia i pazienti che i controlli si sono recati presso la nostra sede operativa dove hanno riconsegnato il dispositivo actigrafico dal quale abbiamo ricavato i dati registrati. Inoltre, i partecipanti allo studio hanno accettato sia di compilare il diario del sonno sia di compilare i questionari del sonno, le cui informazioni sono state integrate con quelle oggettive provenienti dall'actigrafo.

## 3.2. Actigrafia

Ai pazienti e ai controlli è stato consegnato un dispositivo actigrafico per una registrazione della durata di sette giorni. L'actigrafia è un'indagine diagnostica non invasiva utilizzata per il monitoraggio del sonno, della veglia e del movimento, che si serve di uno strumento simile ad un orologio da polso per forma e dimensione detto *actigrafo*. Quest'ultimo è formato da un accelerometro triassiale che permette di registrare i movimenti, un fotodiodo che quantifica l'esposizione alla luce, un sensore di temperatura che permette di comprendere quando il dispositivo viene rimosso dal polso ed un pulsante che il soggetto può premere al fine di segnalare eventi come un'attività o l'assunzione di farmaci (118).

Il vantaggio principale dell'actigrafia consiste nella possibilità di monitorare i soggetti per un tempo prolungato, nel loro ambiente naturale e non in regime ospedaliero. A differenza della PSG, tuttavia, l'actigrafia non permette di ricavare informazioni circa la macro e microstruttura del sonno, dal momento che non è possibile una stadiazione delle fasi del sonno. I dati registrati vengono analizzati e permettono di quantificare il movimento in un intervallo di tempo prestabilito (comunemente 30 secondi o 1 minuto). Successivamente, attraverso un algoritmo (119) è possibile attribuire ad ogni singolo intervallo di tempo uno stato di veglia o sonno, e ricavare quindi diversi parametri relativi al sonno, tra cui il *bed time (BT)*, ovvero l'orario di messa a letto, il *wake up time (WT)*, ovvero l'orario di risveglio mattutino, il *time in bed (TIB)*, ovvero il tempo totale trascorso nel letto dal momento in cui si spengono le luci al momento in cui ci si alza, il *total sleep time (TST)*, cioè il tempo totale trascorso dormendo, la *sleep efficiency (SE)* intesa come il rapporto tra TST e TIB, la *sleep onset latency (SOL)*, ovvero il tempo trascorso dal momento in cui si spengono le luci a quando ci si addormenta, il *Central Phase Measure (CPM)*, cioè il punto medio tra il momento dell'addormentamento e quello di risveglio, *Wake After Sleep Onset (WASO)*, inteso come il tempo trascorso svegli dal momento in cui ci si addormenta a quello

in cui ci alza dal letto, il numero di *wake episodes (WE)*, ovvero il numero di risvegli notturni, e il *total sleep time nelle 24 ore (TST 24H)*.

Inoltre, è possibile applicare metodiche di analisi avanzate alle sequenze temporali dei dati di movimento estratti dalla registrazione actigrafica, permettendo di caratterizzare con precisione il ritmo circadiano dei soggetti. Tra questi, la *cosinor analysis* e l'*analisi non parametrica* dei dati actigrafici (120).

La *Cosinor Analysis* è una tecnica statistica avanzata utilizzata per analizzare e modellare ritmi circadiani e altre oscillazioni periodiche nei dati actigrafici. Questo metodo si fonda sull'adattamento di una funzione cosinusoidale ai dati di attività raccolti dagli actigrafi permettendo di estrapolare parametri fondamentali che descrivono la natura dei ritmi biologici.

I principali parametri ottenuti tramite la *cosinor analysis* includono:

- **Ampiezza:** Rappresenta l'intensità del ritmo circadiano, ovvero la differenza tra il valore massimo e minimo dell'oscillazione. Indica quanto pronunciato è il ciclo di attività e riposo.
- **Mesor (Midline Estimating Statistic of Rhythm):** Indica la media del ritmo oscillatorio e fornisce una misura del livello medio di attività durante il ciclo. È essenzialmente una linea mediana attorno alla quale si verifica l'oscillazione del ritmo.
- **Acrofase:** Identifica il momento del picco massimo di attività durante il ciclo circadiano, espresso come un tempo all'interno del periodo del ciclo (ad esempio, ore della giornata). Questo parametro è cruciale per determinare la fase del ritmo circadiano di un individuo.
- **Periodo:** È il tempo necessario per completare un ciclo completo di oscillazione. Nei ritmi circadiani, il periodo è generalmente di circa 24 ore, ma la *cosinor analysis* può confermare o rilevare deviazioni da questo periodo standard.

Questa tecnica è particolarmente utile nella medicina del sonno e nella cronobiologia per identificare e caratterizzare alterazioni nei ritmi circadiani. Ad esempio, può essere impiegata per diagnosticare disturbi del sonno come la sindrome da fase del sonno ritardata, il jet lag, o altri disordini del ritmo circadiano. La cosinor analysis permette di confrontare i ritmi circadiani tra diversi gruppi di studio, come pazienti con disturbi del sonno rispetto a soggetti sani, o di valutare l'efficacia di interventi terapeutici mirati a ripristinare un normale ritmo circadiano.

L'*analisi non parametrica* dei dati actigrafici è cruciale per ottenere una comprensione dettagliata dei ritmi circadiani senza fare assunzioni rigide sulla distribuzione dei dati. Questo approccio è particolarmente adatto per l'analisi di dati actigrafici, che spesso presentano caratteristiche non normali e includono outlier significativi.

I principali parametri ottenuti tramite questa metodica includono:

- **Intradaily Variability (IV):** Misura la variabilità dell'attività da un giorno all'altro. È calcolato come la somma dei quadrati delle differenze tra attività consecutive su 24 ore. Un IV elevato indica una grande variabilità giornaliera, suggerendo che i ritmi circadiani del soggetto sono irregolari e poco prevedibili. Questo parametro è utile per identificare soggetti con ritmi circadiani disorganizzati o influenzati da fattori esterni come turni di lavoro irregolari.
- **Intradaily Stability (IS):** Valuta la stabilità del ritmo circadiano confrontando la variabilità intra-giornaliera con quella inter-giornaliera. È calcolato come il rapporto tra la varianza della media giornaliera delle attività e la varianza complessiva delle attività. Un IS alto suggerisce un ritmo circadiano molto stabile e ben definito, mentre un IS basso indica un ritmo circadiano meno stabile. Questo parametro è particolarmente utile per studi a lungo termine, dove è importante monitorare la consistenza dei ritmi circadiani nel tempo.

- **Relative Amplitude (RA):** Misura la differenza tra l'attività massima durante il periodo di veglia e l'attività minima durante il periodo di riposo. È calcolata come il rapporto tra l'attività media nelle 10 ore più attive e quella nelle 5 ore meno attive. Un RA elevato indica una netta distinzione tra i periodi di attività e riposo, segnalando un ritmo circadiano ben marcato. Questo parametro è utile per identificare soggetti con buona qualità del sonno e una chiara separazione tra periodi di veglia e sonno.

L'analisi di questi parametri non parametrici offre una visione dettagliata e robusta dei pattern circadiani, permettendo di identificare irregolarità e variabilità che potrebbero non emergere con metodi parametrici tradizionali. Inoltre, queste metriche possono essere utilizzate per monitorare l'efficacia di interventi terapeutici, valutare l'impatto di cambiamenti ambientali o comportamentali, e comparare i ritmi circadiani tra diversi gruppi di studio. La loro applicazione è quindi essenziale nella ricerca e nella pratica clinica per migliorare la comprensione dei ritmi circadiani e ottimizzare le strategie di trattamento per i disturbi del sonno.

