



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Direttore Prof. Giulio Guido

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

“Comorbidità ADHD-Epilessia: analisi delle caratteristiche
cliniche ed EEG”

RELATORE

CHIAR. MO PROF

Giovanni Cioni

CANDIDATO

Maria Chiara Donati

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

INDICE

1. RIASSUNTO	pag.1
2. INTRODUZIONE	pag.6
2.1 Considerazioni generali	pag.6
2.1.1 Epilessia e crisi epilettiche	pag.6
2.1.2 Il disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD).....	pag.8
2.2 Comorbidità ADHD- Epilessia.....	pag.10
2.2.1 Epidemiologia.....	pag.10
2.2.2 Tipi di epilessie e crisi epilettiche	pag.10
2.2.3 ADHD ed anomalie elettroencefalografiche (EEG)	pag.13
2.2.4 Caratteristiche neuropsicologiche e comportamentali nella comorbidità ADHD-Epilessia	pag.14
2.2.5 Ipotesi fisiopatologiche.....	pag.16
2.2.6 Terapia dell'ADHD in pazienti con epilessia	pag.18
3. DESCRIZIONE DELLO STUDIO.....	pag.21
3.1 Obiettivi	pag.21
3.2 Materiali e metodi.....	pag.21
3.2.1 Il campione	pag.21
3.2.2 Metodi.....	pag.21
3.2.3 Analisi statistiche	pag.23
4. RISULTATI.....	pag.24
4.1 Caratteristiche cliniche del campione totale.....	pag.24
4.2 Caratteristiche EEG del campione totale	pag.30

4.3 Analisi tra i gruppi ADHD con Epilessia e/o anomalie EEG (ADHDE) e ADHD-Simplex	pag.33
4.3.1 Familiarità.....	pag.33
4.3.2 Sviluppo Cognitivo e del Linguaggio – Abilità di Apprendimento	pag.33
4.3.3 Comorbidità Psichiatrica.....	pag.34
4.4 Analisi tra gruppi in base alla sede delle anomalie EEG	pag.36
5. DISCUSSIONE.....	pag.40
6. CONCLUSIONI	pag.45
7. BIBLIOGRAFIA.....	pag.46

1. RIASSUNTO

Introduzione

L'associazione tra ADHD ed Epilessia e/o anomalie EEG è documentata in letteratura sia in termini di comparsa di deficit di attenzione ed iperattività in bambini prescolari e scolari con epilessia, che viceversa di comparsa di crisi epilettiche in bambini con ADHD.

L'Epilessia è una condizione clinica caratterizzata dal ripetersi di crisi epilettiche definite come “manifestazioni cliniche parossistiche, motorie, sensitive, sensoriali o psichiche, accompagnate o meno da perdita di coscienza, e legate ad una scarica ipersincrona di una popolazione più o meno estesa di neuroni della corteccia cerebrale”. La prevalenza dell'Epilessia nella popolazione generale è dello 0,5-1% e presenta 2 picchi di incidenza: nel primo anno di vita e dopo i 75 anni.

L'ADHD di tipo combinato è caratterizzato secondo i criteri diagnostici del DSM-V da: iperattività/impulsività e inattenzione, insorti prima dei 12 anni, presenti in più di 2 contesti (scuola, famiglia, sport ...) e che comportano compromissione della vita di relazione e scolastica del bambino. La prevalenza dell'ADHD nella popolazione scolare varia dal 3 al 7% con un rapporto maschio:femmina di 4:1.

L'incidenza dell'epilessia in pazienti con ADHD è del 2%, mentre l'incidenza dell'ADHD in pazienti con epilessia è del 30-40%. Per quanto riguarda le anomalie EEG nei soggetti con ADHD hanno un'incidenza che varia dal 23 al 56%, a seconda della modalità di registrazione dell'EEG, in più della metà dei casi sono anomalie focali localizzate principalmente nelle aree anteriori.

Le forme di epilessia più frequentemente riportate in letteratura, in associazione all'ADHD, sono: l'Epilessia del Lobo Frontale, l'Epilessia Assenza dell'Infanzia,

l'Epilessia a Parossismi Rolandici (Centro-Temporali) e l'Epilessia a Punte-Onde lente Continue nel Sonno (POCS).

Le caratteristiche neuropsicologiche dei pazienti con ADHD ed epilessia e/o anomalie EEG sono caratterizzate da un quoziente intellettivo (QIT) mediamente più basso, indipendentemente dalla presenza di epilessia e/o anomalie EEG, un'incidenza maggiore di comorbidità psichiatriche (disturbo d'ansia, disturbo della condotta, disturbo oppositivo-provocatorio, disturbo di somatizzazione e disturbo ossessivo-compulsivo), difficoltà di apprendimento (lettura, scrittura, comprensione).

Obiettivi

Gli obiettivi del nostro studio sono stati:

- descrivere le caratteristiche cliniche ed EEG della comorbidità ADHD-Epilessia
- analizzare le differenze nel fenotipo neuropsicologico e comportamentale tra pazienti con ADHD con e senza crisi/anomalie EEG al fine di identificare eventuali fattori di rischio
- identificare eventuali associazioni tra le anomalie EEG e le caratteristiche fenotipiche dell'ADHD.

Materiali e Metodi

Il campione è costituito da 50 soggetti con ADHD di tipo combinato ed almeno un EEG nella loro valutazione clinico-diagnostica, di cui 43 maschi (86%) e 7 femmine (14%). All'ultimo follow-up i soggetti dello studio avevano un'età compresa tra un minimo di 5,4 anni e un massimo di 19,0 anni, con una media di 10,6 e deviazione standard (DS) 2,9.

Il campione clinico è stato suddiviso in 2 gruppi sperimentali:

1. ADHD ed epilessia e/o anomalie EEG (ADHDE)
2. ADHD senza anomalie o crisi (ADHD-Simplex)

Tramite revisione delle cartelle cliniche e compilazione di un database sono state analizzate come variabili: la familiarità per patologie neuropsichiatriche, le comorbidità neuropsichiatriche, la presenza, il tipo e la localizzazione di anomalie EEG, e nei pazienti con epilessia le caratteristiche di quest'ultima.

Risultati

Il 52% (26/50) del nostro campione non presenta anomalie EEG, il 20% presenta anomalie solo in sonno e il 28% presenta anomalie sia in sonno che in veglia. Del gruppo di pazienti con anomalie EEG il 59% ha anomalie focali sulle aree anteriori, il 25% multifocali e/o diffuse e il 16% focali sulle regioni posteriori. Il gruppo con epilessia (13/50) ha nel 77% dei casi crisi di tipo focale, mentre il restante 23% crisi generalizzate. L'analisi del sottotipo di crisi ha evidenziato che il 38,5% dei soggetti ha crisi focali complesse, il 38,5% ha crisi focali secondariamente generalizzate, il 15,3% ha crisi generalizzate tonico-cloniche e il 7,7% ha crisi miocloniche. Per quanto riguarda invece il livello di sviluppo cognitivo del campione totale, questo risultava nella norma in 25/50 soggetti (50%), mentre 11/50 (22%) avevano un livello cognitivo in area limite, 8/50 (16%) un ritardo mentale lieve, e 6/50 (12%) un ritardo mentale di grado medio.

Dal confronto dei due gruppi sperimentali (ADHD-Simplex e ADHDE) è emersa un'associazione significativa con la familiarità per epilessia nel gruppo ADHDE, mentre per il gruppo ADHD-Simplex si sono ritrovate associazioni significative con punteggi patologici di alcune sottoscale delle CBCL 6-12 (problemi di attenzione, comportamento aggressivo, trasgressione regole e problemi esternalizzanti).

Un'ulteriore analisi è stata effettuata suddividendo i pazienti con anomalie EEG focali in due gruppi in base alla localizzazione delle anomalie: ADHD con anomalie EEG anteriori e ADHD con anomalie EEG posteriori. Quest'analisi ha rivelato che i soggetti

con anomalie nelle aree posteriori hanno un'associazione statisticamente significativa con: ritardo mentale medio, disturbo pervasivo dello sviluppo, anamnesi positiva per sofferenza peri-natale, disturbo d'ansia e presenza di familiarità per disturbo dell'umore.

Discussione/Conclusioni

Questo studio conferma l'associazione tra ADHD ed epilessia e/o anomalie EEG già descritta in letteratura. Per quanto riguarda le caratteristiche delle anomalie EEG si conferma la prevalenza di anomalie di tipo focale, a prevalente localizzazione anteriore, possibilmente associate ad alterazioni morfologiche e neurotrasmettitoriali caratteristiche della corteccia frontale e prefrontale dei soggetti con ADHD.

Il confronto tra il gruppo ADHDE e ADHD-Simplex ha fatto emergere, tramite l'utilizzo delle CBCL, più marcati comportamenti disfunzionali e maggiori difficoltà attentive nel gruppo senza crisi/anomalie EEG.

Per quanto riguarda invece il livello cognitivo, il 50% dei soggetti del campione presenta difficoltà cognitive o un chiaro ritardo mentale, che non sembra tuttavia essere influenzato dalla presenza o meno di epilessia e/o anomalie EEG.

L'analisi in base alla localizzazione delle anomalie EEG ha mostrato che i soggetti con ADHD e anomalie EEG focali posteriori presentano un fenotipo clinico più grave rispetto a quelli con anomalie anteriori, per una maggiore frequenza di ritardo mentale lieve/medio ed un rischio maggiore di presentare altre patologie psichiatriche in comorbidità come ad esempio un disturbo d'ansia e/o un disturbo pervasivo dello sviluppo.

Questo risultato appare importante nell'ambito della pratica clinica in quanto la precoce identificazione di anomalie EEG posteriori in pazienti con ADHD e il conseguente monitoraggio clinico di questi soggetti potrebbe consentire la diagnosi precoce di disabilità neurocomportamentali e l'avvio di opportune misure terapeutiche.

Appare utile infine un futuro ampliamento del campione per poter validare ulteriormente questi risultati e aprire la strada ad ulteriori ricerche quali ad esempio l'effetto di terapie farmacologiche specifiche per l'ADHD sull'epilessia.

2. INTRODUZIONE

2.1 Considerazioni generali

La comorbidità tra Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) ed Epilessia è riconosciuta nella letteratura scientifica ed è descritta sia in termini di comparsa di deficit di attenzione ed iperattività in bambini prescolari e scolari con epilessia [1], che viceversa di comparsa di crisi epilettiche in bambini con ADHD [2].

