

***SENSIBILITA' DELL'EEG DEPRIVATO
NELLA DIAGNOSI DI EPILESSIA***

***Studio elettromorfologico e clinico
retrospettivo di coorte***

TESI DI SPECIALIZZAZIONE IN NEUROFISIOPATOLOGIA

Anno Accademico 2009/2010

Relatore: Chiar.mo Prof. Iudice

Candidata: Dott.ssa Daria Perini

SOMMARIO

INTRODUZIONE.....	3
Basi Neurofisiologiche.....	4
Fattori associati alla comparsa di anomalie epilettiformi nei tracciati EEG dopo deprivazione di sonno	7
Deprivazione di sonno e tipo di sindrome epilettica	11
Specificità dell'EEG dopo deprivazione di sonno	13
Anomalie epilettiformi e ritmo circadiano.....	14
SD-EEG e Neuroimaging.....	16
Confrontabilità tra i vari studi	16
MATERIALI E METODI.....	20
Pazienti:	20
Metodologia EEG e RM encefalo:	20
Analisi Statistica dei Dati:.....	21
RISULTATI.....	22
Caratteristiche dei pazienti:	22
Sensibilità dell'SD-EEG nei pazienti con diagnosi di epilessia:	23
Tipologia di alterazioni specifiche nell'Sd-EEG	24
Sensibilità della ripetizione di un secondo EEG basale:	25
Specificità dell'SD-EEG in epilessia:.....	25
Effetti del tipo di sindrome Epilettica sulla sensibilità e specificità dell'SD-EEG:	26
Distribuzione delle anomalie specifiche durante le fasi sonno/veglia:	26
DISCUSSIONE.....	28
Ripetizione dell'EEG basale VS SD-EEG.....	30

Specificità dell'EEG dopo deprivazione di sonno	30
Correlazioni Elettromorfologiche	31
Distribuzione circadiana delle anomalie epilettiformi	32
CONCLUSIONI	34
BIBLIOGRAFIA	35
ICONOGRAFIA	46

INTRODUZIONE

La diagnosi di epilessia è preminentemente fondata su evidenze cliniche ed elettroencefalografiche, ma circa la metà degli Elettroencefalogrammi (EEG) basali eseguiti su pazienti con clinica suggestiva per epilessia sono normali o presentano anomalie aspecifiche.

E' ormai chiaro infatti a partire da osservazioni degli anni settanta (Gloor, 1975) che l'identificazione di scariche epilettiformi interictali (Interictal epileptiform discharges-IED) è strettamente correlata con quadri di epilessia e favorisce in maniera drammatica una corretta diagnosi. La comparsa negli adulti di anomalie epilettiformi rappresenta una specificità del 96% (Goodin ed Aminoff, 1984) mentre la sensibilità dell'EEG è piuttosto bassa, infatti un primo EEG basale mostrerà in un range dal 30 al 50% anomalie epilettiformi in soggetti con diagnosi di epilessia (Binnie et Stefan, 1999)

Poiché l'introduzione di una terapia anticomiziale dovrebbe seguire una corretta diagnosi di epilessia si è vista la necessità di individuare delle metodiche in grado di incrementare la sensibilità dell'EEG basale.

Tra le tecniche più utilizzate si inseriscono l'impiego dell'iperpnea e della stimolazione luminosa intermittente. L'iperpnea consiste nella esecuzione di una respirazione profonda per almeno tre minuti, tale tecnica si è dimostrata efficace nell'evidenziare la comparsa di anomalie epilettiche soprattutto in pazienti con forme generalizzate (Dalby, 1969), in misura minore invece in pazienti con epilessie focali (Henry et al., 2000), globalmente però tali tecniche si sono rivelate insufficienti nello slatentizzare adeguatamente anomalie epilettiformi in soggetti con sospetta epilessia.

Così già a partire dagli anni quaranta si sono avute le prime osservazioni relative all'effetto del sonno e della deprivazione di sonno sul tracciato elettroencefalografico. Alcuni studi (Williams 1947, Weimberg 1945), hanno, infatti, evidenziato come il

sonno possa slatentizzare le anomalie epilettiformi, in particolare nelle fasi I e II NREM e nel passaggio dal sonno alla veglia.

L'utilizzo della metodica di deprivazione di sonno è stata introdotta negli anni sessanta dall'osservazione che soggetti deprivati forzatamente del sonno notturno potevano andare incontro a episodi critici anche in assenza di una patologia epilettica sottostante. In particolare uno storico studio di Bennett (1964) aveva evidenziato come alcuni membri di un equipaggio aereo (piloti, hostess) in seguito a netta riduzione delle ore di sonno giornaliera dovute a lunghi voli, presentavano alterazioni EEG associate talvolta a manifestazioni cliniche di tipo epilettico.

Numerosi studi dagli anni sessanta sono stati realizzati per analizzare l'effettiva efficacia della deprivazione di sonno come metodo di attivazione dell'EEG; ed in effetti nel corso degli anni molti autori hanno osservato una correlazione positiva tra la deprivazione di sonno e la comparsa di anomalie epilettiformi in percentuali che variano dal 33%(Roby et al. 1978) al 63%(Degen et al., 1980) in pazienti in cui un primo EEG Basale non era risultato risolutivo.

Basi Neurofisiologiche

La ragione neurofisiologica di come la deprivazione di sonno possa, di fatto, indurre la comparsa di anomalie epilettiformi, non è tuttora chiara.

Esistono varie ipotesi che nel corso degli anni si sono avvicinate nello spiegare le motivazioni di tale facilitazione.

Rodin nel 1991 ha evidenziato come, dopo deprivazione, si registri aumento dello stato di eccitabilità neuronale. E' infatti noto come negli animali la deprivazione di sonno determini un abbassamento della soglia convulsivante in seguito ad elettroshock o al Kindling (Shouse; 1988). Da tali osservazioni è nata l'esigenza di analizzare lo stato di eccitabilità della corteccia cerebrale anche nell'uomo; un buon metodo di valutazione è risultato essere la Stimolazione Magnetica Transcranica (SMT) che consente di valutare l'eccitabilità corticale ed in particolare della corteccia motoria anche in soggetti sottoposti a deprivazione di sonno

A tale proposito sono stati pubblicati diversi studi che confrontano lo stato di eccitabilità neuronale senza e con deprivazione di sonno. Sono state utilizzate in questi casi tecniche a singolo impulso che consentono di calcolare il periodo silente (SP) e tecniche a doppio impulso che consentono di valutare l'intervallo interstimolo (ISI) e latenze intracorticali di inibizione o di facilitazione.

Civardi nel 2001 in uno studio condotto su 8 volontari sani evidenzia come la deprivazione ipnica determini importanti cambiamenti nella corteccia motoria primaria in ambito di alterazioni di bilancio tra fattori facilitatori ed inibitori corticali. Evidenze diverse sono state invece riscontrate in uno studio del 2002 pubblicata da Manganotti, eseguito su 7 soggetti sottoposti a 24 ore di privazione ipnica.

Ad intervalli periodici, dalle 9 della mattina, alle 9 del mattino seguente venivano rilevati i principali parametri di SMT a singolo e doppio impulso. Dallo studio emerge un significativo e progressivo aumento della soglia motoria a riposo nel corso delle 24 ore. Variazioni significative, ma con diverso andamento, riguardano anche il periodo silente centrale (PSC) e l'intervallo interstimolo (ICI). Il PSC tende ad aumentare nel corso della notte con un ritorno a valori basali il mattino seguente; l'ICI si comporta similmente, aumenta quando è rilevato fra la mezzanotte e le 6 del mattino per poi recuperare parzialmente nell'ultimo rilievo mattutino. Sia il PSC che l'ICI quindi aumentano nelle ore di maggior propensione al sonno. Parametri quali l'ICF e la risposta F non variano. In conclusione la deprivazione ipnica aumenterebbe l'eccitabilità corticale motoria potenziando i meccanismi inibitori gabaergici. Tali risultati sono stati confermati ulteriormente in un successivo studio del 2007 realizzato dallo stesso autore riguardante una popolazione di pazienti con epilessia mioclonica giovanile.

Un studio simile, ma non sovrapponibile, è stato condotto da Scalise e coll., 2006. Il protocollo sperimentale con SMT è stato applicato su 8 volontari in due sedute: in condizioni basali e dopo un tempo variabile di 24-36 ore di privazione totale di sonno. I risultati sono opposti rispetto allo studio di Manganotti e coll., in particolare secondo questo studio l'eccitabilità corticale motoria è aumentata per effetto diretto

depotenziante sui fenomeni inibitori. L'ipereccitabilità corticale riscontrata dopo deprivazione viene messa in relazione dagli autori con il fenomeno dell'epilettogenesi. E' tuttora però fondamentale chiarire se le variazioni dell'eccitabilità corticale riscontrate, sono realmente gli effetti della deprivazione di sonno o non siano invece oscillazioni dovute all'effetto cronobiologico circadiano a cui gran parte dei sistemi funzionali umani sono quotidianamente esposti.

Studi ancora più recenti (Mc Dermott et al. 2004) hanno riportato come effetto della deprivazione del sonno un'alterazione dell'eccitabilità neuronale nelle aree ippocampali. Questi autori hanno dimostrato come la deprivazione consecutiva di 72 ore di sonno in ratti provocasse alterazioni nell'ambito di task ippocampo dipendenti mentre task amigdalato dipendenti non erano assolutamente modificati. Dal punto di vista istologico è stata evidenziata una modificazione dell'eccitabilità di membrana specificatamente nell'area CA1 ippocampale rappresentata da neuroni di tipo piramidale, in cui si verifica una riduzione del potenziale di azione in risposta a correnti di depolarizzazione. Queste alterazioni inoltre sono risultate specifiche per la deprivazione di sonno e non si manifestavano peraltro durante altri pattern di stress indotto (come immobilizzazione, marcia forzata).

Altre ipotesi (Kluger 1991) identificano nell'aumento del tono adrenergico il motivo dell'aumento delle attività epilettiformi. In effetti è stato riscontrato come la deprivazione di sonno possa generare molteplici variazioni di tipo biologico nel sistema nervoso centrale tra esse ricordiamo: l'aumento della sintesi linfocitaria di DNA; l'alterazione dei meccanismi di fagocitosi; l'alterazione della risposta a mitogeni; una riduzione della risposta NK attiva contro virus e cellule tumorali, un'aumentata attività TNF; un'aumentata attività IL-1. La formazione reticolare del tronco encefalico ospita due sistemi cruciali nel determinismo sonno-veglia: esprime, infatti, sia i sistemi sincronizzanti (neuroni serotoninergici e adrenergici) che i sistemi de sincronizzanti (acetilcolina)

Fattori associati alla comparsa di anomalie epilettiformi nei tracciati EEG dopo deprivazione di sonno

1) IL SONNO COME FATTORE ATTIVANTE

Uno degli aspetti più dibattuti nel corso degli anni è se sia la deprivazione di sonno ad incrementare la comparsa di anomalie epilettiformi o sia piuttosto il sonno di per se a favorire tali manifestazioni, dato che la deprivazione comporta una maggiore facilità nell'ottenimento di un tracciato di sonno. Alcuni autori hanno cercato di sciogliere questo importante dubbio proponendo studi di diversa natura.

Geller nel '69 osservò che la percentuale di anomalie epilettiformi saliva dal 50% all'80% nei pazienti che erano stati deprivati del sonno notturno, tali anomalie si manifestavano durante le fasi di sonno ma non nella veglia (dato confermato da Rowan nel 1982). Altri autori, per primi Mattson (1965) e Pratt (1968), evidenziarono che la deprivazione di sonno poteva incrementare le anomalie epilettiformi anche durante le fasi di veglia.