### 3.3. Questionari del sonno

Abbiamo chiesto ai pazienti di compilare un *diario del sonno*, su cui annotare informazioni come l'orario di addormentamento o di risveglio, l'orario di comparsa del sonno ed eventuali orari di risveglio, eventi notturni, riposini pomeridiani, la sonnolenza diurna ed il grado di vigilanza. Risultano importanti anche informazioni apparentemente non correlate al sonno come l'alimentazione e fattori stressogeni sia dal punto di vista fisico che psicologico. Le annotazioni del diario vengono successivamente integrate con altri dati del paziente, in modo da permettere un confronto tra i parametri oggettivi registrati dall'actigrafo e i dati soggettivi riferiti dal paziente.

Abbiamo inoltre richiesto ai pazienti e ai controlli sani di compilare i *questionari del sonno*, che rappresentano uno strumento utile per indagare la presenza di disturbi del sonno, l'eccessiva sonnolenza diurna, i disturbi respiratori nel sonno e i disturbi del ritmo circadiano. I questionari che sono stati utilizzati in questo studio comprendono:

- *Morningness-eveningness questionnaire (MEQ)*,
- *Epworth sleepiness scale (ESS)*
- *Children's chronotype questionnaire (CCTQ)*
- *Sleep disturbance scale for children (SDSC)*

Il *Morningness-eveningness questionnaire Children and Adolescents (MEQ-CA)* è un test di autovalutazione del sonno (versione italiana di Tonetti, 2007), impiegato per definire il cronotipo di soggetti adulti o adolescenti. Si compone di 19 domande a risposta multipla, a cui viene attribuito un punteggio compreso tra 16 e 86 in base alla risposta e permette di definire il cronotipo: *serotino*, *mattutino* o *intermedio*. Un punteggio superiore o uguale a 59 indica un tipo *mattutino*, un punteggio inferiore o uguale a 41 indica un tipo *serotino*.

L'*Epworth Sleepiness scale Children and Adolescent (ESS-CHAD)* è un test di autovalutazione che abbiamo utilizzato per valutare la sonnolenza diurna dei pazienti e dei controlli sani; i soggetti devono rispondere alla domanda "Che probabilità ha di appisolarsi

o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?"; vengono proposte 8 diverse situazioni ed una scala compresa tra 0 e 3 per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione, dove il numero 0 indica *non mi addormento mai*, mentre il numero 3 indica *ho un'alta probabilità di addormentarmi*. Se il punteggio totalizzato è superiore a 10, ciò è indicativo di una eccessiva sonnolenza diurna.

Il ***Children's Chronotype questionnaire (CCTQ)*** è uno strumento di valutazione progettato per determinare il cronotipo nei bambini di età compresa tra i 4 e 11 anni. Il cronotipo si riferisce alle preferenze individuali per i tempi di attività e riposo durante il giorno, spesso descritte come "mattiniero" (lark) o "serale" (owl). Dal punto di vista strutturale il CCTQ include diverse sezioni che coprono vari aspetti del comportamento del sonno e delle preferenze di orario dei bambini, come la *Sezione dei modelli di sonno*, che raccoglie informazioni sugli orari di sonno e di veglia durante i giorni di scuola e i fine settimana, la *sezione delle preferenze di orario*, che chiede ai genitori di riportare le preferenze di orario del bambino per attività come studiare, fare esercizio fisico e altre attività quotidiane e la *sezione delle preferenze del sonno*, che valuta le preferenze del bambino riguardo agli orari di andare a letto e svegliarsi.

Il ***Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)*** è un questionario progettato per valutare i disturbi del sonno nei bambini e negli adolescenti. Si compone di 26 domande che coprono vari aspetti del sonno nei bambini. Queste domande sono suddivise in sei categorie principali: (I) Disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno (Difficoltà a iniziare il sonno, risvegli notturni frequenti); (II) Sonno respiratorio (problemi legati alla respirazione durante il sonno, come il russare); (III) Risvegli notturni (risvegli frequenti durante la notte senza problemi respiratori); (IV) Parasonnie (Comportamenti anomali durante il sonno, come il sonnambulismo o i terrori notturni); (V) Disturbi del ritmo sonno-veglia (problemi nel passaggio tra sonno e veglia, come movimenti periodici degli arti); (VI) Eccessiva sonnolenza diurna (sensazione di sonnolenza eccessiva durante il giorno).

### **3.4. Disegno dello studio**

Questo è uno studio di tipo osservazionale cross-sectional. Tutti i pazienti coinvolti sono stati valutati al tempo 0 con actigrafia, diario e questionari. Successivamente sono state confrontate le caratteristiche del sonno e del ritmo sonno-veglia dei pazienti rispetto ai controlli, e nel gruppo dei pazienti è stata analizzata la correlazione tra i parametri in studio e le caratteristiche cliniche.

### **3.5. Analisi statistica**

È stato utilizzato il test di Shapiro-Wilk per valutare la distribuzione normale dei dati. Dal momento che alcune variabili non rispettavano una distribuzione gaussiana, abbiamo deciso di utilizzare test non parametrici. Le differenze di gruppo sono state analizzate eseguendo il test U di Mann-Whitney. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS versione 28.0 per Windows (SPSS, Chicago, USA). Il livello di significatività è stato fissato a  $\alpha < 0,05$ .

## 4. Risultati

### 4.1 Dati clinici e demografici

È stato reclutato un gruppo di 32 soggetti con diagnosi di epilessia (18 F, età mediana 12.2 anni, range 5-17.8), e un gruppo di 32 soggetti sani (14 F, età mediana 9.7anni, range 5.2-16.1). I due gruppi non differiscono in modo statisticamente significativo per età mediana (p-value=0.76).

Per quanto riguarda il campione di soggetti con diagnosi di epilessia, 14/32 (43.7%) avevano una diagnosi di epilessia generalizzata, 18 (56.3%) avevano una diagnosi di epilessia focale. Tra quelli con epilessia generalizzata, 7 avevano diagnosi di epilessia a tipo assenze, 3 di epilessia mioclonica giovanile. Tra quelli con epilessia focale, 9 avevano una diagnosi di epilessia a punte centro-temporali, 5 di epilessia a punte occipitali, 3 di epilessia focale non specificata. In relazione all'eziologia, 4 pazienti (12,5%) presentavano eziologia strutturale, 23 (71.8%) genetica, 5 (15.7%) sconosciuta. Sul totale del campione, 25 pazienti (78.12%) avevano meno di un episodio critico all'anno, 7 (21.88%) avevano più di un episodio all'anno.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, 2 pazienti (6.2%) assumevano politerapia, 21 (65.6%) monoterapia, 7 (28.2%) non assumevano alcuna terapia farmacologica. Tra i farmaci utilizzati in monoterapia, 13 soggetti assumevano Acido Valproico, 4 Levetiracetam, 3 Etosuccimide, 1 Lacosamide; dei due pazienti in politerapia, 1 soggetto assumeva Acido Valproico, Levetiracetam, Etosuccimide e Sultiame, l'altro Clobazam e Carbamazepina.