2.1.1 Epilessia e crisi epilettiche

L'epilessia è una condizione clinica caratterizzata dal ripetersi di crisi epilettiche, che sono definite come “manifestazioni cliniche parossistiche, motorie, sensitive, sensoriali o psichiche, accompagnate o meno da perdita di coscienza, e legate ad una scarica eccessiva e ipersincrona di una popolazione più o meno estesa di neuroni della corteccia cerebrale” (H. Jackson). La prevalenza dell'epilessia nella popolazione generale è dello 0,5%-1% [3]. La curva d'incidenza in funzione dell'età ha un andamento bimodale [4]: i tassi sono massimi durante il primo anno di vita e restano elevati nella fascia di età compresa tra zero e dieci anni, mentre un secondo picco si verifica dopo i 75 anni di età, rappresentativo dell'alta frequenza di crisi sintomatiche nel soggetto anziano (Fig. 1).

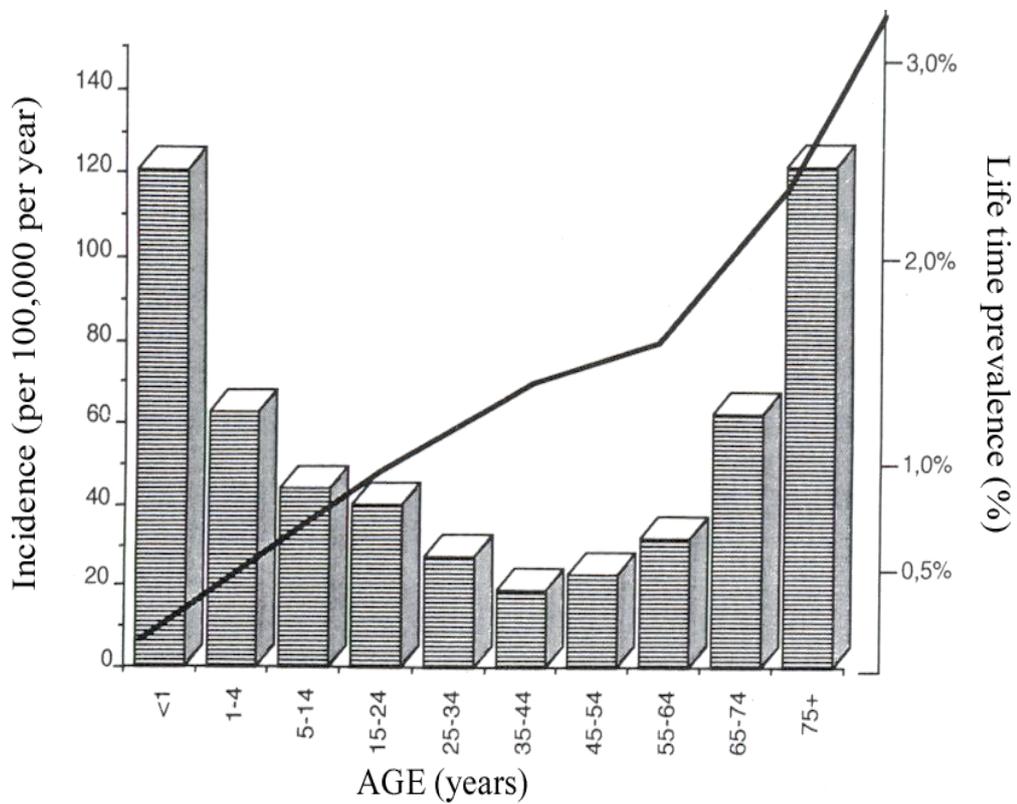


Figura 1 Incidenza specifica secondo l'età e tasso di prevalenza cumulativa delle crisi epilettiche a Rochester, Minnesota, dal 1935 al 1984 (da Hauser WA et al, 1993).

Le classificazioni delle crisi epilettiche e delle epilessie della Lega Internazionale contro le Epilessie (International League Against Epilepsy, ILAE) (1981, 1989) e le successive modifiche descritte nel “Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology (2005-2009)” identificano, sulla base delle caratteristiche semeiologiche, crisi focali, generalizzate e spasmi epilettici. Una *crisi focale* origina da circuiti circoscritti a un solo emisfero cerebrale e può associarsi o meno ad alterazione dello stato di coscienza. Le crisi focali si possono presentare con manifestazioni motorie, versive, sensitive, vegetative, psichiche, e automatismi. Le *crisi generalizzate* originano da circuiti neuronali che coinvolgono rapidamente entrambi gli emisferi cerebrali, si associano tipicamente ad alterazione/perdita di coscienza e possono essere di tipo tonico, clonico, tonico-clonico, mioclonico, atonico e a tipo assenza.

Le crisi epilettiche rappresentano il risultato di uno squilibrio tra processi eccitatori e inibitori a livello cerebrale, le cui cause sottostanti possono essere molteplici.

Recentemente l'ILAE [5] ha proposto una nuova classificazione eziologica delle epilessie in epilessie da causa "genetica" (difetto genetico noto o presunto, le crisi costituiscono il sintomo principale del disturbo), da causa "strutturale-metabolica" (alterazione della struttura o del metabolismo, che si associa ad un aumentato rischio di sviluppare epilessia), "da causa non nota" (la natura della causa sottostante è ancora sconosciuta).

2.1.2 Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)

Il disturbo da deficit di attenzione ed iperattività compare per la prima volta nel principale manuale diagnostico psichiatrico, "The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM), nel 1968 dove assumeva l'etichetta diagnostica di "reazione ipercinetica del bambino". Prima dell'avvento dei criteri operativi del DSM-III (1980), il disturbo da deficit di attenzione e iperattività era infatti considerato una sindrome caratterizzata da deficit comportamentali, motori, cognitivi e senso-percettivi, che includevano una grande varietà di sintomi come iperattività, disattenzione, distraibilità, impulsività, labilità dell'umore, irritabilità, immaturità, oppositorietà, dislessia o altri disturbi dell'apprendimento. A partire dall'introduzione del DSM-III si assiste ad un importante cambiamento concettuale con un nuovo accento sui sintomi cognitivi rispetto a quelli comportamentali, rispecchiato dall'evoluzione nosografica da "sindrome ipercinetica" a "disturbo da deficit dell'attenzione (ADD)". Nella terza edizione riveduta del DSM (DSM-III-R, 1987), è stato nuovamente dato risalto diagnostico all'iperattività ed è stata definita la sindrome "Disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD)". Con la pubblicazione del DSM-IV (1994), è stata nuovamente data importanza al deficit dell'attenzione. Impulsività ed iperattività rimangono inclusi nella lista dei criteri. Il DSM-IV inquadra l'ADHD nell'ambito dei

disturbi dell'infanzia e dell'adolescenza, ed è definito dalla presenza di sintomi di inattenzione e/o iperattività-impulsività ad esordio precoce (prima dei 7 anni), presenti in diversi contesti, da almeno sei mesi, non riferibili ad altri disturbi, e associati a significativa compromissione del funzionamento sociale e scolastico. La disattenzione si manifesta come una scarsa cura per i dettagli e incapacità di portare a termine un'attività con elevata sensibilità a stimoli esterni che continuamente distraggono il bambino. L'altra caratteristica essenziale, l'iperattività, si manifesta nei bambini con agitazione e continuo movimento afinalistico. Altro aspetto della malattia è l'impulsività, che può essere definita come l'incapacità a procrastinare nel tempo la risposta ad uno stimolo esterno o interno. Essa si manifesta come difficoltà ad organizzare azioni complesse e ad attendere il proprio turno, con il rischio di impegnarsi in attività pericolose senza valutare possibili conseguenze. I sintomi peggiorano in situazioni che richiedono attenzione e concentrazione protratte. La classificazione del DSM-IV differenzia, a seconda della prevalenza dell'area di appartenenza dei sintomi clinici, tre tipi di ADHD: 1. con disattenzione predominante, 2. con iperattività-impulsività predominanti, 3. combinato. È inoltre descritto il sottotipo non altrimenti specificato (NAS), che include i disturbi con sintomi rilevanti di disattenzione o di iperattività-impulsività che non soddisfano i criteri del disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività. Recentemente è stato pubblicato il DSM-V nel quale l'ADHD a differenza dell'edizione precedente, è incluso nei disturbi dello sviluppo neuropsicologico, mentre permangono immutati i criteri di diagnosi già presenti nel DSM-IV, eccetto l'età massima d'esordio dei sintomi che è stata alzata a 12 anni, rispetto ai 7 anni dell'edizione precedente. In Italia infine viene preso come riferimento per la diagnosi di ADHD anche l' "International statistical classification of disease,

injuries and causes of death (10th revision). World Health Organization, Geneva (ICD 10)” i cui criteri sono sovrapponibili a quelli del DSM.

L'ADHD ha una prevalenza elevata: si ritiene che ne sia affetto il 3-7% dei soggetti in età scolare, con un rapporto 4:1 tra genere maschile e femminile [6]; la prevalenza osservata nei bambini in età prescolare è del 2-8% e si riduce nell'adolescenza a circa il 6% [7]. Numerose evidenze suggeriscono una prevalenza maggiore delle forme inattentive nelle femmine e di quelle iperattive ed impulsive nei maschi, nei quali si riscontra inoltre una comorbidità più frequente con disturbi esternalizzanti (Disturbo oppositivo-provocatorio, Disturbi della Condotta) [7].

2.2 La comorbidità ADHD-Epilessia

2.2.1 Epidemiologia

L'associazione tra ADHD ed epilessia è stata descritta per la prima volta negli anni '50 [8]. Recentemente è stata ulteriormente evidenziata una relazione bidirezionale esistente tra i due disturbi, sebbene gli studi sull'epilessia in bambini con diagnosi di ADHD non siano ad oggi numerosi [3]. Il più ampio studio include 130 pazienti con ADHD e riporta una più alta incidenza di epilessia (2%) rispetto alla popolazione generale (0,5-1%) [2]. Altri studi hanno evidenziato la reciproca relazione tra epilessia e ADHD, riportando che l'ADHD è più frequente in bambini con epilessia (30-40%), rispetto alla popolazione generale pediatrica (3-7%) [1].

2.2.2 Tipi di epilessia e di crisi epilettiche

Difficoltà di attenzione sono frequentemente riportate sia in bambini con epilessie a prognosi più favorevole, come ad esempio le epilessie idiopatiche, che nelle epilessie

sintomatiche farmacoresistenti [9]. Evidenze scientifiche suggeriscono una possibile associazione tra il tipo di epilessia e le difficoltà attentivo-comportamentali, sebbene le conclusioni rimangano conflittuali. Alcuni autori suggeriscono che individui con epilessia generalizzata riportano più frequentemente difficoltà attentive rispetto ai pazienti affetti da epilessia focale [10]. Altri invece descrivono una significativa difficoltà nel mantenimento dell'attenzione in bambini con crisi focali complesse [11]. I dati al riguardo sono quindi discordanti e poco chiari.