Alcuni studi infatti hanno confrontato l'effetto facilitatorio della deprivazione di sonno con il sonno indotto da ipnoinducenti dimostrando come il primo di fatto si dimostrasse più in grado di evidenziare anomalie epilettiformi (Rumpl et. Al. 1977; Rowan et al. 1982, Roupakiotis et al. 2000).

Altri autori, invece, hanno dimostrato la non superiorità dell'EEG dopo deprivazione di sonno rispetto ad un normale EEG durante il sonno; in particolare Degen et al nel 1987 hanno eseguito uno studio prospettico su 190 pazienti epilettici con terapia anticomiziale e varie tipologie di crisi, con un primo EEG basale normale o

comunque privo di anomalie epilettiformi. Tali pz. sono stati sottoposti sia ad un EEG deprivato che ad un EEG durante il sonno, gli autori hanno dimostrato che non esistono differenze statisticamente significative tra le due metodiche nello slatentizzare anomalie epilettiformi sebbene entrambe si dimostrino più sensibili rispetto ad un EEG basale. In particolare ciò risulta vero in coloro che presentano familiarità per epilessia, nelle donne ed in pz con crisi generalizzate e alterazioni neurologiche.

Uno studio più recente realizzato da Leach (Leach et al, 2006) ha analizzato 85 pz affetti da forme di epilessia generalizzata o focale e sottoposti in maniera random a tre tipi di EEG: EEG basale, EEG dopo deprivazione di sonno, EEG durante il sonno ottenuto con l'utilizzo di ipnoinducenti (Benzodiazepine); l'autore ha dimostrato che sebbene tutte le metodiche utilizzate siano risultate utili nel raggiungimento di una corretta diagnosi, l'EEG dopo deprivazione di sonno si è dimostrato più sensibile nell'evidenziare anomalie epilettiformi intercritiche in maniera statisticamente significativa rispetto alle altre due metodiche.

Fountain et al. nel 1998 hanno dimostrato come l'effetto attivatore delle anomalie epilettiche sia di fatto attribuibile alla sola deprivazione di sonno piuttosto che al sonno di per se; l'autore in questo caso ha posto a confronto la capacità di evidenziare anomalie epilettiche dei tracciati di EEG Basale in cui era presente anche almeno la fase II di sonno NREM rispetto ad EEG dopo deprivazione di sonno contenenti anch'essi una fase di veglia ed una di sonno (anche in questo caso almeno lo stadio II NREM). L'evidenza di un incremento della quota di anomalie nel tracciato dopo deprivazione, rispetto al tracciato di sonno eseguito in condizioni basali ha permesso agli autori di confermare l'ipotesi iniziale. Di contro in studi più recenti (Halasz 2002) in cui si è confrontata, in pz con epilessia generalizzata, la quantità di anomalie epilettiformi prima e dopo deprivazione di sonno distribuite per i vari livelli di vigilanza e stadi di sonno, è stato riscontrato come la maggior incidenza di anomalie avvenga nelle fasi in cui la vigilanza appare più fluttuante ovvero subito dopo la deprivazione di sonno. Questo secondo gli autori dovrebbe supportare l'ipotesi che

non sia tanto la deprivazione di sonno di per se ad indurre la comparsa di anomalie quanto al fluttuazione di vigilanza corrispondente.

Altri autori come ad esempio Drake nel 1990 hanno osservato differenze tra il sonno normale ed sonno indotto da deprivazione evidenziando come nel sonno spontaneo incrementino di fatto le anomalie di tipo generalizzato mentre nel sonno in seguito a deprivazione vi sia un aumento delle scariche di tipo focale.

2) SAMPLING EFFECT

L'evidenza di una estrema fluttuazione delle caratteristiche EEG in funzione del tempo anche nello stesso individuo (Milligan et al 1982, Binnie 1982) ha messo in luce ciò che già a partire dal 1970 si sospettava, ovvero che esista un incremento della comparsa di anomalie epilettiformi in EEG successivi al primo esclusivamente per questioni statistiche.

Infatti considerando un campione di pazienti in cui il primo EEG risulta normale, un secondo EEG eseguito successivamente evidenzierà inevitabilmente un aumento della quota di anomalie esclusivamente per un fenomeno statistico di regressione verso la media; si tratta del così detto "Sampling effect".

Alcuni autori hanno pertanto cercato di analizzare se l'eventuale effetto facilitatorio della deprivazione di sonno nell'incrementare la comparsa di anomalie epilettiformi sul tracciato elettroencefalografico fosse, in parte dovuta anche al sampling effect. Ciò risulta particolarmente importante nello stabilire sia la specificità che la sensibilità di tale metodica.

Pratt ad esempio nel 1968 dimostrò come l'attivazione elettroencefalografica del 18% dei pazienti con EEG deprivato positivo (41% del campione) poteva essere attribuita al "sampling effect". Altri autori hanno cercato di confrontare la comparsa di anomalie EEG di tipo epilettiforme nei pazienti presi in esame confrontando il tracciato dopo deprivazione di sonno e un EEG basale ripetuto almeno due volte; così

Mattson nel 1965 ha evidenziato come nel secondo EEG basale comparivano anomalie epilettiformi in circa la stessa percentuale che nell'EEG dopo deprivazione di sonno. In tempi più recenti Roupakiotis et al (2000) ha osservato come in una popolazione di pazienti epilettici, l'SD-EEG risultava positivo nel 22,5% del campione mentre un secondo EEG basale evidenziava anomalie epilettiformi solo nel 9,6% dei casi ($p < 0.05$).

Tuttavia gli studi sopramenzionati risultano essere tutti di natura retrospettiva, esiste ad oggi un unico studio prospettico in cui l'autore (Leach et al., 2006) ha cercato di analizzare tale aspetto. Questi autori hanno analizzato i dati relativi a 85 pazienti con diagnosi di sospetta epilessia che avevano presentato almeno 2 crisi generalizzate tonico-cloniche. Tutti i pazienti venivano sottoposti a un EEG basale, un EEG dopo deprivazione di sonno ed un EEG in sonno indotto da ipno-inducenti in maniera random in modo da annullare l'eventuale sampling effect. Valutando i risultati ottenuti si evince che l'EEG dopo deprivazione di sonno mostra in maniera significativamente più alta ($p < 0.001$), rispetto alle altre due metodiche, la comparsa di anomalie epilettiformi. Gli stessi autori concludono che l'esecuzione di Sd-EEG in maniera routinaria per la corretta diagnosi di epilessia possa ridurre di almeno il 45% il numero di richieste per EEG basale in soggetti con sospetto di epilessia.

3) EFETTO DELLA SONNOLENZA

Altro aspetto particolarmente dibattuto è se sia la deprivazione di sonno di per se a produrre un aumento della comparsa di anomalie epilettiformi o se non sia piuttosto la sonnolenza risultate dalla deprivazione a condurre a questo effetto.

Alcuni autori (Janz 1962, Gastaut 1983, Niedermeyer 1984) avevano identificato nella sonnolenza risultante, il motivo di una maggiore attivazione dell'EEG nei pazienti deprivati di sonno. Mentre altri studi hanno confermato l'opposto ovvero che la deprivazione di sonno avesse un effetto attivante di per se. (Pratt et al., 1967; Degen et al., 1980; Tartara et al., 1980; So et al., 1994).

Infatti in questi lavori si evidenzia come le anomalie epilettiformi si manifestino già durante la veglia in seguito a deprivazione di sonno. Scollo-Lavizzari et al. nel 1974 avevano osservato come il tasso di attivazione dell'EEG indotto dal sonno dopo deprivazione fosse più alto di quello presente nel sonno fisiologico ed di quello presente in veglia dopo deprivazione. Al contrario altri autori (Geller et al., 1969; Veldhuizen et al., 1983; Paraita-Adraidos et al., 2001; Gilbert et al., 2004) hanno ipotizzato che la più alta incidenza di anomalie dipenda dall'incremento del tempo passato in sonno o nelle fasi di sonnolenza dopo deprivazione di sonno.

Gilbert et al. nel 2004 hanno osservato come, comparando un tracciato EEG basale un Sd-EEG e un tracciato ottenuto dopo una parziale deprivazione di sonno, non vi siano differenze di attivazione tra le varie metodiche e che l'unico effetto della deprivazione di sonno completa sia quello di incrementare la sonnolenza.

4) ALTRI FATTORI CONFONFONDENTI

Altra criticità evidenziata è relativa al fatto che il monitoraggio dopo deprivazione di sonno è più prolungato rispetto a ad un EEG Basale e ciò potrebbe comportare di per se un aumento della quota di anomalie. Alcuni autori (Margerison et al. 1967) hanno inoltre sottolineato come il fatto che l'EEG dopo deprivazione di sonno avvenga in genere dopo l'esecuzione da parte del paziente di uno o più EEG basali comporti una maggior familiarizzazione da parte dello stesso paziente con la metodica abbassando peraltro il livello di ansia e vigilanza e consentendo una maggior comparsa di eventuali anomalie epilettiformi.

Deprivazione di sonno e tipo di sindrome epilettica

Negli anni l'attenzione di alcuni autori si è focalizzata nel cercare di capire se potessero esistere delle differenze di attivazione del tracciato EEG in seguito a deprivazione di sonno in relazione ai diversi tipi di sindrome epilettica; questo al fine

di evidenziare particolari tipologie di pazienti in cui tale metodica potesse risultare più utile.

Janz nel 1962 evidenziò come l'effetto provocante della deprivazione di sonno si manifestava soprattutto in forme di epilessia di tipo generalizzato mentre altri autori avevano posto attenzione su pazienti con forme comiziali parziali complesse evidenziando un relativo piccolo incremento delle anomalie EEG dopo deprivazione di sonno (Gloor et al. 1958).

Alcuni studi riportano inoltre una più alta attivazione del tracciato dopo deprivazione di sonno in soggetti con diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica (Roth et al, 1986; Degen et al., 1987; Carpay et al., 1997) ed in particolare al risveglio in pz. con diagnosi di Grande Male o Assenze (Degen et al., 1987; Degen et al., 1991).

Pratt et al. Nel 1968 osservarono un attivazione dell'EEG nel 41% di pazienti con diagnosi di Grande Male, nel 47% di pazienti con crisi psicomotorie e nel 37% di pazienti con altre crisi focali.

Studi più recenti come ad esempio Badawy et al. nel 2006 hanno riportato una attivazione del tracciato nel 58% dei pazienti con epilessia generalizzata idiopatica e nel 36% di pazienti con epilessia focale.

Alcune tipologie di studio sono state invece condotte cercando di analizzare le correlazioni tra deprivazione di sonno e tipologia di crisi.

Degen et al. nel 1981 confrontarono l'effetto della deprivazione di sonno in pazienti affetti esclusivamente da crisi parziali complesse (CPC) ed in pazienti affetti da CPC ed altre forme di episodi critici (generalizzate tonico-cloniche, parziali semplici, assenze). Tali autori osservarono una maggiore attivazione nei pazienti con le sole CPC e nei pazienti con CPC associate a crisi generalizzate tonico-cloniche

Drake et al nel 1990 hanno raccolto dati relativi a 97 pazienti di cui 36 con crisi generalizzate e 57 con crisi parziali semplici o complesse. Tali pazienti sono stati sottoposti sia ad un normale EEG durante il sonno sia ad un EEG Deprivato. E'

risultato che i pazienti con crisi generalizzate avevano in complesso un numero maggiore di anomalie EEG rispetto a pazienti con crisi parziali in entrambe le metodiche utilizzate, con una prevalenza durante il sonno normale rispetto al deprivato; presentavano, inoltre, una maggiore probabilità di presentare crisi epilettiche in seguito a riduzione delle ore di sonno. I pazienti con crisi parziali invece presentavano un maggior numero di anomalie in seguito alla deprivazione di sonno e ridotta possibilità di presentare un evento critico rispetto a pazienti con crisi generalizzate.