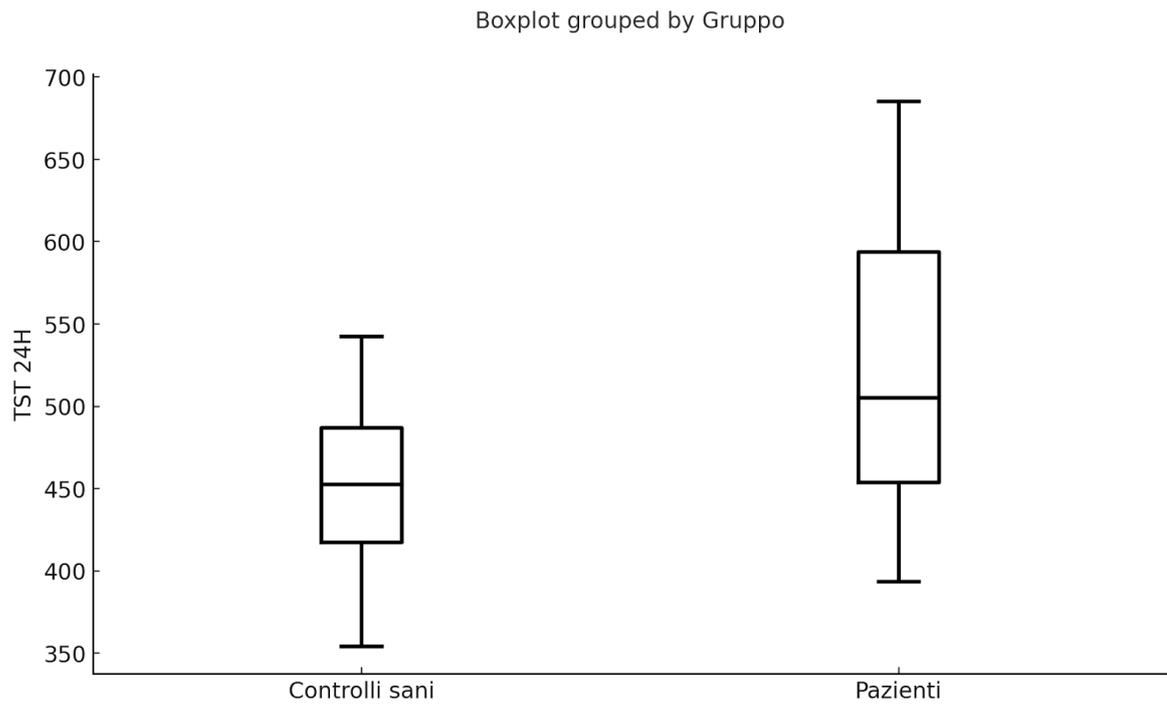
## 4.2 Parametri del sonno

Per quanto riguarda i parametri del sonno misurati tramite la registrazione actigrafica, la tabella 1 mostra i valori mediani riferiti al corrispettivo range.

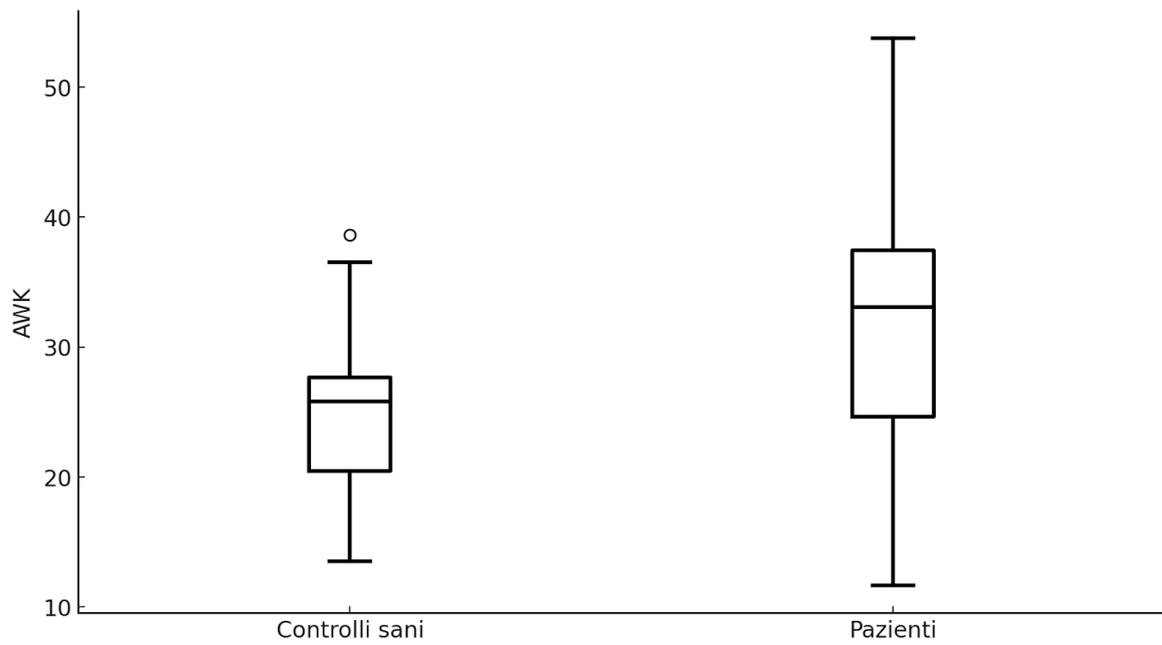
	Pazienti		Controlli		p-value
	Mediana	Range	Mediana	Range	
<b>Bedtime</b>	22.52	20.17-25.18	22.71	20.49-25.10	0.164
<b>Waketime</b>	7.96	6.72-10.02	7.51	6.40-8.48	<0.001
<b>Midpoint</b>	24.19	24.09-25,19	24.12	24.06-24.19	<0.001
<b>TST</b>	468.60	384.33-566.75	437.31	351.29- 527.43	0.439
<b>SE</b>	82.52	74,67-90,06	82,43	71.59-89.03	0.514
<b>SOL</b>	15.22	3,11-46,94	11,88	4,88-93.25	0.196
<b>WASO</b>	60.66	21,25-126,5	63,25	32-115.43	0.919
<b>WE</b>	33.05	11.63-53.75	25.78	13.5-38.63	<0.001
<b>TST 24H</b>	505.02	393.37-685.08	452.30	354-542.14	0.009
<b>IS</b>	0.72	0.47-0.92	0.83	0.62-0.93	<0.001
<b>IV</b>	0.54	0.23-0.92	0,30	0.21-0.54	<0.001
<b>RA</b>	0.92	0.83-0.97	0.9	0.85-0.94	0.054
<b>Acrofase</b>	15.19	12.96-17.5	14.83	13.4-16.71	0.010

**Tabella 1.** Statistiche descrittive e differenze tra gruppi per i parametri del sonno e del ritmo circadiano.

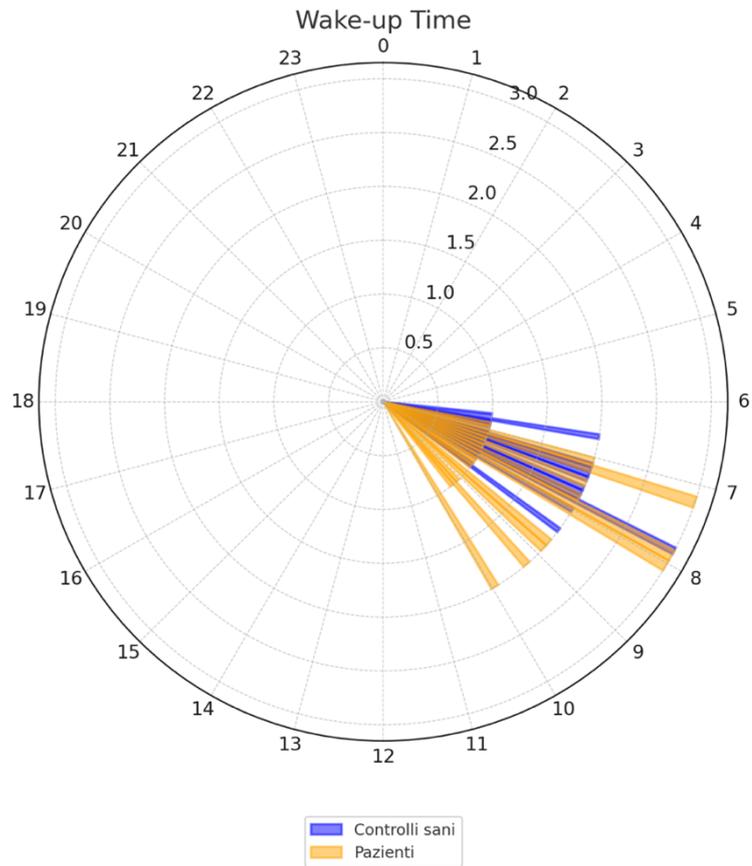
Abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa nei parametri: WE (p-value=0.000077); WAKE TIME (p-value=0.000922); TST 24H (p-value=0.009), come mostrato nelle figure 6-8. Non abbiamo altresì trovato alcuna differenza statisticamente significativa per i parametri: TST (p-value=0.43); SE (p-value=0.51); SOL (p-value=0.19); WASO (p-value=0.91); BED TIME (p-value=0.16);