Il tipo di sindrome epilettica è stato anch'esso messo in relazione al rischio di comorbidità con ADHD [12]. In particolare, l'Epilessia del Lobo Frontale è considerata uno dei tipi di epilessia che frequentemente si trova in associazione con ADHD o ne condivide caratteristiche comportamentali, in quanto può presentarsi in pazienti con impulsività, disinibizione, e irritabilità/eccitazione [13]. La corteccia frontale e quella prefrontale svolgono un ruolo chiave all'interno delle reti neuronali responsabili delle funzioni esecutive, inclusi i controlli inibitori e la regolazione dei movimenti [14]. Pertanto il modello comportamentale e le alterazioni cognitive osservate in alcuni pazienti con Epilessia del Lobo Frontale potrebbe essere correlati con un danno indotto dalla stessa epilessia su queste reti neuronali [15]. Inoltre nelle funzioni esecutive, bambini con Epilessia del Lobo Frontale e ADHD hanno punteggi significativamente più bassi rispetto sia ai controlli sani che ai bambini con epilessia del lobo frontale ma senza ADHD [16].

L'ADHD è anche la diagnosi psichiatrica più comunemente riscontrata in bambini con Epilessia Assenza dell'Infanzia, con una prevalenza del sottotipo inattentivo [10]. Questi bambini presentano difficoltà nell'attenzione visiva sostenuta, nell'attenzione verbale e non verbale e nella memoria, nonostante un quoziente intellettivo nella norma ed una buona responsività alla terapia antiepilettica [17,18]. Al contrario Dodrill e

Wilkus [19] hanno dimostrato che pazienti con epilessia generalizzata hanno un deficit specifico nell'attenzione di tipo selettivo, mentre non si presenta nell'attenzione visiva sostenuta.

Compromissione dell'attenzione è stata descritta anche in bambini con Epilessia benigna dell'infanzia con punte centro-temporali o Epilessia a Parossismi Rolandici (EPR) [20]. Allo stesso tempo, l'EPR è più frequente in bambini con ADHD rispetto alla popolazione pediatrica generale, anche se non esiste ancora una spiegazione chiara di tale associazione. Alcuni studi neuropsicologici riportano un decorso più grave dell'ADHD, con particolare incremento dell'impulsività, in bambini con ADHD e anomalie parossistiche rolandiche, rispetto a quelli senza questo tipo di anomalie [21]. In particolare, bambini con ADHD e anomalie rolandiche, mostrano difficoltà, nel corso di test strutturati, nell'individuare ed eventualmente inibire una risposta errata, e quindi con una prevalenza di comportamenti impulsivi [22]. I bambini con EPR presentano inoltre una maggiore suscettibilità alla distraibilità e inattenzione rispetto a bambini sani o con epilessia idiopatica generalizzata [21]. Questi risultati suggeriscono che un controllo dell'attenzione meno efficiente potrebbe essere una specifica caratteristica dell'epilessia benigna con punte centro-temporali. Tali difficoltà potrebbero rappresentare il risultato delle frequenti scariche parossistiche durante il sonno, o di una scarsa vigilanza diurna legata alla frammentazione del sonno [23]. Studi più recenti riportano sempre in questi bambini un deficit neurocognitivo di grado lieve, ad esempio a carico della memoria visuo-spaziale, correlata alla presenza di focus rolandici [23].

Infine, un'ulteriore correlazione tra epilessia e ADHD, è stata descritta nell'ambito delle encefalopatie epilettiche, in particolare nell'Epilessia con punte-onde continue nel sonno (POCS). La presenza di anomalie parossistiche continue e diffuse durante il sonno lento, tali da configurare uno stato epilettico elettrico, potrebbero interferire

infatti con i processi neuronali associati a funzioni neuropsicologiche e comportamentali, esitando in disturbi del linguaggio, deficit di memoria e di ragionamento e problemi comportamentali quali l'ADHD [1, 24]. Alcuni autori inoltre descrivono un caso di POCS in una bambina con microduplicazione 22q11.2 che presentava iperattività, impulsività, deficit attentivo, e aggressività che erano divenute progressivamente evidenti dopo la comparsa delle POCS, suggerendo che i disturbi del comportamento potessero essere almeno in parte, una conseguenza del processo epilettico [25].

2.2.3 ADHD ed anomalie elettroencefalografiche (EEG)

Bambini con ADHD presentano una frequenza superiore di anomalie EEG (dal 6% al 53% con una media del 23,4%) rispetto a quella di bambini sani (1-4%) [26, 27, 28, 29]. L'ampia variabilità è dovuta a molti fattori come la durata della registrazione, se effettuata in veglia o in sonno, il metodo di registrazione (su carta o digitale), le differenze di interpretazione. La maggior parte delle anomalie EEG (97,5%) sono prevalentemente registrate nei tracciati di sonno (spontaneo o da deprivazione), soprattutto se prolungato [28], mentre tracciati EEG registrati solo in veglia hanno riportato una più bassa prevalenza delle anomalie (6,1%) o soltanto in risposta alle prove di attivazione (iperventilazione e stimolazione luminosa intermittente). Per quanto riguarda la localizzazione delle anomalie, più della metà dei pazienti presenta anomalie focali, principalmente centrali, frontali e temporali [29]. Nonostante questi studi valorizzino una possibile utilità dell'EEG nel monitoraggio di bambini con ADHD, la sua esecuzione non è indicata di routine nella gestione del bambino con ADHD secondo le proposte dell'American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines del 2001 [30].

2.2.4 Caratteristiche neuropsicologiche e comportamentali nella comorbidità ADHD-epilessia

I processi cognitivi e le prestazioni scolastiche dei bambini con ADHD presentano maggiormente un deficit rispetto alla popolazione generale, con conseguente impatto negativo nella vita di questi soggetti [31]. Sono infatti state descritte differenze nel quoziente intellettivo totale (QIT) tra bambini con ADHD e senza ADHD, per punteggi leggermente minori negli individui affetti [32]. La spiegazione di questo fenomeno è da ricercare nelle difficoltà attentive e di autoregolazione cognitiva, nella maggior quantità di risposte impulsive e nel comportamento iperattivo all'interno della classe frequentata. E' stato visto che la percentuale di bambini che hanno ripetuto almeno una volta una classe è tre volte maggiore nei soggetti con ADHD rispetto a quelli senza ADHD [33]. Per quanto riguarda l'influenza dell'epilessia in bambini con ADHD sul livello di sviluppo cognitivo, uno studio recente [3] condotto su pazienti tra i 6 e i 14 anni con ADHD con e senza epilessia, ha evidenziato che disturbi dello sviluppo cognitivo sono comuni in questo tipo di pazienti (60,5%), senza tuttavia una differenza significativa tra il gruppo con epilessia e il gruppo senza epilessia. Tali risultati supportano l'ipotesi di un'associazione tra ADHD ed epilessia indipendente dal livello cognitivo (QI), e non indicano nella comorbidità tra i due disturbi un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo cognitivo del bambino.

Riguardo alla comorbidità tra ADHD e i disturbi dell'apprendimento (lettura, scrittura e calcolo), Barkley (1990) ha riportato che i bambini con ADHD presentano un disturbo di lettura (velocità e correttezza) nel 21% dei casi, mentre il 26% ha un deficit nell'ortografia, e il 28% ha problemi nell'area logico-matematica. Tenendo conto che complessivamente i disturbi di apprendimento si presentano in circa il 3% della popolazione scolare è evidente che i bambini con ADHD sono da 7 a 9 volte

maggiormente a rischio di manifestare un disturbo dell'apprendimento. Inoltre i bambini con ADHD presentano una serie di difficoltà scolastiche a causa di un'incapacità nell'uso delle proprie risorse cognitive. In particolare è interessata la memoria di lavoro, le strategie di apprendimento e di inibizione delle informazioni irrilevanti. Questo profilo cognitivo determina conseguenze negative per la comprensione di testi scritti, per lo studio e per la soluzione di problemi aritmetici (Marzocchi 2000) [34].

Anche in bambini con epilessia, ad esempio idiopatica, sono stati descritti tassi maggiori di fallimenti scolastici (34%) rispetto ai fratelli e sorelle ed ai valori attesi [35], tuttavia nel caso della comorbidità ADHD–Epilessia, non esistono ancora chiari dati circa il rischio di presentare difficoltà di apprendimento.

Riguardo alle problematiche comportamentali, uno strumento frequentemente utilizzato nella pratica clinica e nella ricerca è rappresentato dalle Child Behavior Checklist (CBCL) che consentono di investigare la presenza di problemi internalizzanti (ansia e depressione, lamentele somatiche, ritiro, problemi di pensiero, problemi di attenzione) ed esternalizzanti (problemi sociali, comportamento aggressivo, trasgressione regole) in bambini e adolescenti. Uno studio recente [36], effettuato su 30 bambini con epilessia idiopatica e ADHD, riporta punteggi nelle scale della CBCL, collocabili in ambito clinico o borderline, in più della metà dei bambini (56%). Gli stessi autori descrivono inoltre la presenza di numerose comorbidità psichiatriche, tra queste il 53% dei pazienti ha problemi affettivi, il 50% ha un disturbo d'ansia e/o della condotta, il 43,3% ha un disturbo oppositivo provocatorio, il 33,3% ha un disturbo di somatizzazione e un 30% ha un disturbo ossessivo-compulsivo. Questo studio [36] mostra inoltre che la maggioranza (56,3%) dei pazienti riferisce la comparsa dei sintomi dell'ADHD dopo l'esordio dell'epilessia, ipotizzando un effetto diretto delle crisi o della terapia

antiepilettica sull'insorgenza dei sintomi dell'ADHD. Tuttavia il 37,5% di questo stesso studio [36] descrive sintomi di ADHD comparsi prima dell'insorgenza delle crisi, suggerendo in questo caso un possibile meccanismo neurobiologico comune ad entrambi i disturbi e non una relazione causale. Il verificarsi dei sintomi comportamentali precedentemente all'insorgenza delle crisi è confermato anche da altri studi che, in particolare, identificano nell'ADHD la patologia maggiormente associata ad una nuova diagnosi di epilessia idiopatica, oltre che ad una serie di complicazioni di tipo cognitivo e di condotta [37]. Altri autori [38] hanno utilizzato le scale CBCL per valutare l'incidenza di problemi comportamentali antecedenti alla prima crisi in un campione di 244 bambini con epilessia (indipendentemente dal tipo), attraverso l'acquisizione di informazioni riguardanti il comportamento dei bambini durante i sei mesi precedenti la prima crisi. Da quest'analisi è emerso che il 32,1% dei soggetti, presentavano punteggi collocabili nel range patologico nell'ambito dei problemi internalizzanti, di attenzione, di pensiero e delle lamentele somatiche già prima dell'esordio dell'epilessia, suggerendo un meccanismo fisiopatologico comune ai due disturbi piuttosto che una relazione causale. [38]