Esistono tuttavia ancora pochi ed insufficienti studi in relazione a tale problematica anche per la difficoltà interpretativa dei diversi tipi di crisi e sindromi sia per le modificazioni che si sono avute nel corso degli anni sui sistemi classificativi dell'Epilessia (ILAE official classifications of seizures and syndromes -Commission, 1981; 1989).

Specificità dell'EEG dopo deprivazione di sonno

Solo pochi studi nel corso degli anni hanno cercato di valutare l'effettiva specificità della tecnica di deprivazione di sonno come metodica attivante le anomalie epilettiche. In uno studio di Mattson et al nel 1965 si osservò come la presenza di anomalie epilettiformi fosse effettivamente molto più bassa nell'EEG dopo deprivazione di sonno in pazienti affetti da altri disturbi neurologici rispetto a pazienti con diagnosi di epilessia. Tali osservazioni sono state poi confermate da un successivo studio di Scollo-Lavizzari nel 1975; questo autore ha evidenziato in fatti come non vi fosse presenza di anomalie epilettiche nell'SD-EEG dei controlli sani rispetto a quelli con diagnosi di epilessia. Tartara et. al. nel 1980 hanno realizzato uno studio in cui sono stati posti a confronto pazienti con diagnosi di epilessia e pazienti con altre patologie neurologiche suddivisi in due gruppi in base alla fascia di età (gruppo A 3-18 anni; gruppo B 19-68 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un

EEG basale ed ad un EEG dopo deprivazione di sonno. I dati evidenziano come, mentre nel gruppo A (bambini/adolescenti) si manifestava un certo grado di attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno anche in una piccola percentuale di pazienti non epilettici, ciò non avveniva in soggetti di età più avanzata in cui i pazienti non epilettici ma con altre patologie neurologiche presentavano un SD-EEG nella norma.

Successivamente Thomaides et al nel 1992, hanno evidenziato in una popolazione costituita da gruppi di pazienti con epilessia dovuta a trauma cranico, pazienti con trauma cranico ma senza manifestazioni comiziali, pazienti con diagnosi di epilessia dovuta ad altre cause e controlli sani, un aumento della comparsa di anomalie nell'EEG deprivato nei soggetti con trauma cranico sia con diagnosi di epilessia che privi di tale diagnosi e nei pazienti con epilessia dovuta ad altre cause; nessun aumento invece delle anomalie epilettiformi è stato riscontrato nel gruppo di soggetti sani.

Anomalie epilettiformi e ritmo circadiano

Alcuni studi hanno messo in relazione la comparsa di anomalie epilettiche, tipo di crisi e stadio di sonno coinvolto. Ad esempio Billiard nel 1981 ha evidenziato come le crisi generalizzate e le relative anomalie intercritiche siano maggiormente presenti durante il sonno spontaneo ed in particolare durante la fase NREM (“non-rapid eye movement”) mentre le anomalie focali siano più evidenti durante il sonno dopo deprivazione e nelle fasi REM (“Rapid eye movement”).

Numerose sono le evidenze relative alla diversa incidenza delle anomalie epilettiformi in relazione alle varie fasi di veglianza e sonno durante le 24 ore.

Degen nel 1987 ha dimostrato che le anomalie epilettiformi sembrano manifestarsi in genere nelle fasi precoci del sonno NREM nei pz senza deprivazione di sonno,

mentre sembrano comparire negli stadi di sonno più profondo nei pazienti deprivati. Shouse nel 1996 ha evidenziato come le scariche epilettiche si propaghino più facilmente durante le fasi di sonno NREM rispetto allo stadio REM poiché probabilmente il pattern di scariche cellulari asincrone e l'atonia lo rende resistente alla diffusione delle scariche epilettiche; in particolare secondo alcuni studi con elettrodi di profondità condotti da Montplaisir (1987) lo stadio REM bloccherebbe la diffusione delle scariche epilettiche al di fuori del focus epilettogeno.

Il ruolo attivatorio invece degli stadi NREM è stato attribuito ad un aumento della sincronizzazione neuronale nell'ambito di una massiva attivazione delle vie talamo-corticali e dei neuroni del nucleo reticolare del talamo (Steriade et al.; 1993). Tali evidenze sembrano spiegare anche come, alcuni passaggi, ad esempio, dalla veglia ai primi stadi del sonno NREM o dagli stadi più profondi del sonno NREM allo stadio REM, siano maggiormente sottoposti ad un incremento delle anomalie epilettiformi in particolare nei soggetti con epilessia generalizzata idiopatica (Halasz et al., 2002).

Gli studi di Terzano nel '91 inoltre hanno evidenziato delle relazioni tra comparsa di anomalie epilettiformi e macrostruttura del sonno. Vengono infatti evidenziate due distinte fasi: Fase A caratterizzata da onde di grande ampiezza indice di sincronismo neuronale e una Fase B caratterizzata da rapide onde di bassa ampiezza espressione di desincronizzazione neuronale. Tali fasi si susseguono durante i vari stadi del sonno in un pattern ciclico alternato definito appunto CAP così durante il sonno avremo periodi di maggior stabilità "Non-CAP" e periodi di grande instabilità appunto i CAP. Terzano nei suoi studi ha evidenziato come le anomalie epilettiformi generalizzate si manifestino soprattutto nelle fasi CAP del sonno ed in particolare negli stadi A, le fasi B invece avrebbero un ruolo protettivo nei confronti di queste anomalie.

Parrino et al nel 1993 hanno riportato come la quota di CAP fosse maggiore nel sonno mattutino dopo deprivazione di sonno ciò dovuto probabilmente al risultato di due opposte tendenze: da una parte la forte pressione di sonno dovuta a meccanismi omeostatici, dall'altra alla propensione alla veglia dovuta a fenomeni circadiani; ciò

determinerebbe una maggiore instabilità del sonno ottenuto e di conseguenza una maggiore comparsa di anomalie epilettiformi.

Pochi sono invece gli studi su deprivazioni selettive di alcune fasi del sonno, questi comunque sembrano evidenziare che una deprivazione di sonno NREM facilita l'insorgenza di anomalie epilettiformi focali (senza avere effetto sulle scariche generalizzate), mentre una deprivazione selettiva di sonno REM abbia effetto su entrambi i tipi di anomalie (focali o generalizzate).

SD-EEG e Neuroimaging

Non ancora molti studi fino ad oggi sono riusciti ad analizzare correlazioni tra le caratteristiche del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno e la presenza o meno di lesioni presenti alle neuroimaging (TC Cranio, RM Encefalo).

Spesso poi, anche negli studi dove la componente morfologica è stata presa in considerazione, (Molaie et al., 1988; Thomaidis et al., 1992, King et al., 1998; Halász et al., 2002; Dellabadia et al., 2002; Badawy et al., 2006; Manganotti et al., 2006) le correlazioni sono piuttosto generiche ed in generale è piuttosto frequente che il numero di pazienti arruolati sia eccessivamente basso, tale da non consentire il confronto tra caratteristiche diverse come natura, dimensioni e localizzazione delle eventuali lesioni riscontrate con tecniche TC o RM.

In uno studio condotto da King et al. nel 1998 sono stati ad un EEG dopo deprivazione di sonno 300 pazienti con diagnosi sospetta di epilessia e con un primo EEG basale negativo, è stata inoltre valutata l'eventuale presenza di lesioni encefaliche in studi RM. Dai loro risultati però non emerge nessuna significativa correlazione tra la presenza di anomalie focali all'SD-EEG e lesioni alla RM Encefalo.

Confrontabilità tra i vari studi

Ancora oggi però, sebbene tale metodica sia stata ampiamente utilizzata per incrementare la sensibilità dell'EEG nel favorire la comparsa delle scariche epilettiche intercritiche, manca unanimità nel riconoscimento di una sua effettiva efficacia e molti sono ancora gli interrogativi riguardo a questa metodica. Non è peraltro un caso che, ancora nel 2002, Glick abbia pubblicato uno studio atto a valutare il livello di conoscenza e di omogeneità di attuazione della deprivazione di sonno in gruppi distinti tra medici di medicina generale, neurologi e neurologi esperti epilettologi. Lo studio ha sorprendentemente dimostrato come, non solo i medici di medicina generale, ma anche i neurologi non abbiano ancora le idee chiare sull'utilizzo della deprivazione del sonno nella diagnosi di epilessia. In generale, infatti, tutte le categorie di medici presi in considerazione nello studio tendevano a non utilizzare o a rimandare l'utilizzo della metodica di deprivazione perché ritenuta eccessivamente invasiva per il paziente e scarsamente informativa.

Una possibile spiegazione di tale fenomeno può essere trovata nel fatto che tuttora mancano adeguate linee guida internazionali relative ai parametri tecnici della deprivazione di sonno e distanza di più di cinquanta anni dalla sua introduzione, essa risulta ancora una metodica non standardizzata.

Inoltre, nonostante la presenza in letteratura di un consistente numero di lavori relativa a questa metodica, scarsa è la confrontabilità tra di essi. Ciò è dovuto a causa di alcuni fattori, in particolare:

- 1) Estrema variabilità delle tecniche utilizzate per quanto riguarda l'ottenimento della deprivazione di sonno
- 2) Variabilità delle metodiche di registrazione
- 3) Variabilità dei campioni presi in considerazione
- 4) Variabilità dei parametri analizzati

Infatti ad esempio il parametro della durata della deprivazione di sonno è un fattore cruciale e varia significativamente da studio a studio; in molti studi, sia eseguiti su

adulti che su bambini, gli autori inducono almeno una deprivazione di 24 h di sonno. E' anche vero però che negli studi condotti su bambini o adolescenti molti autori preferiscono indurre una deprivazione di sonno età-correlata, o meglio il periodo di deprivazione di sonno aumenta approssimativamente da 1 h in soggetti da 1 a 18 mesi (Liamsuwam, 2000) a più di 7 ore in bambini di età superiore agli 11 anni (Gilbert, 2004, DeRoos, et al., 2009, Roth et al., 1986).

Anche il protocollo a cui i pazienti sono sottoposti nei vari studi può variare, infatti in alcuni viene analizzato solo l'SD-EEG, confrontato con un EEG basale; in altri viene utilizzato anche un tracciato di sonno spontaneo (Drake 1990, Halasz, 2002). In altri ancora viene analizzato per confronto anche un tracciato di sonno indotto da farmaci, come promazina (Degen et al., 1981; Degen et al., 1983; Degen et al., 1987; Degen et al., 1991), benzodiazepine (Leach et al., 2006), barbiturici (Rowan et al., 1982; Veldhuizen et al., 1983), e idratazione (assunzione di 1500 ml di the in 30 minuti) (Schwarz et al., 1978).

L'assunzione o meno di farmaci antiepilettici (AEDs) da parte dei pazienti, è altresì un parametro molto importante. Ad esempio in alcuni studi viene praticata una riduzione o graduale interruzione dell'assunzione di AEDs durante il periodo di osservazione (Geller et al., 1969; Gastaut et al., 1991; Malow et al., 2002; Klein et al., 2003), solo in pochi lavori vengono considerati pazienti naïve (Peraita-Adraidos et al., 2001; Leach et al., 2006, Badawy et al., 2006).