**Figura 6.** Differenza nella distribuzione del TST24h nei due gruppi.



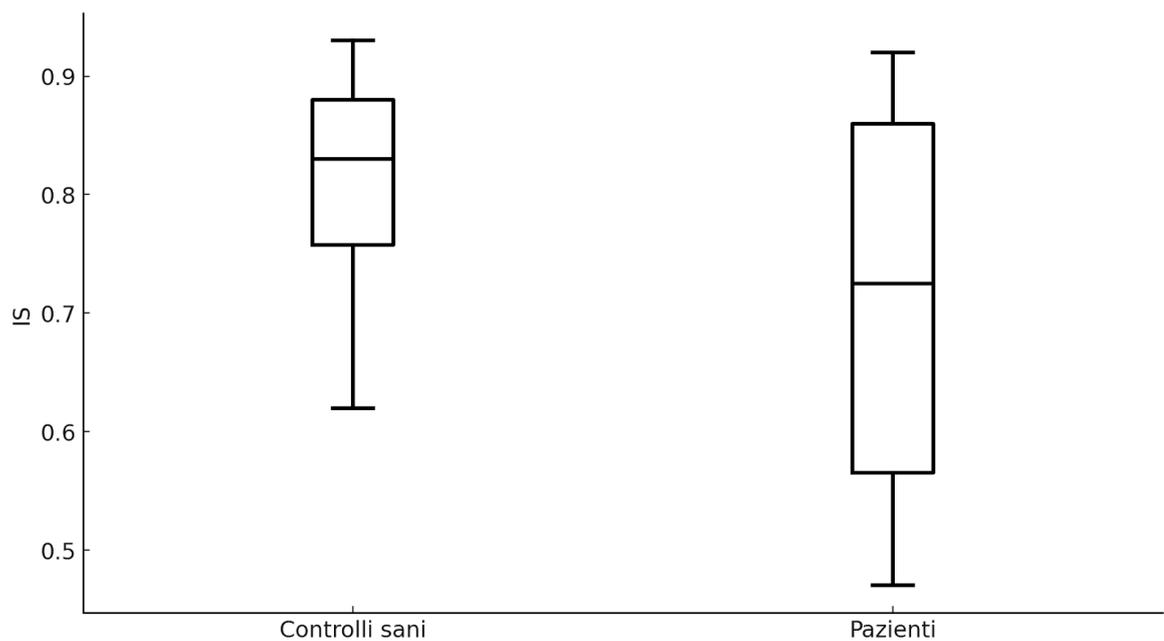
**Figura 7.** Differenza nella distribuzione dei WE nei due gruppi.



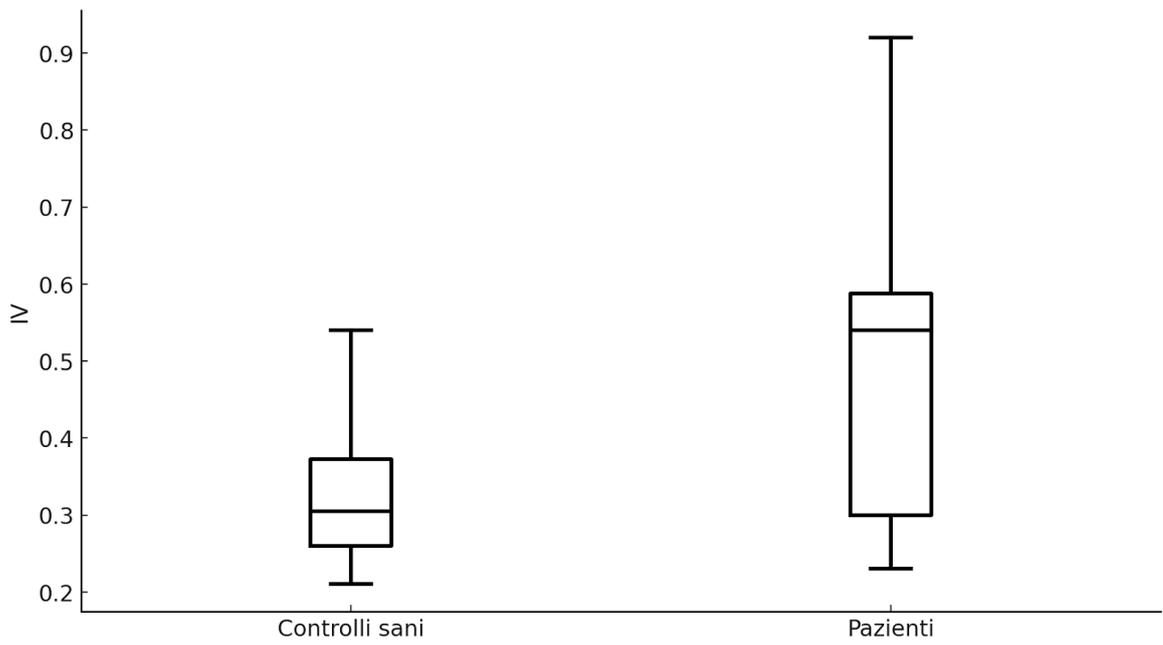
**Figura 8.** Differenza nella distribuzione dell'orario di risveglio nei due gruppi.

### 4.3. Parametri circadiani

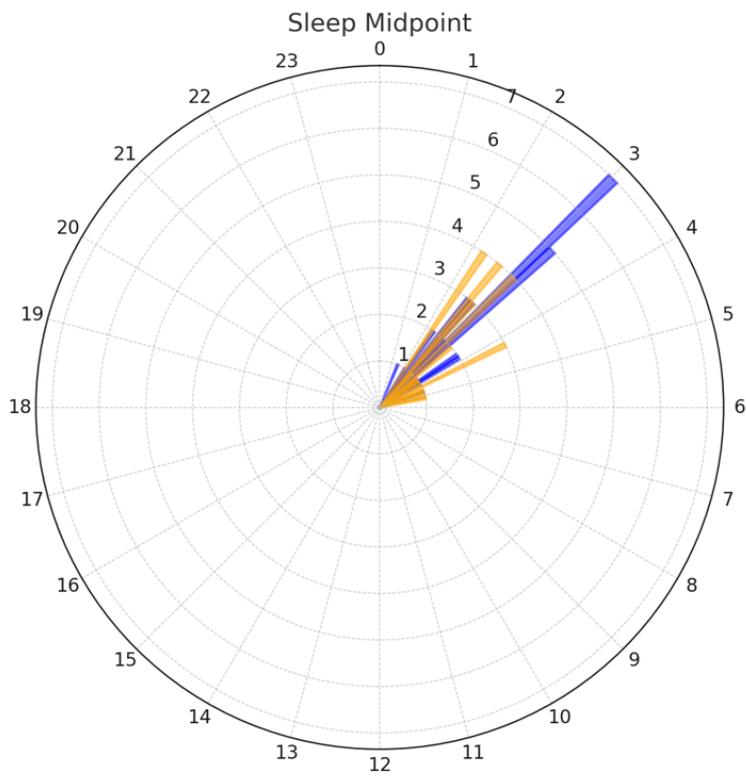
Tra i parametri circadiani analizzati, abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda IS (p-value=0.000761), IV (p-value=0.000007), MIDPOINT OF SLEEP (p-value=0.000011), ACROFASE (p-value=0.010), come illustrato dalle figure 9-12. Non abbiamo tuttavia evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa per i parametri RA (p-value=0.054).