2.2.5. Ipotesi fisiopatologiche

I meccanismi fisiopatologici che potrebbero essere alla base della comorbidità tra ADHD ed Epilessia non sono ancora chiari. Molte ipotesi sono state proposte relativamente allo sviluppo cerebrale, compresi gli effetti di crisi croniche, delle anomalie EEG, oltre che dei farmaci antiepilettici [39,40]. Alcuni autori ipotizzano che l'ADHD e l'epilessia potrebbero far parte di una sindrome complessa che comprende sia i sintomi di iperattività e inattenzione che la presenza di crisi [41]. A sostegno di questa ipotesi alcuni studi che descrivono la concomitante insorgenza di epilessia e

ADHD, indicano che entrambe le condizioni morbose potrebbero rappresentare la manifestazione di sottostanti anomalie neurobiologiche, tuttavia ancora da identificare [42]. Altri ritengono che siano i farmaci antiepilettici a contribuire alle difficoltà attentive ed incrementare l'iperattività e irritabilità in una quota di bambini. A questo riguardo alcuni studi sembrano suggerire che alcuni farmaci antiepilettici (ad es., benzodiazepine e fenobarbital) contribuiscano ad inficiare le funzioni cognitive compresa l'attenzione [43]. Uno studio condotto su 51 bambini in età scolare ha mostrato la mancanza di deficit di attenzione in bambini con recente diagnosi di epilessia idiopatica o criptogenetica [44] suggerendo che l'eventuale comparsa del deficit attentivo sarebbe stato posteriore alla diagnosi di epilessia e quindi successivo all'introduzione di terapia antiepilettica, sebbene se non ci siano dati che confermano il legame diretto tra le due condizioni. Un altro studio invece [38] mostra che i problemi attentivi e comportamentali sono precedenti all'insorgenza dell'epilessia, non rappresentando quindi un effetto del trattamento farmacologico antiepilettico.

La relazione fisiopatologica tra i due disturbi rimane pertanto non completamente chiarita. È possibile che danni funzionali alle reti neuronali responsabili dei processi attentivi possano essere alla base sia delle manifestazioni critiche che delle disfunzioni neuropsicologiche dell' ADHD. Secondo studi di neuro-imaging funzionale (RMNf) [45] un ruolo particolare potrebbe essere svolto dai lobi frontale destro e parietale destro, implicati nella vigilanza, l'area frontale laterale sinistra e il cingolato anteriore, coinvolti nell'attenzione esecutiva ed infine i circuiti talamico, parietale e mesencefalico per l'orientamento [46, 47, 48]. Altri autori suggeriscono disfunzioni dei sistemi neurotrasmettitoriali che potrebbero essere alla base di entrambi i disturbi, in assenza di lesioni cerebrali [49]. A tal proposito, studi di spettroscopia e su modelli animali suggeriscono che anomalie nella trasmissione sinaptica eccitatoria glutammatergica

potrebbero contribuire alla vulnerabilità verso l'epilessia e l'ADHD. Infatti un aumento della secrezione di neurotrasmettitori eccitatori, tra cui il glutammato espongono ad un rischio maggiore di insorgenza di epilessia per uno squilibrio in senso eccitatorio a livello delle membrane cellulari [50].

2.2.6 Terapia dell'ADHD in pazienti con epilessia

La terapia dell'ADHD è di tipo multimodale, ovvero comprende il coinvolgimento di varie figure (scuola, famiglia, e bambino stesso) oltre ad un intervento di tipo farmacologico quando necessario. In Italia i farmaci ad oggi a disposizione per il trattamento dell'ADHD sono il metilfenidato e l'atomoxetina, entrambi psicostimolanti ad azione centrale. Il metilfenidato è il farmaco di prima scelta con un'efficacia clinica del 90%, mentre l'atomoxetina è il farmaco di seconda scelta, ha una pari efficacia al metilfenidato ma un tempo di raggiungimento della dose terapeutica molto più lungo (circa 12 settimane). Per il trattamento dei bambini con comorbidità epilettrica esiste a partire dal 1988 un'allerta del Physicians' Desk Reference (PDR) [51] che sconsiglia la somministrazione di tale farmaco nella popolazione descritta, in quanto si ipotizza che gli psicostimolanti possano abbassare la soglia epilettrica. Tuttavia le evidenze a sostegno di tale restrizione appaiono limitate, basate prevalentemente su case-report singoli e non confermati in studi clinici. Soltanto uno studio riporta un aumento del rischio di sviluppare crisi, durante terapia con metilfenidato, in bambini con ADHD e anomalie epilettriformi all'EEG senza una pregressa storia clinica di crisi [52]. Tale associazione potrebbe essere spiegata in vari modi. In primo luogo l'insorgenza di un'epilessia, o l'esacerbazione di un'epilessia pre-esistente, durante la terapia con metilfenidato può rappresentare una semplice coincidenza in quanto la storia naturale di ogni singola epilessia è individuale e particolare. Secondariamente il metilfenidato può

interferire con il sonno, riducendolo, e di conseguenza può abbassare indirettamente la soglia epilettogena. Inoltre il metilfenidato agisce sulla ricaptazione presinaptica di noradrenalina e dopamina piuttosto che sui neurotrasmettitori comunemente associati con la fisiopatologia della crisi, ovvero GABA, acido glutammico e acido aspartico. Quindi c'è una considerevole evidenza che suggerisce la sicurezza del metilfenidato in bambini le cui crisi siano ben controllate dai farmaci antiepilettici [53]. Al riguardo molti studi hanno riportato che la terapia con metilfenidato non incrementa la frequenza delle crisi in bambini con epilessia [53]. Uno studio su 10 pazienti con epilessia liberi da crisi e con ADHD, ha sottolineato che il metilfenidato era efficace nel trattamento dei sintomi dell'ADHD e che nessuno dei pazienti aveva avuto crisi nel successivo periodo di osservazione di 10 settimane. Tutti questi pazienti avevano un EEG basale anormale e durante il periodo di studio non ci sono state significative alterazioni di questo [53]. Uno studio ha preso in considerazione 30 bambini che avevano avuto crisi prima dell'inizio della terapia con metilfenidato, di questi i 25 bambini che erano liberi da crisi con terapia antiepilettica lo sono rimasti anche dopo l'inserimento del metilfenidato, mentre i 5 bambini che avevano crisi nel corso dello studio non hanno presentato alcun significativo incremento nella frequenza delle crisi durante i 4 mesi di osservazione [54]. Un altro studio ha esaminato la sicurezza e l'efficacia del metilfenidato nella gestione di 2 gruppi di pazienti con ADHD: uno con epilessia l'altro senza epilessia ma con anomalie all'EEG. Questi bambini sono stati seguiti per 12 mesi, ed il metilfenidato era ugualmente efficace in entrambi i gruppi, ed in nessuno dei pazienti con ADHD con anomalie EEG si sono verificate crisi, mentre in quelli con epilessia non si sono verificati cambiamenti significativi nella frequenza delle crisi [55]. In conclusione non c'è alcuna evidenza che dimostri che il trattamento con metilfenidato aumenti il rischio

di insorgenza di crisi in pazienti con ADHD, così come non c'è alcuna controindicazione certa.

3. DESCRIZIONE DELLO STUDIO

3.1. Obiettivi

Gli obiettivi di questo studio sono stati i seguenti:

- descrivere le caratteristiche cliniche ed EEG della comorbidità tra ADHD ed epilessia
- analizzare le differenze nel fenotipo neuropsicologico e comportamentale in pazienti con ADHD con e senza crisi/anomalie EEG al fine di identificare eventuali fattori di rischio
- identificare eventuali associazioni tra le anomalie elettroencefalografiche e le caratteristiche fenotipiche dell'ADHD.

3.2. Materiali e metodi

3.2.1 Il campione

Il campione è costituito da 50 soggetti [43 maschi (86%) e 7 femmine (14%)] selezionati retrospettivamente tra i pazienti ricoverati presso l'IRCCS Fondazione Stella Maris (Pisa) tra gennaio 2009 e dicembre 2012, dimessi con diagnosi di ADHD di tipo combinato e che avevano effettuato almeno un elettroencefalogramma (EEG) durante la loro valutazione clinico-diagnostica. Il campione è stato suddiviso in due gruppi sperimentali: 1. ADHD con crisi epilettiche e/o anomalie EEG (ADHDE); 2. ADHD con EEG normale e senza storia di crisi epilettiche (ADHD-Simplex).

3.2.2 Metodi

Lo studio è stato condotto attraverso la revisione delle cartelle cliniche dei pazienti selezionati e la compilazione di un database delle variabili prese in considerazione.

Dall'anamnesi epilettologica sono state annotate le caratteristiche semiologiche delle crisi, classificate come focali, generalizzate o spasmi, in accordo con la Classificazione dell'International League Against Epilepsy (ILAE) (1981, 1989) e le successive modifiche descritte nel "Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology (2005-2009)". Sono state annotate inoltre l'età d'esordio delle crisi, la frequenza, la presenza e tipo di terapia antiepilettica, l'età dell'ultima crisi, la presenza di remissione e la durata di malattia. La presenza o meno di remissione è stata valutata prendendo come termine minimo un periodo di tempo libero da crisi di almeno 2 anni.

Sono stati esaminati i referti degli EEG di veglia e sonno, eseguiti presso questo istituto, ed è stata annotata la presenza/assenza di anomalie parossistiche (punte, onde aguzze, complessi punta-onda lenta), e la loro prevalente espressione focale (anteriore o posteriore), multifocale o diffusa. Sono state codificate come anomalie anteriori quelle anomalie localizzate a livello delle aree frontali, centrali, temporali anteriori e medie, mentre come anomalie posteriori quelle a localizzazione sulle aree occipito-parieto-temporali posteriori. E' stata annotata inoltre l'eventuale presenza di comorbidità psichiatrica (disturbo dell'umore, disturbo d'ansia/ossessivo-compulsivo, disturbo oppositivo-provocatorio/della condotta, disturbo pervasivo dello sviluppo). Per valutare il profilo emotivo-comportamentale sono stati analizzati inoltre i punteggi ottenuti dalla compilazione delle Child Behavior Checklist (CBCL) dai genitori.

Dalla valutazione neuropsicologica è stato riportato il livello di sviluppo cognitivo, in termini di giudizio globale e dei quozienti intellettivi (totale, verbale e di performance), quando disponibili, derivati dalle scale utilizzate [Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III), Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WIPSSI), Leiter-R, Griffiths]. E' stata esaminata inoltre la valutazione degli apprendimenti

scolastici (lettura, comprensione, scrittura) e codificata come variabile qualitativa in termini di presenza/assenza di difficoltà.

Infine è stata valutata l'anamnesi familiare, annotando la presenza di familiarità per patologie neuropsichiatriche, in particolare convulsioni febbrili, epilessia, ADHD, disturbi dell'umore, disturbi d'ansia.