Infine altro importante fattore di confondimento nella comparazione di vari studi clinici deriva anche dalla differente esplicazione delle anomalie ricercate nei tracciati EEG. In generale è accertato che per attivazione del tracciato EEG ci si riferisca alla comparsa di scariche epilettiche intercritiche (IIA) ovvero Punte, Onde aguzze, complessi punta-onda; in alcuni casi però alcuni autori considerano come anomalie epilettiformi anche le onde lente (Deisenhammer et al., 1984); ed in un numero sorprendentemente alto di lavori il tipo di anomalia EEG non viene specificata (Roby et al., 1978; Rowan et al., 1982; Degen et al., 1986; Degen et al., 1987; Molaie et al.,

1988; Clemens et al., 1989; Drake et al., 1990; Degen et al., 1991; Gastaut et al., 1991; Liamsuwan et al., 2000; Malow et al., 2002; Dellabadia et al., 2002; Klein et al., 2003; Gilbert et al., 2004; Leach et al., 2006; Manganotti et al., 2006)

MATERIALI E METODI

Pazienti:

Abbiamo analizzato dati relativi a tutti i pazienti (n=719) che si sono sottoposti ad un EEG dopo deprivazione di sonno nel periodo 2003-2008, afferenti al Centro del Sonno del dipartimento di Neuroscienze dell'ospedale S. Chiara di Pisa. Tra di essi sono stati scelti pazienti che si sono sottoposti all'esame per un sospetto di epilessia, inviati dal centro di riferimento regionale per la diagnosi e la cura dell'Epilessia dell'Ospedale S.Chiera di Pisa. Ciò è stato possibile poiché, a partire dal 2002, è stato utilizzato un protocollo diagnostico secondo il quale tutti i pazienti con diagnosi sospetta di epilessia venivano sottoposti ad un EEG dopo deprivazione di sonno. Venivano esclusi solo quei pazienti con sospetta diagnosi di epilessia mioclonica giovanile nei quali sia la storia clinica che l'EEG basale, sono di per sé spesso sufficienti alla diagnosi e nei quali è anche nota la maggiore pericolosità della deprivazione di sonno nello slatentizzare episodi critici.

Alcuni requisiti sono stati fondamentali nell'arruolamento dei pazienti, i quali dovevano presentare: 1) Almeno un EEG basale eseguito nello centro del Sonno dell'Ospedale S. Chiara di Pisa, privo di anomalie specifiche per epilessia 2) Almeno un esame di neuroimaging in particolare RM Encefalo;3) Follow-up di almeno un anno 4) Diagnosi finale di epilessia o di altra patologia effettuata dal team del centro di riferimento per la diagnosi e la cura dell'epilessia dell'ospedale S. Chiara di Pisa

Metodologia EEG e RM encefalo:

Tutti i pazienti sono stati sottoposti al medesimo protocollo per la registrazione dell'Sd-EEG ed in particolare sono stati istruiti la sera prima dell'esame a coricarsi

all'orario abituale e a svegliarsi intorno alle 2:00 della notte rimanendo poi svegli, evitando l'assunzione di sostanze psicostimolanti come la caffeina. La registrazione EEG è stata effettuata la mattina successiva dalle ore 8:00 alle ore 10:30 ed è stata eseguita secondo il metodo internazionale 10/20 con il posizionamento di 19 elettrodi sullo scalpo del paziente associato ad alcuni canali poligrafici quali ECG, elettro-oculogramma e elettromiografia di superficie. L'EEG viene registrato in una stanza apposita in completa quiete ed in ambiente buio, questo per consentire l'addormentamento del paziente e poter così registrare il sonno analizzandone i vari stadi.

La stessa metodologia vale anche per la registrazione dell' EEG basale. La durata è di almeno venti minuti durante la quale si registrano anche almeno tre minuti di Iperpnea e di Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI) a 5, 10, 15, 20, 25, 20, 15, 10 e 5Hz della durata di almeno 10' ciascuno.

Le anomalie epilettiche interictali (Interictal Alterations-IIA) sono state classificate come punta, punta-onda (superiore o minore a 3 Hz) e onda aguzza e ne è, inoltre, stata definita la distribuzione nelle varie fasi di veglia o di sonno. L'attività EEG lenta durante le condizioni basali o l'iperpnea è stata invece valutata come anomalia EEG aspecifica.

La maggior parte dei pazienti si è inoltre sottoposta a RM Encefalo realizzata con campo magnetico a 1,5 Tesla con acquisizione mediante sequenze T1-, T2-, Flair, Gradient-Echo, e diffusione.

Analisi Statistica dei Dati:

Per ciascun paziente sono stati analizzate il tipo, la localizzazione, la distribuzione, temporale delle anomalie elettriche presenti sia nell'EEG basale che nell' SD-EEG, è stato inoltre valutato il tipo e la localizzazione di eventuali lesioni evidenti all'RM Encefalo. I dati sono stati analizzati con il Test statistico CHI-Quadro e dove appropriato il Test esatto di Fisher.

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti:

Dei 719 pazienti che si sono sottoposti a SD-EEG tra il 2003 e il 2008 abbiamo analizzato i dati relativi a 211 pazienti, i rimanenti sono stati scartati per la mancanza di uno o più requisiti prima menzionati come la mancanza di un adeguato Follow up, la presenza già di anomalie epilettiche specifiche nell'EEG basale, la mancanza di dati di neuroimaging, la mancanza di un EEG basale eseguito nel nostro centro.

L'età media dei pazienti valutati è 39,9 anni. Alla fine del follow up 131 pazienti hanno avuto diagnosi di epilessia, 79 altra diagnosi. Tra i pazienti con diagnosi di epilessia 58 presentavano un'epilessia focale sintomatica (44,3%), 56 (42,7%) un'epilessia focale probabilmente sintomatica, 17 (12,9%) epilessia generalizzata. (Tab. 1)

Tra i pazienti con epilessia focale sintomatica le cause più frequenti valutate mediante RM Encefalo sono state le alterazioni vascolari (48%) seguite da quelle malformative (21%), mentre la sclerosi ippocampale nell'ambito di un'epilessia del lobo temporale è stata riscontrata nel 17% dei pazienti, solo un 4% presentava alterazioni post-traumatiche. Nel restante 10% dei pazienti con lesioni focali non è stato possibile definirne la natura specifica considerando anche la presenza di dati anamnestici lacunosi. (Fig. 1)

61 pazienti (46,6%) presentavano anche un secondo EEG basale che è stato ri-analizzato nel 2009 da un team di membri del centro del Sonno e del centro per la diagnosi e la cura dell'epilessia senza che fossero noti i dati del relativo SD-EEG in modo che l'analisi non fosse inquinata e i dati relativi a questi EEG basali sono stati valutati nelle considerazioni finali.

Solo pochissimi pazienti (n=7), infine, assumevano farmaci antiepilettici al momento dell'esecuzione dell'EEG basale del Sd-EEG.

Sensibilità dell'SD-EEG nei pazienti con diagnosi di epilessia:

Analizzando l'SD-EEG di tutti i pazienti con diagnosi di Epilessia e che, per come è stato costruito questo studio, presentavano un primo EEG basale negativo abbiamo osservato che in 54 pz (41,2%) si manifestano anomalie epilettiche specifiche, mentre in 71 pz (54,2%) il tracciato rimane privo di anomalie; infine in 6 pz (4,6%) si sono evidenziate anomalie lente di tipo aspecifico.

Analizzando i dati dell' SD-EEG differenziando tra i diversi tipi di sindrome questi sono i risultati (Fig 2):

Epilessia Focale : Si tratta di 114 pazienti, nei quali, analizzando l'SD-EEG, emerge che esso è normale in 64 pazienti (56,1%), con anomalie lente in 6 pz (5,3%) e con anomalie specifiche in 44 pz (38,6%)

Epilessia Focale Sintomatica:

Tra i 58 pazienti analizzati sono state osservate anomalie specifiche nel 39,6% dei casi (n=23), mentre il tracciato si manteneva normale nel 53,4% (n=31)

Epilessia Focale Probabilmente Sintomatica:

Si tratta di 56 pazienti in cui l'SD-EEG ha rivelato nel 37,5% dei casi (n=21) anomalie specifiche nel 3,5% dei casi (n=2) anomalie lente aspecifiche e nel rimanente 59% dei casi (n=33) assenza di anomalie.

Epilessia Generalizzata:

Nel nostro studio abbiamo analizzato dati relativi a 17 pazienti con diagnosi di epilessia generalizzata. I dati relativi all'EEG deprivato sono i seguenti: 7 pz (42,8 %) presentano assenza di anomalie e 10 (57,2%) presentano anomalie specifiche.

Tipologia di alterazioni specifiche nell'Sd-EEG

Considerando tutti i pazienti con diagnosi di epilessia abbiamo già evidenziato come nel 41,2% dei pazienti l'SD-EEG abbia rivelato anomalie epilettiformi specifiche. In particolar modo poi, andando ad analizzare le varie tipologie di anomalie, abbiamo riscontrato 22 casi (36,7%) in cui queste si presentavano come onde aguzze, 27 casi (45,0%) caratterizzati da anomalie a tipo punta-onda ed 5 casi (8,3%) con anomalie a tipo punta focale.

Analizzando tali caratteristiche secondo le varie sindromi epilettiche questi sono i risultati (Fig. 3):

Epilessia Focale: Abbiamo già visto come le anomalie specifiche si presentino in 44 pazienti in particolare osserviamo 21 pz con anomalie a tipo onda aguzza (47,8%), 18 pz (41,0%) con anomalie a tipo punta-onda e 5 (11,2%) anomalie a tipo punta.

Epilessia Generalizzata: tra i 10 pz con anomalie specifiche queste si presentano nella maggior parte dei casi (90%; n=9) come punta-onda, nel restante 10% dei casi (n=1) si osservano anomalie a tipo onda aguzza

Epilessia Focale Sintomatica: Tra i 23 pazienti che mostrano anomalie specifiche osserviamo onde aguzze nel 52,2% dei casi (n=12), anomalie a tipo punta-onda nel 39,1% (n=9) dei casi e punte focali nel rimanente 6,7% dei casi (n=2).

Epilessia Focale Probabilmente Sintomatica: Tra i 21 pazienti con SD-EEG presentante anomalie epilettiformi specifiche, osserviamo nel 47,6% dei casi (n=10) anomalie a tipo onda aguzza; nel 42,8% dei casi (n=9) anomalie a tipo punta-onda ed nel 9,5% dei casi (n=2) punte focali

L'analisi delle diverse tipologie di anomalie riscontrate all'SD-EEG, considerando le diverse tipologie di sindrome epilettica, ci permette di osservare una differenza statisticamente significativa ($p=0.019$) tra epilessia generalizzata ed epilessia focale; in particolar modo con il riscontro di una più alta percentuale di anomalie a tipo punta-onda nel primo tipo di sindrome rispetto al secondo in cui invece non vi sono significative differenze di distribuzione tra anomalie a tipo punta-onda e onde aguzze.

Tali differenze non si sono invece riscontrate analizzando i due sottogruppi di epilessia focale ovvero epilessia sintomatica o probabilmente sintomatica ($p=0.95$).