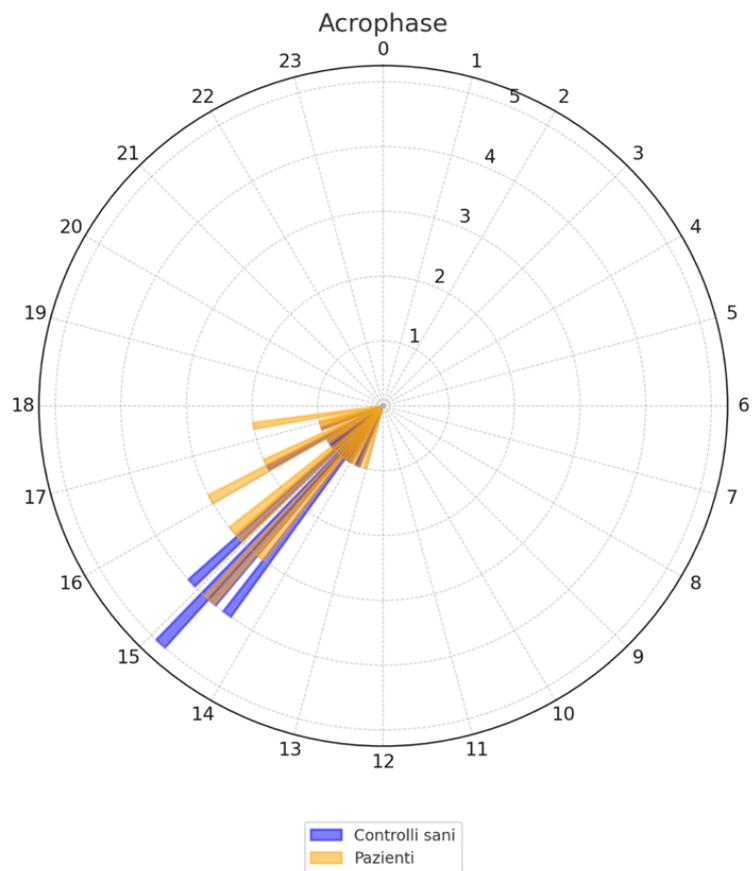
**Figura 9.** Differenza nella distribuzione dell'IS tra i due gruppi.



**Figura 10.** Differenza nella distribuzione dell'IV nei due gruppi.



**Figura 11.** Differenza nella distribuzione del Midpoint of sleep tra i due gruppi.



**Figura 12.** Differenza nella distribuzione dell'acrophase tra i due gruppi.

#### **4.4. Questionari**

Per quanto riguarda i questionari somministrati, non è stata trovata nessuna differenza statisticamente significativa nelle variabili ESS-CHAD (p-value= 0,694), CCTQ (p-value= 0,827), MEQ-CA (p-value= 0,152). Inoltre, non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa nei diversi item e nello score totale del SDSC: DIMS (p-value= 0,068), DRS (p-value= 0,982), DA (p-value= 0,112), DTVS (p-value= 0,419), DES (p-value= 0,697), IPN (p-value= 0,981), TOTALE (p-value= 0,131).

## 5. Discussione

Questo studio ha cercato di colmare il vuoto nella letteratura sul ritmo circadiano nei pazienti pediatrici con epilessia, fornendo nuove evidenze sulle differenze e le particolarità che caratterizzano il sonno in questo gruppo di pazienti rispetto ai controlli sani, attraverso l'uso dell'actigrafia.

Uno dei risultati più rilevanti riguarda il numero di risvegli notturni, significativamente più alto nei pazienti con epilessia ( $U = 217.5$ ,  $p = 0.000077$ ). Questa frammentazione del sonno ha molteplici conseguenze, che vanno oltre la semplice percezione di un sonno non riposante. La frammentazione riduce le fasi di sonno a onde lente (slow-wave sleep) e il sonno REM (Rapid Eye Movement), entrambi cruciali per il ripristino fisico e mentale (121). Il sonno a onde lente è fondamentale per il recupero fisico, la crescita e la riparazione dei tessuti, oltre che per il sistema immunitario, mentre il sonno REM è essenziale per il consolidamento della memoria e la regolazione delle emozioni.

La maggiore frequenza di risvegli nei pazienti con epilessia può essere direttamente correlata a episodi epilettici notturni, noti come crisi notturne o subcliniche. Questi episodi possono non sempre manifestarsi come crisi convulsive evidenti, ma frammentano comunque il sonno, interrompendo le fasi più profonde e ristoratrici (122). Inoltre, l'ansia e lo stress legati all'epilessia possono aumentare la vigilanza notturna e portare a un sonno superficiale, contribuendo ulteriormente alla frammentazione del sonno (123).

La frammentazione del sonno non solo peggiora la qualità della vita dei pazienti, ma può anche influire negativamente sulla gestione clinica dell'epilessia. Un sonno di bassa qualità è associato a una maggiore frequenza delle crisi epilettiche e può ridurre l'efficacia dei trattamenti antiepilettici.

La mancanza di sonno ristoratore può portare a irritabilità, difficoltà di concentrazione e

deterioramento delle funzioni cognitive (124). Pertanto, è essenziale che la gestione clinica dei pazienti pediatrici con epilessia includa un attento monitoraggio della qualità del sonno, utilizzando strumenti come l'actigrafia per identificare e gestire i risvegli notturni.

La nostra analisi ha rivelato che il tempo totale di sonno nelle 24 ore (TST nelle 24H) è significativamente maggiore nei pazienti con epilessia rispetto ai controlli sani ( $U = 319.0$ ,  $p = 0.009668$ ). Questo risultato, sebbene controintuitivo, può essere spiegato attraverso diverse considerazioni legate alla qualità del sonno e alla necessità di compensazione.

I pazienti con epilessia tendono a compensare la frammentazione e la scarsa qualità del sonno notturno con sonnellini diurni più frequenti e prolungati, nel tentativo di recuperare il sonno perduto e mantenere un equilibrio fisiologico (125). Tuttavia, i sonnellini diurni potrebbero non essere altrettanto ristoratori quanto il sonno notturno continuo, contribuendo a una percezione complessiva di sonno insufficiente o di bassa qualità.

Inoltre, l'aumento del TST potrebbe riflettere un effetto collaterale dei farmaci antiepilettici, molti dei quali hanno proprietà sedative e possono aumentare il bisogno di sonno, portando i pazienti a trascorrere più tempo addormentati durante il giorno e influenzando il loro ritmo circadiano e la qualità complessiva del sonno (126).

Nonostante un TST maggiore, la frammentazione frequente del sonno notturno, dovuta a risvegli e possibili episodi epilettici, può compromettere la qualità del sonno e la capacità di raggiungere le fasi più profonde e ristoratrici del sonno, come il sonno a onde lente e il sonno REM (127). Di conseguenza, i pazienti possono sentirsi stanchi e non riposati, nonostante un TST più lungo.

L'indice di stabilità (IS) del ritmo circadiano è significativamente ridotto nei pazienti con epilessia ( $U = 762.5$ ,  $p = 0.000761$ ), mentre l'indice di variabilità (IV) è aumentato ( $U=178.5$ ,  $p=0.000007$ ). Questi risultati indicano una maggiore irregolarità nei ritmi circadiani nei pazienti con epilessia. Una stabilità ridotta suggerisce che i ritmi circadiani di questi pazienti sono meno regolari e robusti rispetto ai controlli sani. Un ritmo circadiano

stabile è cruciale per la sincronizzazione dei processi fisiologici e comportamentali, inclusi il ciclo sonno-veglia, la temperatura corporea, la secrezione ormonale e l'alimentazione (128).

Nei pazienti con epilessia, la riduzione della stabilità circadiana potrebbe essere influenzata da crisi epilettiche frequenti e imprevedibili, che interferiscono con i segnali circadiani e interrompono il ritmo fisiologico. Inoltre, i farmaci antiepilettici possono avere effetti collaterali che influenzano i cicli sonno-veglia e la stabilità circadiana (129).

L'aumento dell'indice di variabilità (IV) indica una maggiore fluttuazione nei ritmi circadiani.