3.2.3 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software IBM© SPSS version 16. Per l'analisi delle variabili continue è stato utilizzato il t-test. Per le variabili categoriali è stato utilizzato il Chi-squared test, e la correspondence analysis (CA) per ridurre la dimensionalità delle variabili e spiegare le significatività. La significatività statistica è stata considerata per $p \leq 0.05$.

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche cliniche del campione totale

Lo studio è stato condotto su un campione di 50 soggetti con diagnosi di ADHD di tipo combinato (iperattività e inattenzione), costituito da 7 femmine (14%) e 43 maschi (86%) (Figura 1).

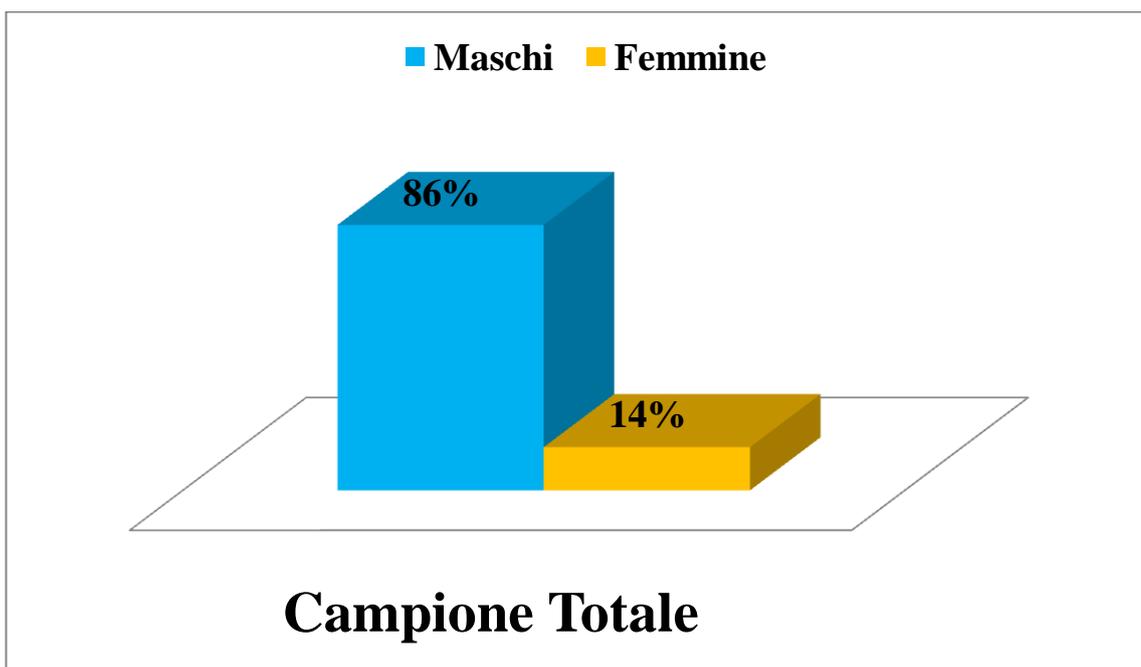


Figura 1. Percentuale di maschi e femmine

L'età all'ultimo follow-up di questi pazienti è compresa tra un minimo di 5,4 anni e un massimo di 19,0 anni con media 10,6 e deviazione standard (DS) 2,9 (Figura 2).

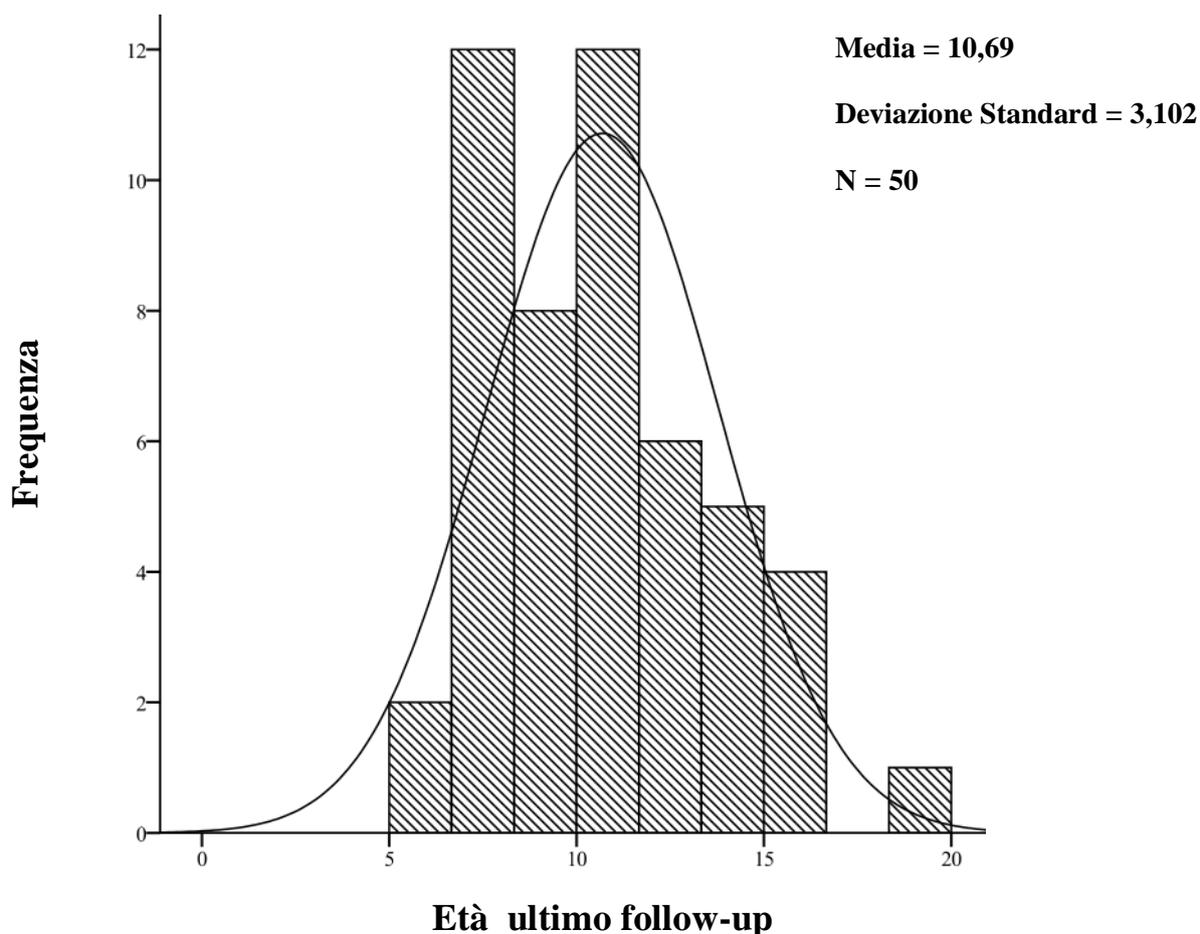


Figura 2. Età all'ultimo follow-up

Dalla storia clinica raccolta su questi 50 pazienti emerge che 7/50 (14%) presentavano anamnesi positiva per sofferenza perinatale; l'esame obiettivo generale e neurologico ha evidenziato inoltre impaccio motorio in 5/50 (10%). Inoltre, di 11/50 soggetti è stato possibile recuperare la circonferenza cranica e tra questi 3/11 sono risultati con microcefalia (inferiore al 3° percentile) e 1 con macrocefalia (superiore al 97° percentile).

Per quanto riguarda il livello di sviluppo cognitivo, questo risultava nella norma in 25/50 pazienti (50%), mentre 11/50 (22%) avevano un livello cognitivo in area limite,

8/50 (16%) un ritardo mentale lieve, e 6/50 (12%) un ritardo mentale di grado medio (Figura 3).

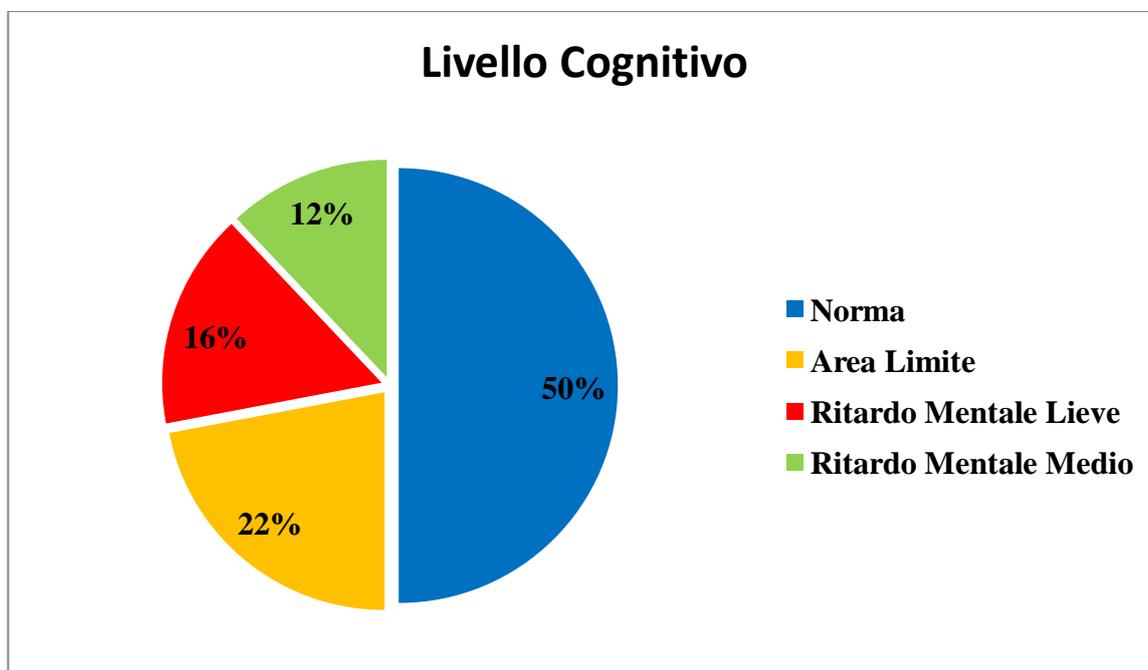


Figura 3. Livello di sviluppo cognitivo

Riguardo inoltre alle altre possibili comorbidità, dall'analisi del campione risultava la presenza di ritardo del linguaggio in 14/50 pazienti (28%), un disturbo specifico dell'apprendimento (DSA) in 8/50 individui (16%), e un disturbo del sonno in 10/50 (20%).

Le abilità scolastiche (scrittura, lettura e comprensione di un testo scritto) sono state valutate su un gruppo ristretto di 30/50 pazienti, escludendo quindi dall'analisi quei bambini con disturbo specifico dell'apprendimento e/o con ritardo mentale di grado lieve e moderato. Di questi 30 pazienti, 11/30 (37%) presentavano difficoltà nelle abilità scolastiche. In particolare 5 individui (16,7%) nella lettura, scrittura e comprensione, 4 (13,4%) soltanto nella comprensione di un testo scritto, 1 (3,3%) in lettura e

comprensione, ed infine 1 (3.3%) solo nella scrittura. In Figura 4 è mostrata la relativa percentuale con cui tale deficit si presentava nel campione oggetto di studio in relazione a ciascuna area dell' apprendimento.