Sensibilità della ripetizione di un secondo EEG

basale:

Come sopra riportato, 61 pazienti, tra quelli con diagnosi di epilessia, durante il follow-up sono stati sottoposti anche ad un secondo EEG basale che ha mostrato in 37 pz (60.6%) assenza di anomalie, in 14 pz (23,0%) presenza di anomalie lente aspecifiche, in 10 pz (16,4%) anomalie specifiche in particolare in 6 casi (60%) si trattava di onde aguzze ed in 4 casi (40%) di anomalie a tipo punta-onda. Considerando separatamente i pazienti con epilessia focale e quelli con epilessia generalizzata abbiamo osservato nei primi un'incidenza di anomalie specifiche nel 9,1% dei casi ($n=5$); nei secondi invece una percentuale del 50% di cui un paziente con anomalie a tipo onda aguzza e nei rimanenti casi anomalie a tipo punta-onda. Considerando poi i pazienti con diagnosi di epilessia focale sintomatica si sono osservate anomalie specifiche in 4 pazienti di cui tre con anomalie a tipo onda aguzza e uno con anomalie a tipo punta onda; in pazienti con diagnosi di epilessia probabilmente sintomatica invece, le anomalie specifiche erano tutte rappresentate da onde aguzze

Secondo questi dati pertanto l'aumento della presenza di anomalie epilettiformi specifiche nell'ambito dell'Sd-EG è significativamente più alto rispetto ad un secondo EEG basale considerando sia i dati relativi a pazienti con epilessia Focale in toto ($p<0.001$) sia le sottocategorie (epilessia focale sintomatica $p<0.001$; epilessia probabilmente sintomatica $p=0.001$). Differentemente tale differenza non si è osservata nelle forme di epilessia Generalizzata ($p=0.56$). (Fig. 4)

Specificità dell'SD-EEG in epilessia:

Per valutare la specificità del nostro protocollo SD-EEG abbiamo registrato l'incidenza delle anomalie specifiche nei pazienti che hanno poi ottenuto una diagnosi diversa dall'epilessia durante il follow-up ovvero 79 pz. In questi l'SD-EEG risulta normale nell'87.3% dei casi, mostra anomalie lente nel 3,8% dei casi e onde aguzze nei rimanenti 7 pazienti (8.9%).(Fig. 5)

Effetti del tipo di sindrome Epilettica sulla sensibilità e specificità dell'SD-EEG:

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per la presenza di anomalie epilettiformi specifiche tra i tre principali sottogruppi di pazienti con diagnosi di epilessia focale sintomatica ed in particolar modo pazienti con anomalie vascolari, con anomalie malformative e sclerosi ippocampale ($p=0.27$)

Distribuzione delle anomalie specifiche durante le fasi sonno/veglia:

Tutti i pazienti, tranne tre affetti da epilessia focale probabilmente sintomatica, hanno raggiunto durante l'SD-EEG almeno una fase di sonno. In particolare 20 pazienti (15,3%) hanno raggiunto lo stadio II, 43 pazienti (32,8%) hanno raggiunto gli stadi più profondi del sonno NREM, 28 (21.3%) hanno completato un intero ciclo NREM/REM. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella distribuzione delle fasi del sonno tra i diversi sottotipi di sindrome epilettica e nemmeno tra pazienti epilettici e non epilettici.

Se consideriamo la distribuzione delle anomalie epilettiche specifiche nelle varie categorie di sindrome epilettica questi sono i risultati:

Nelle forma di Epilessia generalizzata, le anomalie epilettiche specifiche si manifestano nel 90% dei casi in sonno (9/10). Anche nell'epilessia focale tali anomalie sono maggiormente presenti in sonno anche se in misura minore (72%) ed un dato simile (70.2%) si riscontra nell'epilessia focale probabilmente sintomatica e nell'epilessia focale sintomatica (66,7%). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra la comparsa di anomalie epilettiche in sonno o in veglia e nemmeno nelle varie fasi di sonno. (Fig. 6)

DISCUSSIONE

Nella nostra popolazione in studio, costituita da pazienti afferenti al Centro per la cura e la Diagnosi dell'Epilessia dell'Ospedale S. Chiara di Pisa per i quali vi era un sospetto diagnostico di epilessia ma un primo EEG basale negativo per la presenza di anomalie epilettiformi specifiche, abbiamo avuto una attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno nel 41,2 % dei pazienti. Tale dato è in accordo con precedenti studi in letteratura nei quali la percentuale della comparsa di anomalie epilettiformi nell'SD-EEG in pazienti con un primo EEG basale negativo varia dal 33% (Roby et al. 1978) al 63% (Degen 1980).

La percentuale di attivazione risulta nel nostro studio sostanzialmente più alta nei pazienti che hanno avuto una diagnosi di epilessia Generalizzata (57,2%) rispetto a quelli con diagnosi di epilessia Focale (38,6%), senza sostanziali differenze tra epilessia focale sintomatica (39,6%) ed epilessia focale probabilmente sintomatica (37,5%). Questi dati sembrano essere in accordo con recenti studi eseguiti da Badawy e et al. i quali nel 2006 hanno riportato una attivazione del tracciato nel 58% dei pazienti con epilessia generalizzata idiopatica e nel 36% di pazienti con epilessia focale, si trattava in questo caso di una popolazione, almeno per quanto concerne i pazienti con epilessia focale (n=15), molto più ristretta rispetto a quella da noi valutata (n= 114), mentre in relazione alla popolazione di pazienti con epilessia generalizzata i due studi sono simili per pazienti arruolati. In un recentissimo studio realizzato da Shahar et al (2009) in una popolazione di bambini tali percentuali sono invertite. Infatti questi autori hanno riscontrato un'attivazione del 46,6 % di tracciati dopo deprivazione di sonno in pazienti con diagnosi di epilessia generalizzata e nel 53,4% in pazienti con epilessia focale.

La stessa predominanza di attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno in soggetti con epilessia generalizzata era già stata confermata da una serie di studi in particolare Roth et al, (1986); Degen et al., (1987); Carpay et al. (1997).

Un importante studio di Mattson et al. realizzato nel 1969 aveva preso in esame una popolazione piuttosto ampia di soggetti epilettici (n=89) con EEG basale normale, 34 pazienti epilettici con EEG basale con anomalie epilettiformi e 30 controlli rappresentati da pazienti con altre patologie neurologiche. Tale autore realizzò inoltre una sottoclassificazione sindromica in relazione al tipo di crisi che questi pazienti presentavano (tutto ciò con i limiti relativi alla classificazione vigente nell'anno 1969, ben precedente a quella attualmente accettata fornita dall'ILAE prima nel 1981 e successivamente nel 1989). Mattson riscontrò una attivazione dell'EEG dopo deprivazione di sonno nel 34% dei pazienti con diagnosi di epilessia con un primo EEG basale negativo e nel 56% dei pazienti presentati un EEG basale alterato. In particolare poi si aveva una attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno nel 32% di pazienti con crisi a tipo "Grande Male" e nel 40% dei pazienti con crisi psicomotorie, la totalità dei pazienti con crisi miocloniche o con assenze presentava attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno.

I nostri dati sono inoltre in accordo con un precedente studio di Drake realizzato nel 1990 in cui si aveva una attivazione del tracciato EEG dopo deprivazione di sonno nel 39% dei pazienti con epilessia focale e nel 50% dei pazienti con epilessia generalizzata.

Ancora, per quanto riguarda le correlazioni tra l'attivazione dell'EEG dopo deprivazione di sonno e tipologia di crisi, Pratt et al. nel 1969 avevano trovato una percentuale di attivazione dell'EEG nel 41% di pazienti con diagnosi di crisi a tipo "Grande Male", nel 47% di pazienti con crisi psicomotorie e nel 37% di pazienti con altri tipi di crisi focali.

Ripetizione dell'EEG basale VS SD-EEG

Nel nostro studio 61 pazienti nel corso del follow-up si erano sottoposti ad un secondo EEG Basale la cui percentuale di attivazione 16,4% è risultata più bassa con una significatività statistica elevata ($p < 0.001$) rispetto alla percentuale di attivazione dell'SD-EEG. Ed in particolare questa differenza statistica risulta mantenersi per pazienti con epilessia focale ma non per quelli con epilessia generalizzata. Dal nostro studio emerge pertanto che verosimilmente l'attivazione dipende dalla deprivazione di sonno di per se piuttosto che dal risultato del "sampling effect". Tali dati sono in accordo con ciò che già anche Roupakiotis et al (2000) avevano osservato, ovvero che in una popolazione di pazienti epilettici, l'SD-EEG risultava positivo nel 22,5% del campione mentre un secondo EEG basale evidenziava anomalie epilettiformi solo nel 9,6% dei casi ($p < 0.05$). In maniera ancora più stringente il dato è confermato da Geller nel 1969 nel cui studio nessuno dei pazienti che presentavano anomalie nel SD-EEG presentava un'attivazione del secondo EEG basale eseguito. Mentre in uno studio Pratt e colleghi (1968) attribuivano il 18% della comparsa di anomalie all' SD-EEG esclusivamente a fattori statistici dovuti alla ripetizione del tracciato indipendentemente dalla deprivazione di sonno.

Specificità dell'EEG dopo deprivazione di sonno

Nel nostro studio abbiamo rilevato come la specificità dell'SD-EEG sia molto alta; infatti tra i 79 pazienti del nostro campione che presentavano diagnosi diversa da epilessia solo l'8,9% mostrava anomalie di tipo epilettiforme nell'EEG dopo deprivazione di sonno. Questo dato conferma studi precedenti come ad esempio un lavoro di Mattson del 1969 in cui tra i 30 pazienti di controllo affetti da patologie neurologiche diverse da epilessia nessuno presentava anomalie di tipo epilettiforme nel tracciato EEG dopo deprivazione di sonno. Stesso dato riscontrato in uno studio di Scollo-Lavizzari et al. nel 1971. Viceversa una certa percentuale di attivazione è

stata riscontrata anche nell'EEG dopo deprivazione di sonno in soggetti con patologie neurologiche diverse da epilessia in uno studio di Tartara et al. nel 1980. In questo lavoro a differenza del nostro studio, in cui abbiamo analizzato solo pazienti adulti, venivano valutati anche bambini ed adolescenti ed è proprio in questa fascia che la percentuale di attivazione risulta più alta verosimilmente a causa di una diversa sensibilità alla deprivazione di sonno in relazione alla fascia di età considerata.

Correlazioni Elettromorfologiche

Tutti i pazienti arruolati nel nostro studio presentavano almeno un'indagine di neuroimaging ed in particolar modo un RM encefalo. Tra i pazienti con epilessia focale in cui è stato possibile riscontrare una lesione specifica encefalica in grado di spiegare la comparsa di crisi non si sono però dimostrate differenze statisticamente significative tra la comparsa di anomalie epilettiformi dopo deprivazione di sonno e tipologia o sede delle lesioni. Ciò in accordo con un precedente studio di King et al. del 1998 dove in un campione di 300 pazienti con sospetta epilessia di cui erano disponibili neuroimaging, non è stata trovata correlazione tra tipo di lesione e presenza/assenza di anomalie epilettiformi.

Nessuna correlazione è stata inoltre riscontrata in uno studio condotto da Molaie et al. nel 1988, in cui gli autori avevano considerato la distribuzione e la quantità di anomalie epilettiformi dopo deprivazione di sonno relativamente ad 8 pazienti con crisi parziali complesse di cui era disponibile un esame TC Cranio. Si trattava però in questo caso di un campione molto ridotto in cui è praticamente impossibile qualsiasi estrapolazione statistica.

Thomaides et al. nel 1992 riportarono che in solo il 22,7% di pazienti con epilessia posttraumatica e l'11,1% di pazienti epilettici senza una storia di trauma cranico presentavano lesioni alla TC ma negatività dell'EEG dopo deprivazione di sonno.

Altri autori (DellaBadia et al. 2001) hanno invece confrontato il valore predittivo dell'EEG dopo deprivazione di sonno e tecniche quali RM Encefalo e PET per la chirurgia dell'epilessia affidando un valore del 66% circa sia all'RM Encefalo che all'SD-EEG nella localizzazione delle lesioni encefaliche e una percentuale dell'80% alla PET. Una analisi però relativa ai costi-benefici ha decretato la superiorità dell'associazione delle due metodiche sopradescritte rispetto che alla sola PET (assai più costosa in termini economici).