Un'alta variabilità può indicare un sistema circadiano meno robusto e meno capace di mantenere un ritmo regolare in risposta a fattori esterni e interni. Questa irregolarità può portare a una desincronizzazione interna, dove i vari processi fisiologici e comportamentali non sono più in armonia con il ciclo di 24 ore (130). Un aumento della variabilità circadiana può contribuire a disturbi del sonno, come insonnia e sonnolenza diurna eccessiva, e può influenzare l'efficacia dei trattamenti antiepilettici (131).

L'orario di risveglio (waketime) e il punto medio del sonno (sleep midpoint) sono significativamente posticipati nei pazienti con epilessia ( $U = 265.0, p = 0.000922$ ;  $U = 184.0, p = 0.000011$  rispettivamente). Questi dati suggeriscono un'alterazione del ciclo sonno-veglia, con tendenze a svegliarsi e a raggiungere il punto medio del sonno in orari più tardivi rispetto ai controlli sani.

Il posticipo dell'orario di risveglio può essere attribuito a diversi fattori, inclusa l'alterazione del ritmo circadiano causata dalle crisi epilettiche notturne e dai loro effetti sulla qualità del sonno (132). Inoltre, alcuni farmaci antiepilettici possono avere effetti sedativi che prolungano il sonno e ritardano l'orario di risveglio (133).

Il ritardo del punto medio del sonno può riflettere una tendenza generale ad avere un ciclo sonno-veglia ritardato, influenzato da fattori intrinseci come la disfunzione del nucleo

soprachiasmatico (NSC), che regola i ritmi circadiani (129). La desincronizzazione tra il ritmo circadiano interno e gli orari sociali esterni può causare difficoltà nell'aderire agli orari scolastici e alle attività quotidiane, influenzando negativamente la performance scolastica e la qualità della vita (134).

L'acrofase, che rappresenta il picco di attività circadiana, è significativamente posticipata nei pazienti con epilessia ( $U=322.0$ ,  $p = 0.010786$ ). Questo ritardo suggerisce un'alterazione complessiva del ritmo circadiano nei pazienti epilettici. In un ciclo circadiano normale, l'acrofase dovrebbe verificarsi in corrispondenza di un picco di vigilanza e prestazione fisica. Un'acrofase posticipata indica che i picchi di attività e vigilanza si verificano più tardi durante il giorno rispetto ai controlli sani (129). Questo può influenzare la capacità di svolgere attività quotidiane, impattando negativamente sulla performance scolastica e lavorativa.

Il ritardo dell'acrofase può essere dovuto a crisi epilettiche notturne e alla frammentazione del sonno, che alterano la regolazione del ritmo circadiano (132). Inoltre, l'uso di farmaci antiepilettici può influenzare i meccanismi circadiani, contribuendo al ritardo dell'acrofase (126). Alterazioni del nucleo soprachiasmatico (NSC) possono inoltre compromettere la sincronizzazione dei ritmi circadiani con i segnali esterni, come il ciclo luce-buio (131).

Una acrofase posticipata può portare a difficoltà nell'aderire a orari socialmente normali, causando problemi di rendimento scolastico e sonnolenza diurna eccessiva (134). Interventi come la terapia della luce, che prevede l'esposizione alla luce brillante al mattino, possono aiutare a sincronizzare meglio i ritmi circadiani (135). Anche la somministrazione di melatonina in orari specifici può essere utile per regolare il ciclo sonno-veglia e ridurre il ritardo dell'acrofase (136).

I limiti del nostro studio includono innanzitutto la numerosità campionaria. Sebbene considerevole, essa non ha permesso una stratificazione dei pazienti in base al tipo di epilessia, all'età e al sesso. Questa limitazione ha impedito di esaminare in modo

approfondito l'impatto dell'epilessia sul ritmo circadiano e di comprendere i meccanismi fisiopatologici sottostanti. Inoltre, la natura trasversale della raccolta dei dati rappresenta un ulteriore limite, poiché riduce la possibilità di osservare l'evoluzione delle caratteristiche del sonno e del ritmo circadiano lungo il decorso della patologia.

A tal fine, è nostra intenzione ampliare il campione, registrando un numero maggiore di pazienti e ripetendo le registrazioni sugli stessi pazienti in maniera longitudinale, in particolare su quelli individuati all'esordio dell'epilessia. Questo approccio ci permetterà di monitorare con maggiore precisione le variazioni nel ritmo circadiano e nelle caratteristiche del sonno nel corso della malattia, e di esaminare in modo più dettagliato i diversi sottogruppi di pazienti.

## **6. Conclusioni**

Questo studio evidenzia l'importanza di considerare le alterazioni del sonno e dei ritmi circadiani nei pazienti pediatrici con epilessia. Le significative differenze riscontrate rispetto ai controlli sani suggeriscono che il sonno e i ritmi circadiani sono fattori cruciali che possono influenzare la gestione e la qualità della vita di questi pazienti. Interventi mirati a migliorare la qualità del sonno e a regolarizzare i ritmi circadiani potrebbero apportare benefici significativi, sottolineando la necessità di un approccio integrato nella gestione dell'epilessia pediatrica. Il nostro obiettivo è quello sia di ampliare lo studio, reclutando un campione più numeroso, sia di stratificare meglio i pazienti sulla base delle caratteristiche cliniche e demografiche.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–472.
2. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy; Robert S. Fischer e al.; 2014; [<https://doi.org/10.1111/epi.12550>]
3. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;196:5-10.
4. Harrison, principi di medicina interna; 19a edizione; 2017; Kasper, Fauci et al. Brodtkorb E. Common imitators of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;196:5-10.
5. Guida alle Epilessie, LICE (Lega Italiana contro le Epilessie), 2023; Angelini Pharma
6. World Health Organization. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications, Resolution WHA68.20, 26 May 2015.
7. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroendocrinology*. 2018;51(3-4):216-223. doi:10.1159/000493484
8. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study; 017 May;139(5): e20163908.doi: 10.1542/peds.2016-3908. Epub 2017 Apr 5; Kari Modalsli Aaberg e al.
9. The epidemiology of the epilepsies in children, 2002, Linda D. Cowan, <https://doi.org/10.1002/mrdd.10035>
10. Thurman, D.J., et al., The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017. 58(1): p. 17-26.
11. Levira, F., et al., Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 2017. 58(1): p. 6-16.
12. Harden, C., et al., Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2017. 88(17): p. 1674-1680.
13. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology Ingrid E Scheffer<sup>1,2</sup>, Samuel Berkovic<sup>1</sup> et al;
14. Classificazione operativa dei tipi di crisi della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione per la Classificazione e la Terminologia dell'ILAE, Estratto in italiano da: *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017.
15. A comparison between the 1981 and 2017 International League Against Epilepsy classification of seizure types based on an outpatient setting, Hui Gao, Josemir W Sander, Yingfeng Xiao, Yingying Zhang, Dong Zhou, 2018 Aug 1;20(4):257-264. doi: 10.1684/epd.2018.0982.
16. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:988-993.
17. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Res* 2015;114:2- 12.
18. Verrotti A, Greco R, Chiarelli F, et al. Epilepsy with myoclonic absences with early onset: a follow-up study. *J Child Neurol* 1999;14:746-749.