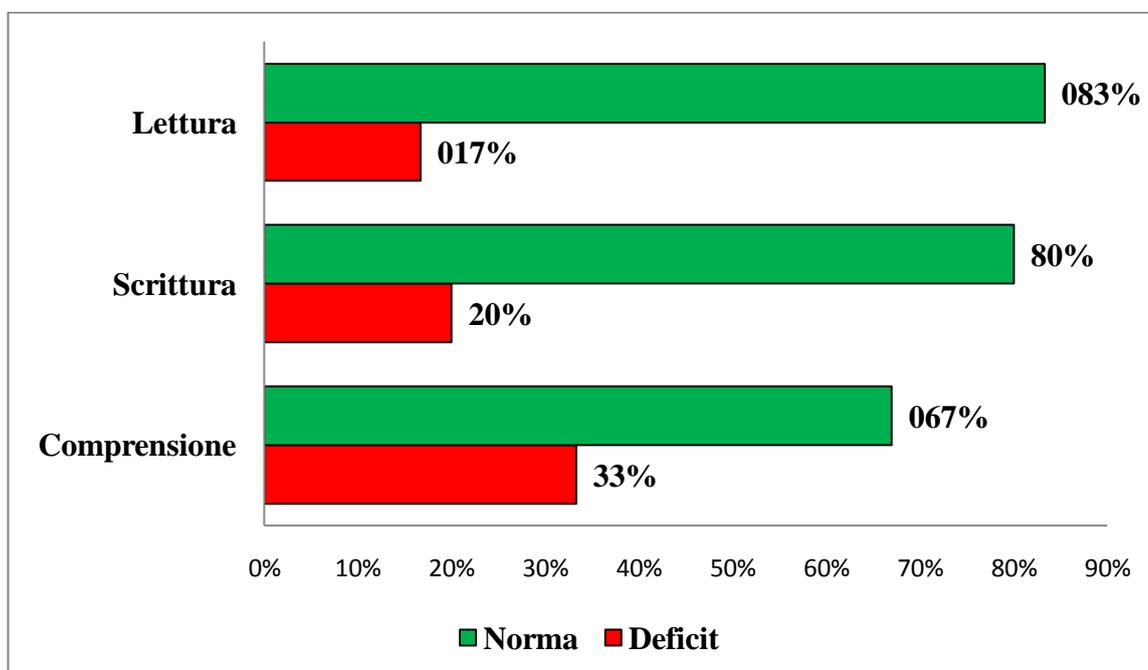


Figura 4. Abilità scolastiche

Nel nostro campione, 13/50 (26%) soggetti presentavano anche epilessia in associazione all' ADHD. Di questi, 4/13 (30%) presentavano una familiarità per epilessia e 3/13 (23,1%) per convulsioni febbrili. Per quel che riguarda il tipo di epilessia, 10/13 pazienti (76,9%) presentavano una forma focale, mentre 3/13 (23,1%) un' epilessia generalizzata (Figura 5)

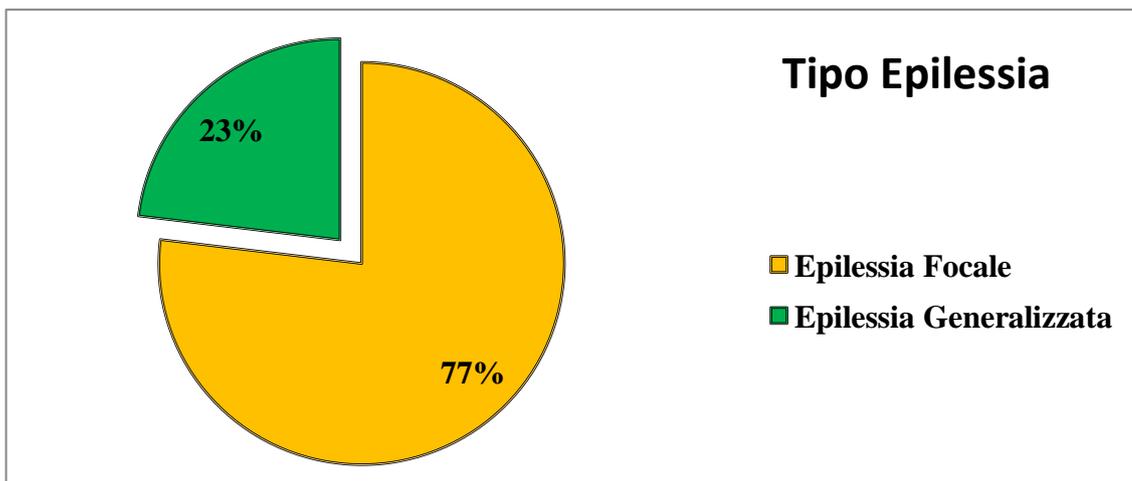


Figura 5. Tipo di Epilessia

Per quanto riguarda il tipo di crisi, 5/13 pazienti (38,5%) avevano una storia di crisi focali complesse, 5/13 (38,5%) di crisi focali secondariamente generalizzate, 2/13 (15,3%) di crisi generalizzate tonico-cloniche, e un solo paziente (7,7%) presentava una storia di crisi miocloniche (Figura 6).

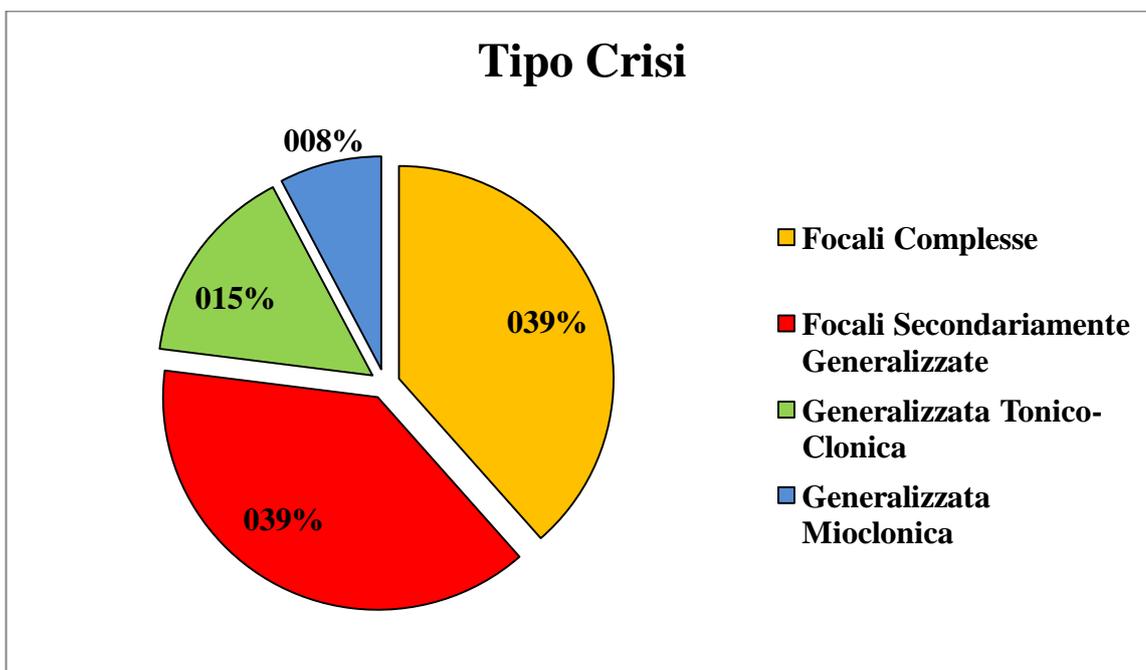


Figura 6. Tipo di Crisi in Pazienti con comorbidità di Epilessia ed ADHD

Tutti i pazienti con crisi erano sottoposti a terapia antiepilettica, questa a seconda dei casi variava da una monoterapia ad una duplice terapia. L'età d'esordio delle crisi era compresa tra un minimo di 4 mesi ed un massimo di 11 anni, con una media di 5,3 anni ed una deviazione standard di 3,5.

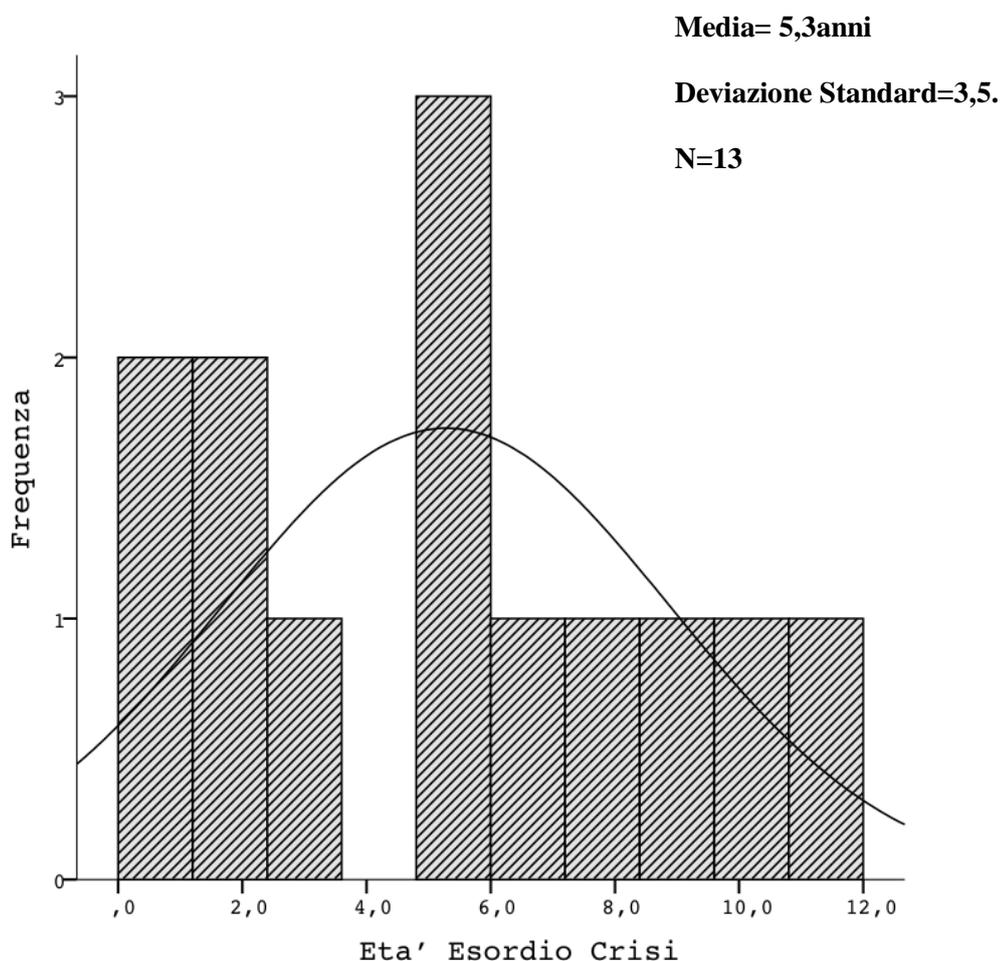


Figura 7. Età esordio crisi nel gruppo dei pazienti con ADHD ed epilessia.