Mancano tuttavia in letteratura dati relativi a campioni numericamente più ampi che siano in grado di fornire informazioni statisticamente significative e più facilmente confrontabili.

Distribuzione circadiana delle anomalie epilettiformi

Dal nostro studio emerge una chiara prevalenza della distribuzione delle anomalie nel tracciato EEG dopo deprivazione durante il sonno rispetto che nella veglia e ciò risulta maggiormente vero per quanto riguarda i pazienti con diagnosi di epilessia Generalizzata (90% delle anomalie si manifesta durante il sonno) rispetto a pazienti con epilessia Focale (72%). Questi valori sono in accordo con quanto riscontrato in letteratura; in particolare è stato osservato come la maggior quota di attivazione si presenti in quelle fasi in cui si ha il cambiamento tra diversi stadi di vigilanza; probabilmente a causa dell'aumento dell'eccitabilità neuronale (Scollo-Lavizzari et al, 1977). In molti studi inoltre è dimostrato come le scariche epilettiformi si presentino con frequenza maggiore durante il sonno (El-Ad et al 1994; Carpay et al. 1997, Roupakiotis et al , 2000, Shahar et al. , 2009) ed in particolare durante i primi stadi del sonno (Schawartz et al., 1978; Degen et al., 1981; Veldhuizen et al., 1983; Degen et al., 1986; Degen et al., 1987; Degen et al., 1991; Fountain et al., 1999; Pereita-Adraidos et al., 2001; Klein et al., 2003). Molaie et al. nel 1988 hanno osservato un aumento significativo ($p < 0.05$) delle scariche epilettiche durante le fasi I

e II NREM, in particolare durante lo stadio II. Mentre nel nostro studio in accordo anche con i dati di Degen et al del 1980 non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative nella distribuzione delle anomalie epilettiformi nelle diverse fasi del sonno. Solo pochi studi hanno dimostrato la presenza di scariche focali di natura epilettiforme negli stadi profondi del sonno NREM (Roth et al., 1986) o in quello REM (Drake et al., 1990).

Alcuni studi riportano poi un aumento delle anomalie durante il risveglio dopo deprivazione di sonno (Kubicki et al., 1991), mentre altri una loro diminuzione (Molaie et al. 1988).

Nel loro lavoro Dhanuka et al. 2001 hanno ottenuto un significativo incremento delle scariche epilettiformi durante la fase di transizione tra lo stadio I/II NREM e gli stadi più profondi ($p < 0.01$). Halasz et al. nel 2002 hanno invece riscontrato che in pazienti con diagnosi di epilessia generalizzata idiopatica la percentuale di comparsa di anomalie era sostanzialmente più alta durante le fasi I e II NREM rispetto che a fasi di risveglio o al sonno REM, questi autori concludono affermando che la deprivazione di sonno potrebbe aumentare le fasi di fluttuazione tra i vari stadi di vigilanza e che ciò potrebbe in qualche modo favorire la comparsa di anomalie epilettiformi, Halasz et al nel 2002 infatti confermano che la percentuale di anomalie è più alta proprio durante le fasi macrostrutturali del sonno in cui l'instabilità è maggiore ovvero le fasi CAP.

CONCLUSIONI

Nel nostro studio abbiamo sottoposto il protocollo SD-EEG in una popolazione di pazienti, valutati presso il nostro centro per sospette crisi epilettiche, e per i quali era disponibile, un'anamnesi dettagliata, dati di neuroimaging ed un primo EEG basale normale. In questa popolazione omogenea abbiamo dimostrato che:

1. SD-EEG dimostra un'alta sensibilità nella diagnosi di epilessia
2. La potenza diagnostica dell'EEG dopo deprivazione di sonno è simile tra epilessia focale e generalizzata e non ci sono differenze statisticamente significative tra differenti sottogruppi dell'epilessia focale
3. Il tipo di anomalie epilettiche specifiche evidenziate nell'SD-EEG sono statisticamente differenti nei pazienti con epilessia generalizzata rispetto a quella focale
4. La capacità dell'SD-EEG nell'evidenziare anomalie epilettiformi è significativamente più alta rispetto ad un secondo EEG basale nei pazienti con diagnosi di epilessia focale
5. Sd-EEG è altamente specifico per la diagnosi di epilessia
6. Non sono state evidenziate correlazioni clinico morfologiche tra anomalie epilettiformi evidenziate nell'SD-EEG e eventuali localizzazioni lesionali alle neuroimaging.

Dal nostro studio la metodica di deprivazione di sonno risulta quindi estremamente utile nel percorso diagnostico dell'epilessia, è evidente però che analisi future più approfondite e con campioni numericamente più consistenti potrebbero meglio definire quali campi di applicazione tale metodica potrebbe meglio ricoprire.

BIBLIOGRAFIA

Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA., 2006. *Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects.* Neurology. 26;67(6):1018-22.

Beck U, Wenzel D, Sauer M, 1977. *Selective deprivation of sleep in pycnoleptic children. Effects of deprivation of slow-wave and REM sleep on the frequency and duration of petit mal attacks.* Arch Psychiatr Nervenkr. 23;223(2):107-15.

Berticeroni G, 1967. *Clinical and EEG effects of sleep deprivation in epileptics.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Aug;23(2):188.

Bennett DR, Mattson RH, Ziter FA, Calverley JR, Liske EA, Pratt KL, 1964. *Sleep deprivation: neurological and electroencephalografic effects.* Aerosp Med. Sep;35:888-90.

Milligan N., Dhillon S., Oxley J., Richens A., 1982. *Absorption of diazepam from the rectum and its effect on interictal spikes in the EEG.* Epilepsia;23(3):323-31

Binnie C.D., Stefan H., 1999. *Modern electroencephalography: its role in epilepsy management.* Clin Neurophysiol.;110(10):1671-97.

Carpay J.A., De Weerd A.W., Schimsheimer R.J., Stroink H., Brouwer F.,

Peters B., Van Donselaar C.A., Geerts A.T., 1997. *Arts The Diagnostic Yield of a Second EEG After Partial Sleep Deprivation: A Prospective Study in Children with Newly Diagnosed Seizures.* Epilepsia, 38(5):595-599.

Civardi C., Boccagni C., Vicentini R, Bolamperti L., Tarletti R., Varrasi C., Monaco F., Cantello R. 2001. *Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study* J Neurol Neurosurg Psychiatry ;71:809–812

Civardi C., Collini A., Macdonell R., Badawy A .B., Curatolo J .M., 2007. *Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy syndrome-specific effects.* Neurology;69;318-319

Clemens B.,1989.*Timing Discontinuation of Antiepileptic Treatment in Childhood Epilepsies-The Role of the Sleep Deprivation EEG: A Preliminary Study.* The Japanese Journal of Psychiatry and Neurology, Vol. 43, No. 1

Dalby MA.,1969 *Epilepsy and 3 per second spike and wave rhythms. A clinical, electroencephalographic and prognostic analysis of 346 patients.* Acta Neurol Scand.:Suppl 40:3

Deisenhammer E, Klingler D, Tragner T, 1984. *Epileptic Seizures in Alcoholism and Diagnostic Value of EEG After Sleep Deprivation.* Epilepsia, 25(4):526-530.

Degen R. 1980. *A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Sep;49(5-6):577-84.

Degen R, Degen HE. 1981. *Comparative study of the diagnosis value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures.* Neurol.;225(2):85-93.

Degen R., Degen H.-E., 1983. *The Diagnostic Value of the Sleep EEG With and Without Sleep Deprivation in Patients With Atypical Absences* Epilepsia. 24527-566.

Degen R, Degen HE, Marshall C. 1986. The activating effect of sleep EEGs in epileptic patients with epileptic activity in their waking EEGs. Schweiz Arch Neurol Psychiatr.;137(2):5-13.

Degen R, Degen HE, Reker M., 1987. *Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy?* Eur Neurol.;26(1):51-9

Degen R, Degen HE. 1991. *Sleep and sleep deprivation in epileptology.* Epilepsy Res Suppl.;2:235-60

Deisenhammer E, Klingler D, Trägner H., 1984. *Epileptic seizures in alcoholism and diagnostic value of EEG after sleep deprivation.* Epilepsia. Aug;25(4):526-30.

Dellabadia J., Bell WL., Keyes J, Vincent P. Stephen S. Glazier k., 2002. *Assessment and cost comparison of sleep-deprived EEG, MRI and PET in the prediction of surgical treatment for epilepsy.* Seizure **11**: 303–309

DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. 2009. *Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram.* Pediatrics;123(2):703-8.

Dhanuka A. K., Jain B. K, Singh D., Maheshwari D, 2001. *Juvenile myoclonic epilepsy: A clinical and sleep EEG study.* Seizure; 10: 374–378

Drake ME Jr, Pakalnis A, Phillips BB, Denio LS.,1990. *Sleep and sleep deprived EEG in partial and generalized epilepsy*. Acta Neurol Belg.;90(1):11-9.

El-Ad B, Neufeld MY, Korczyn AD 1994. *Should sleep EEG record always be performed after sleep deprivation?* Electroencephalogr Clin Neurophysiol.; 90(4):313-5.

Fountain, Nathan B.; Kim, Sung J., 1998. *Sleep Deprivation Activates Epileptiform Discharges Independent of the Activating Effects of Sleep*. Journal of Clinical Neurophysiology 15(1): 69-75

Gastaut H, Gomez-Almanzar M, Taury M., 1991. *The enforced nap: a simple effective method of inducing sleep activation in epileptics*. Epilepsy Res Suppl.;2:31-6.

Geller MR, Gourджи N, Christof N., Fox E. 1969. *The Effects of Sleep Deprivation on the EEG of Epileptic Children*. Develop. Med. Child Neurol.,11, 771-116

Gilbert D.L., DeRoos S., Bare M., 2004. *Does Sleep or Sleep Deprivation Increase Epileptiform Discharges in Pediatric Electroencephalograms?* Pediatrics;114;658-662

Glick H-T, 2002.*The sleep deprived electroencephalogram*. Arch Neurol 59, 1235-1239

Gloor P., 1975. *Contributions of electroencephalography and electrocorticography to the neurosurgical treatment of the epilepsies*. Adv Neurol.;8:59-105.

Gloor P, Tsai C, Haddad F, 1958. *An assessment of the value of sleep-electroencephalography for the diagnosis of temporal lobe epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol.;10(4):633-48

Goodin DS, Aminoff MJ, 1981. *Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy?* Lancet.14;1(8381):837-9.

Halasz P., Filakovszky J., Vargha A., Bagdy G., 2002. *Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4_24 h continuous long term EEG monitoring study.*Epilepsy Research. 51, 123-132

Henry TR., Drury I., Schuh LA, Ross DA., 2000. *Increased secondary generalization of partial seizures after temporal lobectomy.* Neurology. 26;55(12):1812-7.

JANZ D., 1962. *The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle.* Epilepsia; 3:69-109.