19. Striano S, Capovilla G, Sofia V, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum.
20. The new definition and classification of seizure and epilepsy; Jessuca J. Falco-Walter et al.; 2018; <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>.
21. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy; M.S. Hildebrand, H.H. Dahl, J.A. Damiano, R.J. Smith, I.E. Scheffer, S.F. Berkovic; *J. Med. Genet.*, 50 (2013), pp. 271-279
22. Infections, inflammation and epilepsy; A. Vezzani, R.S. Fujnami, H.S. White, P.M. Preux, et al.; *Acta Neuropathol.*, 131 (2016), pp. 211-234.
23. E. Wyllie (Ed.), *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice* (6th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2015), pp. 388-407, chapter 31: epilepsy in the setting of inherited metabolic and mitochondrial disorders; S. Parikh et al., 2015.
24. *Semin. Neurol.*, 35 (2015), Autoimmune epilepsy, M. Toledrano, S.J. Pittock.
25. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2013, Antibodies in epilepsy, C. Correll
26. Dudek FE, Staley KJ. The Time Course and Circuit Mechanisms of Acquired Epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 22787656.
27. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-542. doi:10.1111/epi.13671
28. Matsumoto H., Ajmone & Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestation. *Exp Neurol*. Published online 1964:286-304.
29. Wyllie E, Gupta A, Lachhwani DK. *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Fourth Edition. (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, ed.); 2006.
30. Scheepers B, Clough P, Pickles C. *The Misdiagnosis of Epilepsy: Findings of a Population Study\**. Vol 7.; 1996.
31. Linee guida per la diagnosi e per la terapia della prima crisi epilettica; LICE; Ettore Beghi, Giovanni De Maria, Giuseppe Gobbi et al; 2006
32. Bandopadhyay R, Singh T, Ghoneim MM, et al. Recent developments in diagnosis of epilepsy: Scope of microRNA and technological advancements. *Biology (Basel)*. 2021;10(11). doi:10.3390/biology10111097.
33. Flink R, Pedersen B, Guekht AB, et al. Guidelines for the Use of EEG Methodology in the Diagnosis of Epilepsy International League Against Epilepsy: Commission Report Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines.; 2002.
34. Allen P.J. *EEG Instrumentation and Safety*. Springer; Berlin, Germany: 2009. pp. 115–133. In EEG-fMRI 2009
35. Priyanka A., Abhang B.W., Gawali S.C., Mehrotra S.C., editors. *Introduction to EEG-and Speech-Based Emotion Recognition*. Academic Press; London, UK: 2016. Chapter 2—Technological Basics of EEG Recording and Operation of Apparatus; pp. 19–50. ISBN 9780128044902.
36. Leach J.P., Stephen L.J., Salveta C., Brodie M.J. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77:1040–1042. doi: 10.1136/jnnp.2005.084871.
37. Kural MA, Duez L, Sejer Hansen V, et al. Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: A clinical validation study. *Neurology*. 2020;94(20):E2139-E2147. doi:10.1212/WNL.00000000000009439
38. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612. Epub 2019 May 28.

38. World Health Organization (WHO). Global maps for diagnostic imaging -
39. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, et al. Reassessment: Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 2007;69:1772-1780.
40. EH, Ver Hoef L, Szaflarski JP. Neuroimaging in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:32.
41. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-521.
42. Niu, N., Xing, H., Wu, M. *et al.* Performance of PET imaging for the localization of epileptogenic zone in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* **31**, 6353–6366 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07645-4>
43. Guo K, Cui B, Shang K, Hou Y, Fan X, Yang H, et al. Assessment of localization accuracy and postsurgical prediction of simultaneous 18F-FDG PET/MRI in refractory epilepsy patients. *Eur Radiol*. 1 settembre 2021;31(9):6974–82.
44. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Chapter 51 - Neuroimaging of epilepsy. In: Masdeu JC, González RG, curatori. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citato 11 aprile 2023]. p. 985–1014. (Neuroimaging Part II; vol. 136). Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453486600051X>
45. Chen Z, Brodie MJ, Kwan P. What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr Opin Neurol*. 2020;33:185–90.
46. Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res*. 2017;42:1873–88.
47. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet PE, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
48. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Capparelli EV, Adamson PC. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362:790–9.
49. Brodie MJ. Tolerability and safety of commonly used antiepileptic drugs in adolescents and adults: a clinician’s overview. *CNS Drugs*. 2017;31:135–47
50. Parikh SK, Silberstein SD. Current status of antiepileptic drugs as preventive migraine therapy. *Curr Treat Opt Neurol*. 2019;21:16.
51. Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia, LICE: Roberto Michelucci, Angela La Neve, Oriano Mecarelli, Ettore Beghi SIMG: Claudio Cricelli, Francesco Mazzoleni, Ernesto Fumagalli, consultabile al sito [https://www.lice.it/LICE\\_ita/documenti\\_LICE-SIMG/pdf/1\\_clinica.pdf](https://www.lice.it/LICE_ita/documenti_LICE-SIMG/pdf/1_clinica.pdf)
52. Schmidt D, Loscher W Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure -free patients: a review of current clinical experience *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 291 -300
53. Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2017). Normal human sleep: An overview. In Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (6th ed., pp. 15-24). Philadelphia, PA: Elsevier
54. Irwin, M. R. (2015). Why sleep is important for health: A psychoneuroimmunology perspective. *Annual Review of Psychology*, 66, 143-172. doi:10.1146/annurev-psych-010213-115205
55. Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.)

56. (Borbély, A. A., & Achermann, P. (2000). Homeostasis of human sleep and models of sleep regulation. In Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (4th ed., pp. 377-390). Philadelphia, PA: Elsevier).
57. Czeisler, C. A., & Gooley, J. J. (2007). Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72, 579-597. doi:10.1101/sqb.2007.72.064
58. Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042. doi:10.1016/j.neuron.2010.11.032).
59. Van Cauter, E., Leproult, R., & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*, 284(7), 861-868. doi:10.1001/jama.284.7.861).
60. (Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278. doi:10.1038/nature04286).
61. Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet*, 354(9188), 1435-1439. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
62. Irwin, M. R., & Opp, M. R. (2017). Sleep and immunity: Cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Nature Reviews Immunology*, 17(11), 733-743. doi:10.1038/nri.2017.99).
63. Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, 185, 105-129. doi:10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5).
64. Walker, M. P., & van der Helm, E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731-748. doi:10.1037/a0016570).
65. C. P. Panteliadis, P. Vassilyadi, J. Fehlert, C. Hagel, *Brain and Development*. 39, 457–463 (2017).
66. L. Nobili et al., *J. Sleep Res.* 29 (2020), doi:10.1111/jsr.13184
67. Ng & Pavlova, 2013; Shouse, Farber, & Staba, 2000 doi:10.1155/2013/932790.
68. L. Parrino, A. Smerieri, M. C. Spaggiari, M. G. Terzano, *Clinical Neurophysiology*. 111, S39–S46 (2000).
69. B. Frauscher et al., *Sleep*. 38, 1927–1933 (2015).
70. M. Steriade, *Adv Neurol.* 97, 149–154 (2006).
71. P. Kumar, T. R. Raju, *Brain Research*. 922, 299–304 (2001).
72. M. Ng, M. Pavlova, *Epilepsy Research and Treatment*. 2013, 1–10 (2013).
73. M. Sammaritano, G. L. Gigli, J. Gotman, *Neurology*. 41, 290–290 (1991).
74. R. Huber et al., *Cerebral Cortex*. 23, 1–7 (2013).
75. L. Xu et al.; *Epilepsy & Behavior*. 80, 326–330 (2018).
76. Sudbrack-Oliveira P et al; Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Med.* 2019 Jan;53:22-27. doi: 10.1016/j.sleep.2018.09.004. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30388678.
77. C. Liguori et al; *Sleep Medicine Reviews*. 60, 101559 (2021).
78. A. Crespel et al; *Clinical Neurophysiology*. 111, S54–S59 (2000).
79. L. Parrino et al., *Epilepsia*. 53, 1178–1184 (2012).
80. R. Manni et al., *Funct Neurol*. 12, 107–111 (1997).
81. F. G. Yildiz et al; *Journal of the Neurological Sciences*. 315, 33–38 (2012).
82. K. L. Dell et al., *eClinicalMedicine*. 37, 100934 (2021).
83. C. W. Bazil, L. H. M. Castro, T. S. Walczak, *Arch Neurol*. 57, 363 (2000)
84. M. G. Terzano et al; *Epilepsia*. 33, 317–326 (1992)
85. M. Terzaghi et al., *Epilepsia*. 49, 670–676 (2008).
86. L. Peter-Derex et al., *Ann Neurol*. 88, 907–920 (2020).
87. P. Halász, M. G. Terzano, L. Parrino, *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 32,38–53 (2002).