Dei 12 pazienti con follow-up epilettologico di almeno 2 anni, è risultato infine che 5/12 (41,7%) erano in fase di remissione, mentre 7/12 (58,3%) erano ancora in fase di malattia.

4.2 Caratteristiche EEG del campione totale

In ciascun paziente del nostro campione è stata eseguita almeno una registrazione EEG sia in veglia che in sonno, e l'analisi dei tracciati ha evidenziato anomalie in 24/50 pazienti (48%), mentre i restanti 26 pazienti (52%) mostravano un EEG nella norma. 10/24 pazienti (41,7%) presentavano esclusivamente anomalie in sonno, 14/24 (58,3%) sia in veglia che in sonno, mentre nessuno aveva anomalie esclusivamente in veglia (Figura 8).

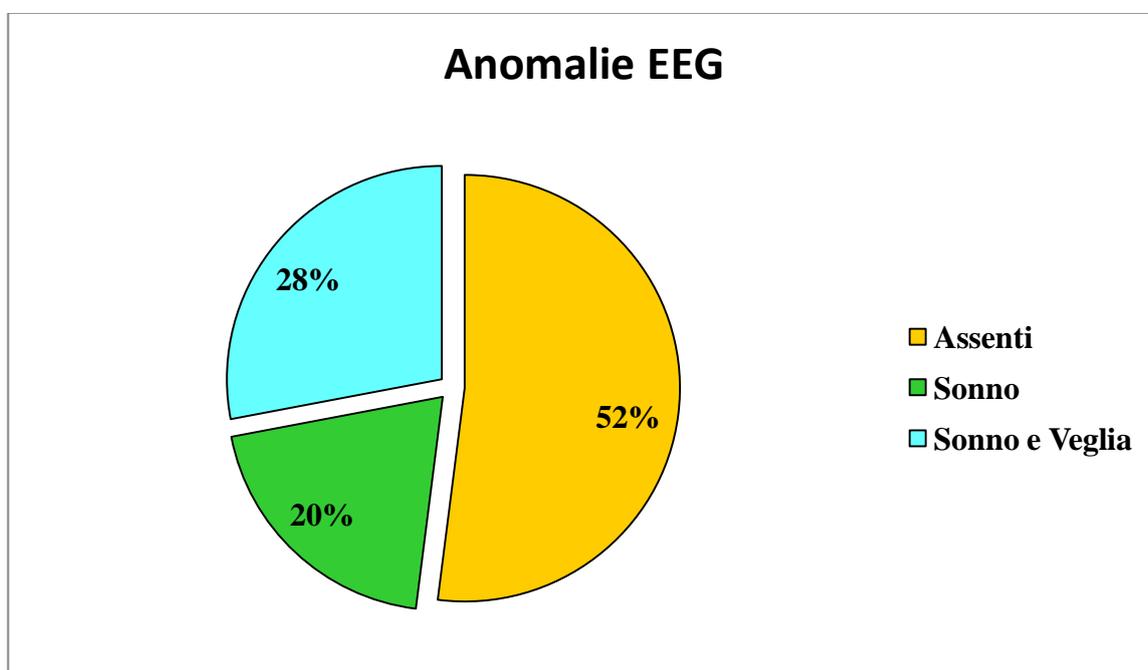


Figura 8. Anomalie EEG

Riguardo alla sede delle anomalie EEG, 18/24 pazienti (75%) avevano anomalie focali, i restanti 6/24 pazienti (25%) multifocali e/o diffuse. Le anomalie focali erano localizzate sulle aree anteriori in 14/18 soggetti (77,8%), mentre 4/18 (22,2%) avevano anomalie incidenti sulle aree posteriori (Figura 9).

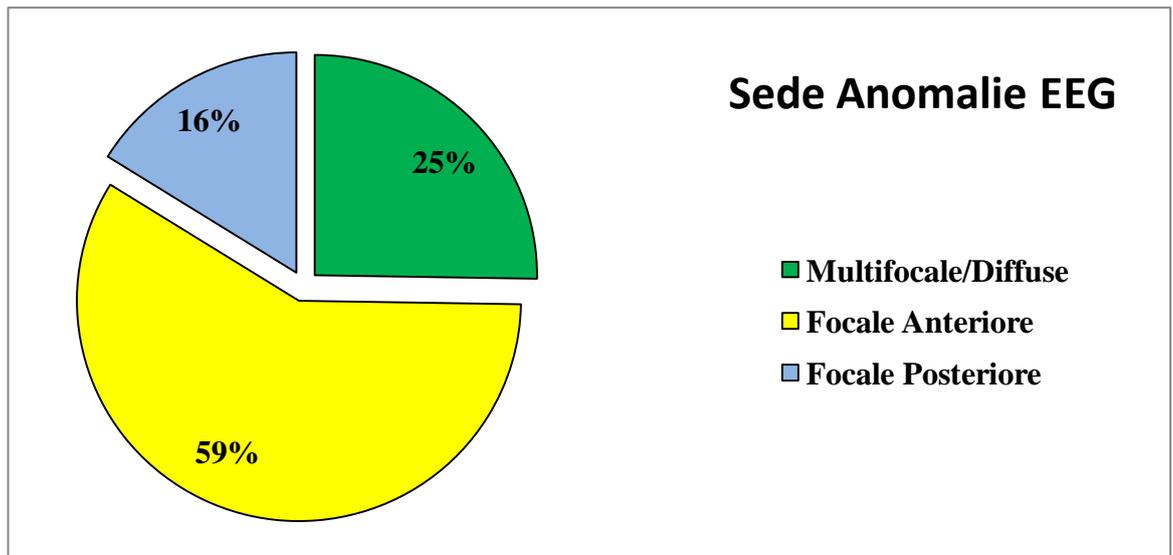


Figura 9. Sede delle Anomalie EEG

Infine , 12/50 (24%) soggetti nel nostro campione avevano effettuato una RMN encefalo. Di questi, 5/12 (41,7%) non mostravano alterazioni morfologiche significative, mentre 7/12 (58,3%) presentavano anomalie. In Tabella 1 sono sintetizzati i dati neuro-radiologici dei 12 individui sottoposti a RMN encefalo (4/12 con ADHD-simplex e 8/12 con ADHDE).

Tabella 1. Caratteristiche neuroradiologiche

	Tipo Diagnosi	Referto RMN
Paziente n.1	ADHD-Simplex	Lesione nuclei della base di sinistra esito di probabile pregressa patologia vascolare
Paziente n.2	ADHD-Simplex	Ipoplasia del verme inferiore e degli emisferi cerebellari. Ampie la cisterna peri-tronculare e la cisterna dell'angolo ponto-cerebellare
Paziente n.3	ADHD-Simplex	Normale
Paziente n.4	ADHD-Simplex	Normale
Paziente n.5	ADHDE	Malformazione Arnold-Chiari tipo I
Paziente n.6	ADHDE	Gliosi sostanza bianca adiacente il corno frontale destro e peri-trigonale bilaterale compatibili con pregressa sofferenza ipossico-ischemica perinatale
Paziente n.7	ADHDE	Gliosi sostanza bianca retro-trigonale e occipitale bilaterale
Paziente n.8	ADHDE	Gliosi sostanza bianca della regione peri-trigonale di entrambi i lati possibile esito di danno anossico
Paziente n.9	ADHDE	Area di alterato segnale in sede sottocorticale temporo-fronto-parietale destra con dilatazione e stiramento del ventricolo laterale omolaterale. Zone di alterato segnale in sede peri-ventricolare e del centro semiovale bilateralmente
Paziente n.10	ADHDE	Normale
Paziente n.11	ADHDE	Normale
Paziente n.12	ADHDE	Normale

4.3 Analisi tra i gruppi ADHD con Epilessia e/o crisi epilettiche (ADHDE) e ADHD-Simplex

Il campione clinico è stato diviso in 2 gruppi: il primo costituito da bambini con diagnosi di ADHD di tipo combinato e presenza di crisi e/o anomalie EEG (gruppo ADHDE) e il secondo costituito da bambini con diagnosi di ADHD di tipo combinato con assenza di crisi e EEG normale (ADHD-Simplex). Il primo gruppo è costituito da 24 pazienti di cui 13/24 (54%) hanno una diagnosi di epilessia e anomalie nel tracciato EEG, e 11/24 (46%) presentano solo anomalie EEG in assenza di crisi. Il secondo gruppo (ADHD-Simplex) è costituito da 26 pazienti.

4.3.1. Familiarità

L'analisi della presenza di familiarità per problematiche neuropsichiatriche (disturbo dell'umore, disturbo d'ansia, epilessia, convulsioni febbrili, ADHD) ha evidenziato nei pazienti ADHDE una significativa associazione con "familiarità per epilessia" ($\chi^2=7,386$; $df=1$; $p=0,007$). Per quel che riguarda invece la presenza delle altre familiarità, nei due gruppi non sono emerse ulteriori associazioni significative.

4.3.2. Sviluppo Cognitivo e del Linguaggio - Abilità di Apprendimento

Per quanto riguarda il livello cognitivo valutato in termini di QIT la metà del nostro campione presenta un deficit che va da un livello cognitivo in area limite, ad un ritardo mentale di grado medio. Rispetto alla prevalenza nella popolazione pediatrica generale (1-3%), la prevalenza di ritardo mentale nel nostro campione appare più elevata (50%), ma non sono presenti differenze significative tra i gruppi sperimentali (ADHDE e ADHD-Simplex). Anche lo sviluppo del linguaggio e le abilità di apprendimento non apparivano significativamente associate ad uno dei due gruppi sperimentali analizzati.

4.3.3. Comorbidità Psichiatrica

La valutazione delle comorbidità psichiatriche (disturbo dell'umore, disturbo d'ansia, enuresi/encopresi, disturbo della condotta/disturbo oppositivo-provocatorio (DOP), disturbo pervasivo dello sviluppo e disturbo specifico dell'apprendimento) ha rivelato nel gruppo ADHDE un'associazione tendente alla significatività con il “disturbo pervasivo dello sviluppo” ($\chi^2=3,457$; $df=1$; $p=0,063$). Mentre nel gruppo ADHD-Simplex si è trovata un'associazione tendente alla significatività con la presenza di comorbidità per “disturbo della condotta/disturbo oppositivo-provocatorio” ($\chi^2=3,311$; $df=1$; $p=0,069$) e per “disturbo d'ansia” ($\chi^2=3,707$; $df=1$; $p=0,054$) (Tabella 1).