Kaleyias J., Kothare S., Pelkey M., Harrison G., Legido A., Khurana D., 2006. *Achieving sleep state during EEG in children; sequence of activation procedures.* Clinical Neurophysiology; 117: 1582–1584

Kettenmann B., Feichtinger M., Tilz C., Kaltenhauser M., Hummel C., Stefan H. 2005. *Comparison of clonidine to sleep deprivation in the potential to induce spike or sharp-wave activity.* Clinical Neurophysiology 116; 905–912

King M., Newton M., Jackson D., Fitt J, Mitchell A., Silvapulle M., Berkovic S.F., 1998. *Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical,*

electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients Lancet; 352: 1007–11

Klein K M, Knake S, Hamer H M, Ziegler A, Oertel W, Rosenow F, 2003 *Sleep but not hyperventilation increases the sensitivity of the EEG in patients with temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Research 56; 43–49

Klingler D, Trägner H, Deisenhammer E., 1991. *The nature of the influence of sleep deprivation on the EEG*. Epilepsy Res Suppl.;2:231-4. 4

Kubicki S, Scheuler W, Wittenbecher H. 1991. *Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings*. Epilepsy Res Suppl.;2:217-30.

Leach J.P., Stephen L.J., Salveta C., Brodie M J. 2006. *Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 77:1040–1042

Liamsuwan S, Grattan-Smith P, Fagan E, Bleasel A, Antony J. 2000 *The value of partial sleep deprivation as a routine measure in pediatric electroencephalography*. J Child Neurol.;15(1):26-9.

Liporace J., Tatum W, Morris G-L, 1998 *Clinical utility of sleep-deprived versus computer-assisted ambulatory 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study*. Epilepsy Research 32. 357–362

Logothetis J, Milonas I, Bostantzopoulou S., 1986. *Sleep deprivation as a method of EEG activation. Observation on the incidence of positive responses*. Eur Neurol.;25 Suppl 2:134-40.

Malow B A, 2004. *Sleep deprivation and epilepsy*. *Epilepsy curr*; 4(5):193-5.

Malow B.A., Passaro E., Milling C., Minecan D. N., Levy K. 2002. *Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring* *Neurology*;59;1371-1374

Manganotti P, L G Bongiovanni, G Fuggetta, G Zanette, A Fiaschi, 2006. *Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 77:56–60.

Mattson RH, Pratt KL, Calverley JR., 1965. *Electroencephalograms of epileptics following sleep deprivation*. *Arch Neurol*;13(3):310-5.

Margerison JH, Binnie CD., 1967. *Before the computer*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.; 23(5):486.

Milligan N, Dhillon S, Oxley J, Richens A., 1982. *Absorption of diazepam from the rectum and its effect on interictal spikes in the EEG*. *Epilepsia*;23(3):323-31

Molaie M, Cruz A., 1988. *The effect of sleep deprivation on the rate of focal interictal epileptiform discharges*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*;70(4):288-92

Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM, Rouleau I., 1987. *Nocturnal sleep recording in partial epilepsy: a study with depth electrodes*. *J Clin Neurophysiol*;4(4):383-8.

Niedermeyer E, Höller L., 1984. *Short sleep on the EEG--a source of otherwise overlooked EEG abnormalities.* Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.;15(2):57-66.

Oller-Daurella L. 1967. *Deprivation of sleep as a method of activating epileptic attacks.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol.;23(3):288.

Billiard M, Echenne B, Besset A, Touchon J, Baldy-Moulinier M, Passouant P.,1981. *All-night polygraphic recordings in the child with suspected epileptic seizures, in spite of normal routine and post-sleep deprivation EEGs.* Electroencephalogr Neurophysiol Clin. Dec;11(3-4):450-6.

Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Barusi R, Terzano MG., 1993. *Effects of prolonged wakefulness on cyclic alternating pattern (CAP) during sleep recovery at different circadian phases.* J Sleep Res.;2(2):91-95.

Peraita-Adrados R., Gutierrez-Solana L., Ruiz-Falcó M.L., García-Peñas J.J., 2001. *Nap polygraphic recordings after partial sleep deprivation in patients with suspected epileptic seizures.* Neurophysiol Clin ; 31 : 34-9

Pratt KL, Weikers NJ, Mattson RH, Williams RW 1967. *EEG activation after sleep deprivation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. Jul;23(1):86-7

Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. 1968. *EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Jan;24(1):11-5.

Roby DS, Greenberg JO., 1978. Sleep deprivation and electroencephalographic abnormalities. *J Clin Psychiatry*.;39(6):542-3.

Rodin E., 1991. *Sleep deprivation and epileptological implications*. *Epilepsy Res Suppl.*;2:265-73

Roupakiotis S.C., Gatzonis S.D., Triantafillou N., Mantouvalos V., Chioni A., Zournas C., Siakafas A., 2000. *The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording Contribution to a long-standing discussion*. *Seizure* ; 9: 580–584

Roth B, Nevsímalová S, Rothová N. 1986. *Activation of EEG recordings by graded sleep deprivation*. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.*;137(3):17-38.

Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ., 1982. *Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*; 54(4):357-64.

Rumpl E, Lorenzi E, Bauer G, Hengl W., 1977. *The value of EEG after sleep deprivation*. *Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb.*;8(4):205-9. German.

Scalise A.; Desiato M.T., Gigli G-L., Romigi A., Tombini M., Marciani M-G., Izzi F., Placidi F, 2006. *Increasing Cortical Excitability: A Possible Explanation For The Proconvulsant Role Of Sleep Deprivation*. *SLEEP*;29(12):1595-1598.

Schwarz JR, Zangemeister WH. 1978. *The diagnostic value of the short sleep EEG and other provocative methods following sleep deprivation.* J Neurol. Jun 16;218(3):179-86.

Scollo-Lavizzari G, Pralle W, De La Cruz N. 1975. *Activation effects of sleep deprivation and sleep in seizure patients. An electroencephalographic study.* Eur Neurol.;13(1):1-5.

Scollo-Lavizzari G, Pralle W, Radue EW. 1977. *Comparative study of efficacy of waking and sleep recordings following sleep deprivation as an activation method in the diagnosis of epilepsy.* Eur Neurol.;15(3):121-3.

Shahar E., Genizi J., Ravid S., Schif A., 2009. *The complementary value of sleep-deprived EEG in childhood onset epilepsy.* European Journal of Paediatric Neurology (2009), European Journal of Paediatric Neurology; 30:1-5

Shouse MN., 1988. *Sleep deprivation increases thalamocortical excitability in the somatomotor pathway, especially during seizure-prone sleep or awakening states in feline seizure models.* Exp Neurol.;99(3):664-77

Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M., 1996. *Circadian rhythm, sleep, and epilepsy.* J Clin Neurophysiol;13(1):32-50.

So EL, Ruggles KH, Ahmann PA, Trudeau P, Weatherford K, 1994. *Yield of sphenoidal recording in sleep-deprived outpatients.* J Clin Neurophysiol. Mar;11(2):226-30.

Steriade M, Nuñez A, Amzica F., 1993. *Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram.* J Neurosci.;13(8):3266-83.

Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. 1980. *EEG findings and sleep deprivation.* Eur Neurol.;19(5):330-4.

Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, Filati-Roso C., 1991. *Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep.* Epilepsy Res.;10(2-3):166-73

Thomaides TN, Kerezoudi EP, Chaudhuri KR, Cheropoulos C., 1992. *Study of EEGs following 24-hour sleep deprivation in patients with post-traumatic epilepsy.* Eur Neurol.;32(2):79-82.

Veldhuizen R, Binnie CD, Beintema DJ., 1983. *The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. May;55(5):505-12.

ICONOGRAFIA

N° (%)	CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI
211	PAZIENTI
39,9	ETA' MEDIA (ANNI)
131	PAZIENTI CON DIAGNOSI DI EPILESSIA
79	PAZIENTI CON ALTRA DIAGNOSI
114	PAZIENTI CON DIAGNOSI DI EPILESSIA FOCALE
58	PAZIENTI CON EPILESSIA FOCALE SINTOMATICA
17	PAZIENTI CON EPILESSIA GENERALIZZATA

Tab. 1: Caratteristiche della popolazione

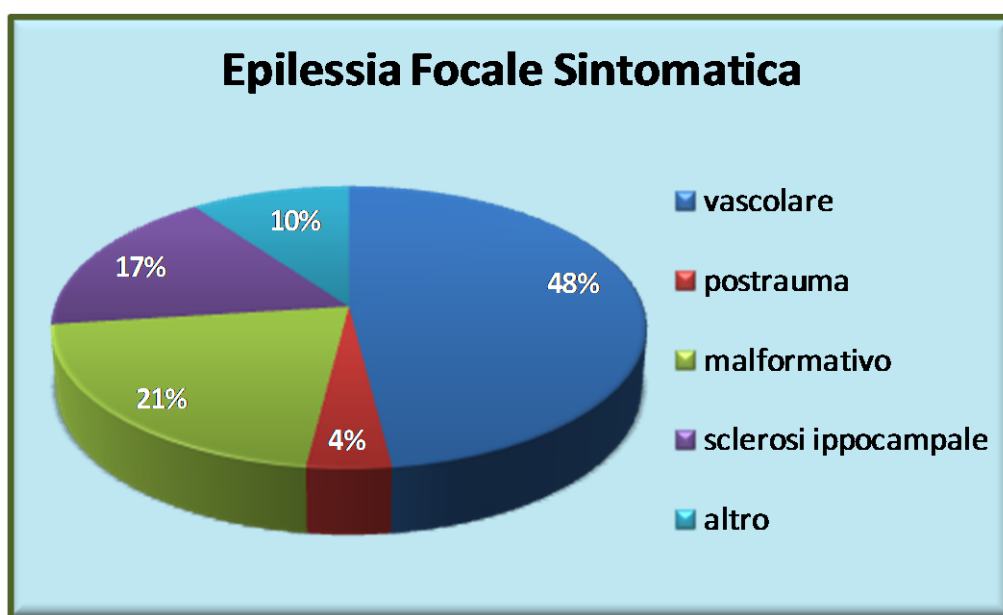


Fig. 1: Caratteristiche dei pazienti con diagnosi di epilessia focale sintomatica

CARATTERISTICHE SD-EEG

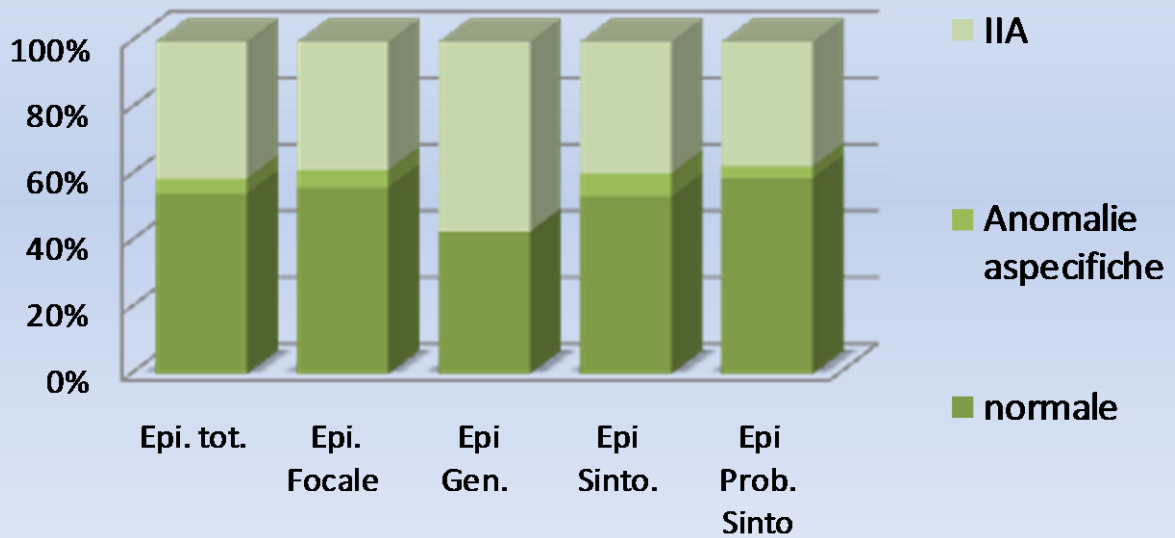


Fig. 2: Caratteristiche SD-EEG nella popolazione di pazienti epilettici secondo il tipo di sindrome