88. M. A. Kramer et al., *J. Neurosci.* 41, 1816–1829 (2021).
89. J. N. Gelinas, D. Khodagholy, T. Thesen, O. Devinsky, G. Buzsáki, *Nat Med.* 22, 641–648 (2016).
90. F. Vegabermudez, S. Szczepanski, B. Malow, S. Sato, *Sleep Medicine.* 6, 367–370 (2005).
91. Traduzione e adattamento alla lingua italiana del glossario dei termini più comunemente usati dagli elettroencefalografisti clinici e proposta per il formato del referto EEG (Revisione IFCN 2017); Gionata Strigaro et al; <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.09.006>
92. G. Tononi, C. Cirelli, *Neuron.* 81, 12–34 (2014).
93. J. Born, I. Wilhelm, *Psychological Research.* 76, 192–203 (2012).
94. B. K. Bölsterli et al., *Epilepsia.* 58, 1892–1901 (2017).
95. B. K. Bölsterli et al., *Clinical Neurophysiology.* 122, 1779–1787 (2011).
96. Montplaisir J et al; Sleep spindles in the human hippocampus: normal or epileptic activity? *Sleep.* 1981;4(4):423-8. doi: 10.1093/sleep/4.4.423. PMID: 7313395
97. Clemens Z et al; Fine-tuned coupling between human parahippocampal ripples and sleep spindles. *Eur J Neurosci.* 2011 Feb;33(3):511-20. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07505.x. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21138489.
98. Giussani et al; (2021). Comorbidities in patients with epilepsy: Frequency, mechanisms and effects on long-term outcome. *Epilepsia*, 62(10), 2395–2404.
99. Bergmann et al; (2020). A prospective controlled study about sleep disorders in drug resistant epilepsy. *Sleep Medicine*, 75, 434–440
100. K. C. Byars et al; *Pediatrics.* 129, e276–e284 (2012).
101. J. A. Mindell, L. J. Meltzer, *Ann Acad Med Singap.* 37, 722–728 (2008)
102. F. M. Gibbon, E. McCormac, P. Gringras, *Arch Dis Child.* 104, 189–192 (2019)
103. A. S. Giorelli et al; *Epilepsy Research and Treatment.* 2013, 1–9 (2013).
104. M. C. Walker et al; *European Neurological Review.* 6, 60 (2011).
105. S. V. Jain, T. A. Glauser, *Epilepsia.* 55, 26–37 (2014)
106. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks; Michael W. Young & Steve A. Kay *Nature Reviews Genetics* 2, 702-715 (2001); DOI: 10.1038/35088576
107. Roenneberg T, Mellow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol.* 2016 May 23;26(10):R432-43. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.011. PMID: 27218855.
108. Curtis AM, Fitzgerald GA. Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Ann Med.* 2006;38(8):552-9. doi: 10.1080/07853890600995010. PMID: 17438670.
109. Roenneberg T et al; *The Circadian Clock and Human Health.* *Curr Biol.* 2016 May 23;26(10):R432–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27218855/>
110. 95. Zhang R et al; *A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Nov 11;111(45):16219–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349387/>
111. Hughes S et al; *Photic regulation of clock systems.* *Methods Enzymol.* 2015;552:125–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25707275/>
112. Baud MO et al; *Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy.* *Nat Commun.* 2018 Jan 8;9(1):88. doi: 10.1038/s41467-017-02577-y. PMID: 29311566; PMCID: PMC5758806

113. Quigg M et al.; Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Ann Neurol.* 1998 Jun;43(6):748-55. doi: 10.1002/ana.410430609. PMID: 9629844
114. Francesco Brigo et al; Melatonin as add-on treatment for epilepsy; available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006967.pub4>
115. S. Khan et al., *The Lancet Neurology.* 17, 1098–1108 (2018).
116. Allada R et al; A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell.* 1998 May 29;93(5):791-804. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81440-3. PMID: 9630223.
117. Gachon F et al The loss of circadian PAR bZip transcription factors results in epilepsy. *Genes 45 Dev.* 2004 Jun 15;18(12):1397–412. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175240/>
118. Liguori C, Mombelli S et al; The evolving role of quantitative actigraphy in clinical sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101762. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101762. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36773596.
119. Sadeh, A., Sharkey, K. M., & Carskadon, M. A. (1994). Activity-based sleep-wake identification: An empirical test of methodological issues. *Sleep*, 17(3), 201-207. doi:10.1093/sleep/17.3.201
120. Liguori C, Mombelli S, Fernandes M, Zucconi M, Plazzi G, Ferini-Strambi L, Logroscino G, Mercuri NB, Filardi M. The evolving role of quantitative actigraphy in clinical sleep medicine. *Sleep Med Rev.* 2023 Apr;68:101762. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101762. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36773596
121. Rechtschaffen, A., & Bergmann, B. M. (2002). Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 25(1), 18-24.
122. Dinner, D. S. (2002). Effect of sleep on epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6), 504-513.
123. Foldvary-Schaefer, N., & Grigg-Damberger, M. (2006). Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(4), 312-322.
124. Bazil, 2003 - Bazil, C. W. (2003). Sleep and epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*, 5(2), 133-139
125. Beebe, D. W. (2011). Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 58(3), 649-665.
126. Bazil, C. W. (2003). Sleep and epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*, 5(2), 133-139
127. Walker, M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 168-197.
128. Czeisler et al., 1999
129. Hofstra & de Weerd, 2009 Hofstra, W. A., & de Weerd, A. W. (2009). The circadian rhythm and its interaction with human epilepsy: a review of literature. *Sleep Medicine Reviews*, 13(6), 413-420.
130. Gandhi et al., 2015 - Gandhi, S. A., Bronstein, J. M., & Hachinski, V. (2015). Circadian rhythm: the biological clock and its importance in critical illness. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(2), 2.
131. Karoly et al., 2018 - Karoly, P. J., Freestone, D. R., Boston, R., Grayden, D. B., Himes, D., Leyde, K., & Cook, M. J. (2018). Interictal spikes and epileptic seizures: Their relationship and underlying rhythmicity. *Brain*, 141(9), 2426-2442.
132. Foldvary-Schaefer, N., & Grigg-Damberger, M. (2006). Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(4), 312-322.

133. Bazil, 2003 - Bazil, C. W. (2003). Sleep and epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*, 5(2), 133-139
134. Crowley et al., 2007 Crowley, S. J., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2007). Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Medicine*, 8(6), 602-612.
135. Riemersma-van der Lek, R. F., Swaab, D. F., & Foster, R. G. (2008). Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 299(22), 2642-2655.
136. Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2009). Effect of light on human circadian physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 165-177.

## 8. Ringraziamenti

Vorrei riservare questo spazio finale della mia tesi di laurea ai ringraziamenti verso tutti coloro che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione della stessa.

Un sentito ringraziamento va al mio relatore, il *Professor Lino Nobili*, che mi ha seguita con disponibilità, gentilezza e interesse.

Ringrazio infinitamente il mio correlatore, il *Dottor Marco Veneruso*, per avermi supportata ma soprattutto sopportata in questi lunghi mesi; ha dimostrato infinita pazienza e disponibilità e per questo gliene sarò sempre grata.

Desidero ringraziare *Salvatore*, per il suo inestimabile aiuto e per il supporto costante durante questo percorso. La sua gentilezza, precisione e dedizione hanno contribuito a migliorare la qualità del mio lavoro.

È doveroso per me ringraziare *Lorenzo e Antonella*, che da subito mi hanno aiutata e seguita nella stesura della mia tesi.

Ringrazio inoltre tutti coloro che ho incontrato nel reparto di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto G. Gaslini, che sono stati gentili e disponibili con me fin da subito: le tecniche del sonno *Valentina e Antonella*, la dottoressa *Ramona Cordani e gli altri tutti*.