SD-EEG: Anomalie Interictali

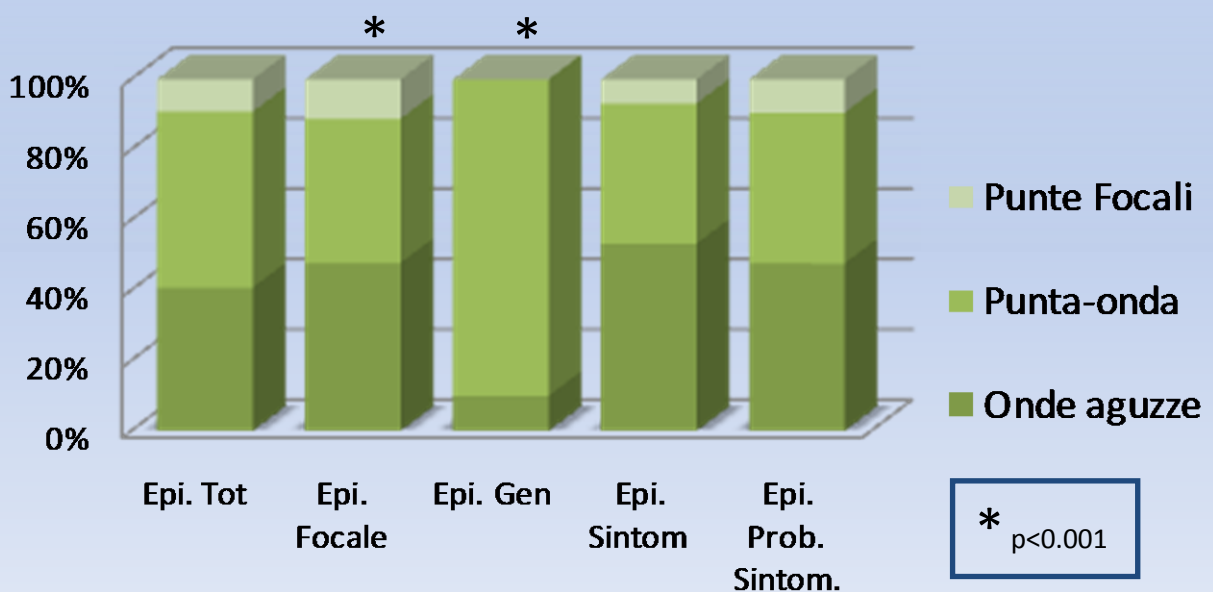


Fig 3: Caratteristiche delle anomalie interictali nell'EEG Deprivato

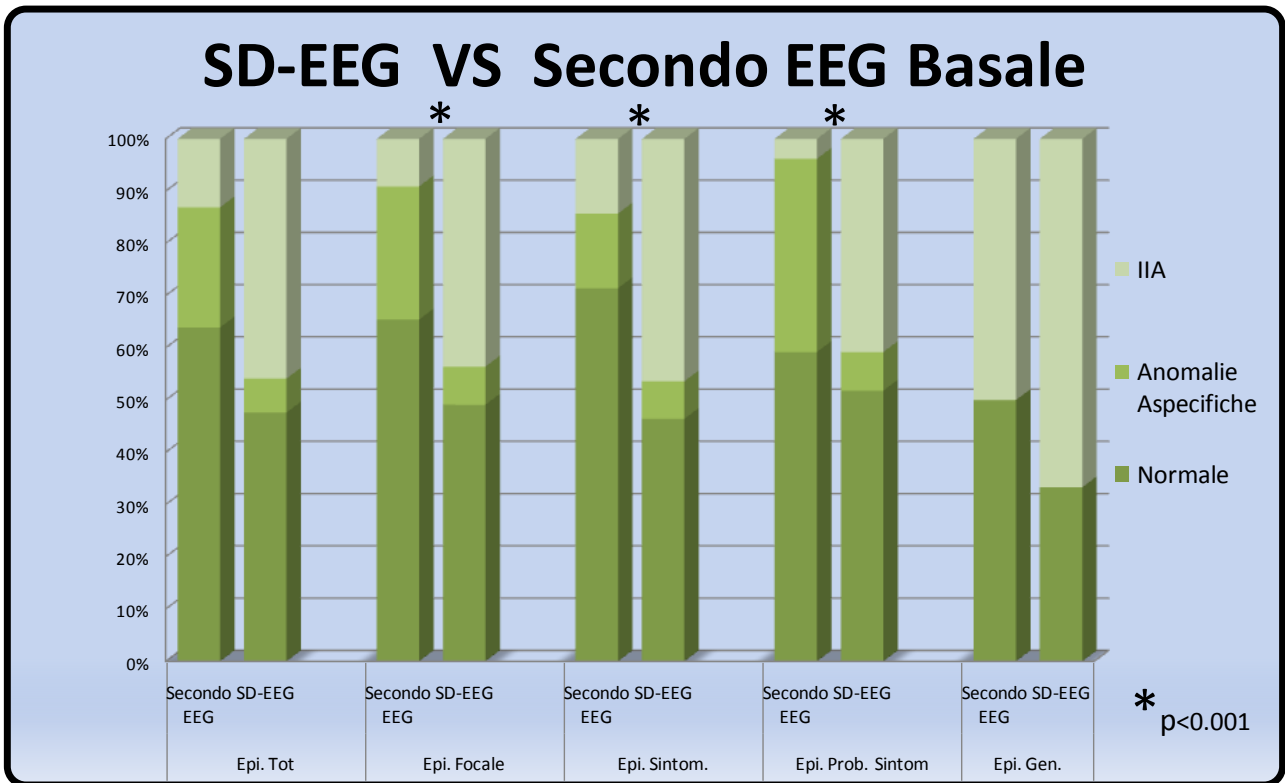


Fig 4: Caratteristiche del secondo EEG basale vs Caratteristiche dell'SD-EEG

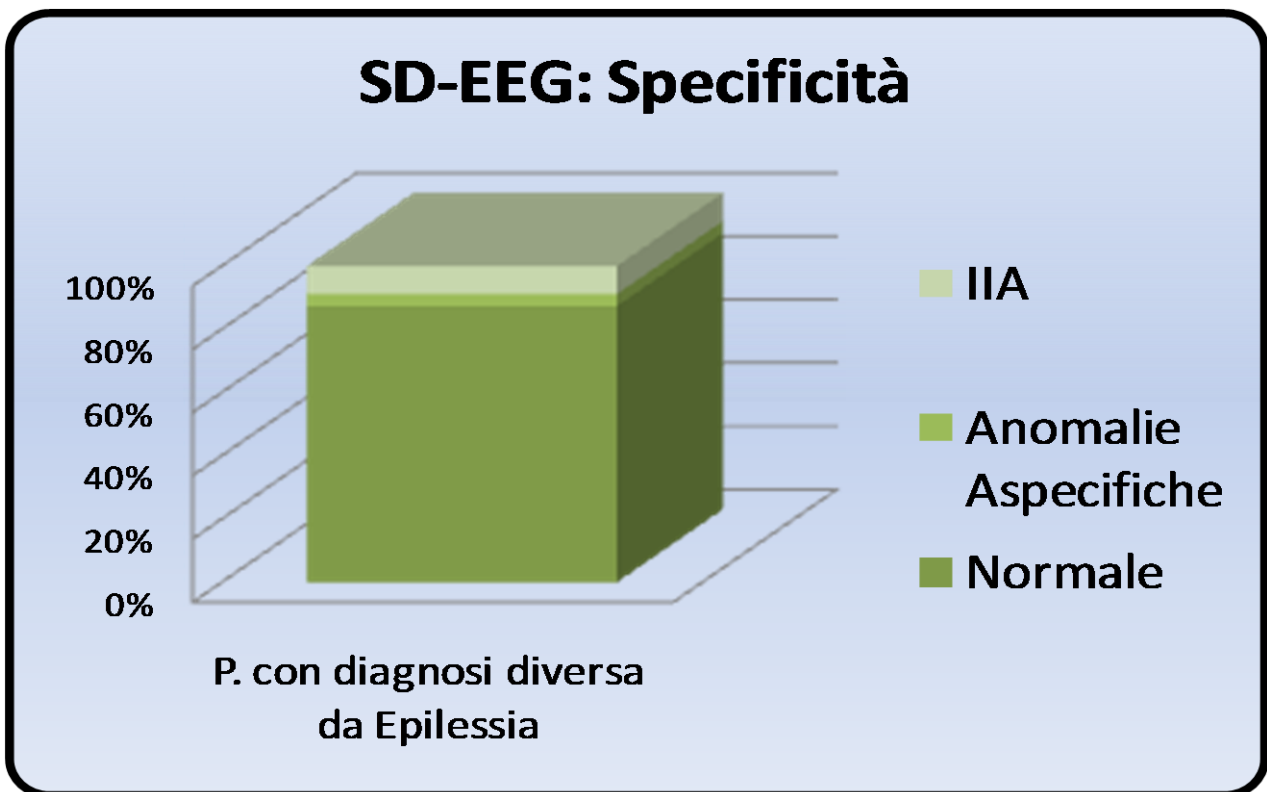


Fig. 5: Caratteristiche dell'SD-EEG in p. con diagnosi diversa da Epilessia

Distribuzione Circadiana delle Anomalie Specifiche

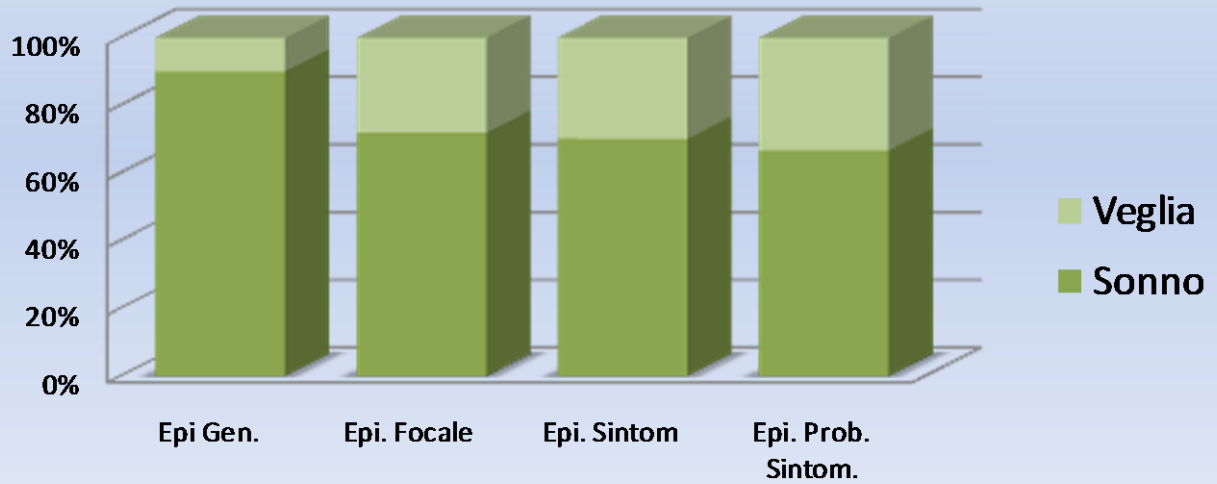


Fig 6: Distribuzione Circadiana delle anomalie epilettiformi specifiche dell'SD-EEG