Tabella 1. Comorbidità Psichiatrica

	Campione totale	ADHDE	ADHD simplex	Df	Test	P
Numerosità del campione	50	24(48%)	26(52%)			
Disturbo Umore						
Sì	5 (10%)	1 (20%)	4 (80%)			
No	45 (90%)	23(51,1%)	22(48,9%)	1	$\chi^2=1,745$	0,187
Disturbo d'ansia						
Sì	7 (14%)	1(14,3%)	6 (85,7%)			
No	43 (86%)	23(53,5%)	20(46,5%)	1	$\chi^2=3,707$	0,054
Enuresi/Encopresi						
Sì	6 (12%)	4(66,7%)	2(33,3%)			
No	44 (88%)	20(45,5%)	24(54,5%)	1	$\chi^2=0,952$	0,329
Disturbo Condotta/DOP						
Sì	19 (38%)	6(31,5%)	13(68,5%)			
No	31 (62%)	18(58,1%)	13(41,9%)	1	$\chi^2=3,311$	0,069
Disturbo Pervasivo Sviluppo						
Sì	3 (6%)	3(100%)	0 (0%)			
No	47 (94%)	21(44,7%)	26(55,3%)	1	$\chi^2=3,457$	0,063
DSA/ Disturbo Specifico Apprendimento						
Sì	8 (16%)	5(62,5%)	3(37,5%)			
No	42 (84%)	19(45,3%)	23(54,7%)	1	$\chi^2=0,802$	0,370

L'analisi statistica sulle variabili continue ha evidenziato una significativa differenza a carico di alcune sottoscale della CBCL 6-18 compilate dalle madri. In particolare punteggi della sottoscala CBCL-6 (problemi di attenzione; $t=-2,171$; $df=26$; $p=0,039$), CBCL-7 (comportamento aggressivo; $t=-2,228$; $df=26$; $p=0,035$), CBCL-8 (trasgressione delle regole/delinquenza; $t=-2,190$; $df=25$; $p=0,038$) e CBCL-est (problemi esternalizzanti; $t=-2,063$; $df=26$; $p=0,049$) sono risultati significativamente più bassi (e quindi più prossimi alla norma) nei bambini del gruppo ADHDE rispetto ai bambini del gruppo ADHD-simplex.

4.4. Analisi tra i gruppi in base alla sede delle anomalie EEG

I pazienti con anomalie EEG sono stati suddivisi in ulteriori gruppi in base alle anomalie EEG riscontrate, una prima suddivisione è stata fatta tra il gruppo con anomalie EEG di tipo focale e il gruppo con anomalie EEG di tipo multifocale e/o diffuse.

Tra questi due gruppi non sono emerse differenze per quanto riguarda il genere, la presenza di familiarità neuropsichiatriche, il livello cognitivo, le abilità negli apprendimenti scolastici e le comorbidità psichiatriche. L'unica associazione statisticamente significativa è emersa tra punteggi nel range borderline nella sottoscala CBCL-6 (problemi di attenzione) ($t=-2,294$; $df= 10$; $p=0,045$) ed il gruppo con anomalie multifocali/diffuse.

Abbiamo inoltre riscontrato che i bambini del gruppo con anomalie multifocali/diffuse hanno una minore rappresentazione (anche se non statisticamente significativa) rispetto ai valori attesi, di ritardo del linguaggio ($\chi^2=3,294$; $df=1$; $p=0,070$).

Un'ulteriore analisi è stata effettuata dividendo i pazienti con anomalie EEG focali in due gruppi a seconda che le anomalie EEG siano prevalenti anteriormente o posteriormente.

Il gruppo dei pazienti con anomalie focali anteriori non presenta associazioni significative per genere, familiarità neuropsichiatriche, livello cognitivo, abilità negli apprendimenti e comorbidità neuropsichiatriche.

Al contrario il gruppo dei pazienti con anomalie focali posteriori ha mostrato un fenotipo particolare, caratterizzato dalla presenza di più d'una associazione statisticamente significativa. Tra queste troviamo la sofferenza perinatale ($\chi^2=12,600$; $df=2$; $p=0,001$), la familiarità per il disturbo dell'umore ($\chi^2=4,114$; $df=1$; $p=0,028$), la comorbidità con disturbo d'ansia e/o disturbo ossessivo-compulsivo ($\chi^2=3,706$; $df=1$; $p=0,04$), la comorbidità con disturbo pervasivo dello sviluppo ($\chi^2=7,875$; $df=1$; $p=0,003$) e il ritardo mentale lieve/medio ($\chi^2=4,018$; $df=1$; $p=0,028$) (Tabella 2).

Tab. 2 Risultati statisticamente significativi nel gruppo con anomalie EEG posteriori

	Campione totale	Pz con Anomalie Anteriori	Pz con Anomalie Posteriori	Df	Test	P
Numerosità del campione	18	14 (77,8%)	4 (22,2%)			
Sofferenza peri- natale						
Sì	3(16,7%)	0	3(100%)	1	$\chi^2=12,600$	0,001
No	15(83,3%)	14(93,3%)	1(6,7%)			
Familiarità Dist Umore						
Sì	3 (16,7%)	1(33,3%)	2(66,7%)	1	$\chi^2=4,114$	0,028
No	15(83,3%)	13(86,7%)	2(13,3%)			
Ritardo Cognitivo						
Sì	6(33,3%)	3(50%)	3(50%)	1	$\chi^2=4,018$	0,028
No	12(66,7%)	11(91,7%)	1(8,3%)			
Ansia/Dist Ossessivo- Compulsivo						
Sì	1 (5,6%)	0	1(100%)	1	$\chi^2=3,706$	0,04
No	17(94,4%)	14(82,4%)	3(17,6%)			
Dist Pervasivo Sviluppo						
Sì	2 (11,1%)	0	2(100%)	1	$\chi^2=7,875$	0,003
No	16(88,9%)	14(87,5%)	2(12,5%)			

In particolare i pazienti con ADHD e anomalie posteriori mostrano una tendenza ad associarsi ($p=0,07$) con un quoziente intellettivo totale più basso, il cui punteggio medio si colloca nell'area del ritardo mentale di grado lieve ($QIt=55$), rispetto a bambini con

ADHD e anomalie anteriori, i quali invece presentano mediamente un quoziente intellettivo nella norma (QIt=90) (Figura 10)

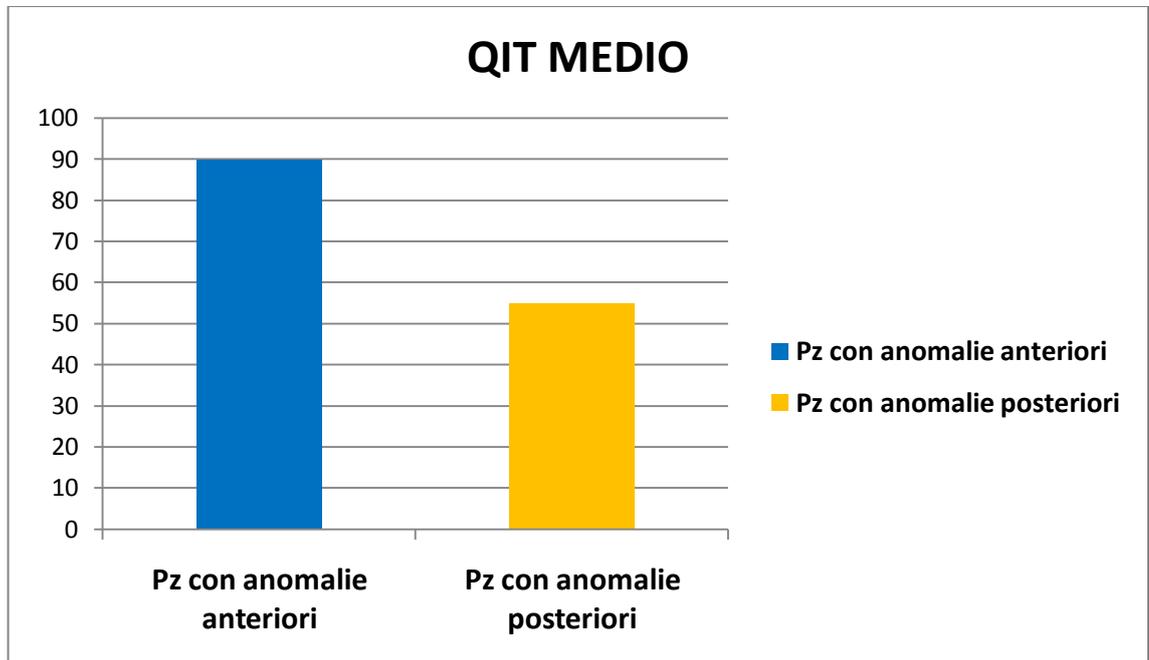


Figura 10. QIT medio dei 2 gruppi

Per quel che riguarda eventuali associazioni tra anomalie EEG e alterazioni riscontrate alla RMN non si sono osservate chiare significatività statistiche.

5. DISCUSSIONE

Questo studio ha evidenziato, in un campione di soggetti con diagnosi di ADHD di tipo combinato, la presenza di una elevata percentuale di anomalie EEG (48%), che risulta superiore rispetto a quella della popolazione generale (1,5% - 4%) [24]. Questo risultato è in linea con i dati della letteratura che riportano un'incidenza della comorbidità ADHD-anomalie EEG che oscilla tra il 6% e il 53%; tale variabilità potrebbe essere dovuta alle diverse modalità di registrazione (in sonno e/o in veglia) [24]. La maggior parte delle anomalie emergono infatti durante il sonno [25], dato confermato anche da questo studio in cui il 41,7% dei pazienti ha anomalie soltanto in sonno e il 58,3% sia in veglia che in sonno. Tale osservazione suggerisce che, qualora durante il percorso diagnostico di pazienti con ADHD sia indicata l'esecuzione di un EEG, questo venga registrato in maniera completa, sia in veglia che in sonno, per escludere con certezza l'eventuale presenza di anomalie.

Per quanto riguarda la tipologia delle anomalie EEG, nel nostro campione prevalgono le anomalie focali (83,3% dei pazienti) rispetto a quelle diffuse e/o multifocali (16,7% dei pazienti). Inoltre, tra le anomalie focali sono maggiormente rappresentate quelle a localizzazione anteriore rispetto a quelle posteriori, in accordo con i dati della letteratura che riportano una prevalenza di anomalie frontali [26] e/o centrottemporali [56] rispetto a quelle parietali e occipitali. Le basi fisiopatologiche che spiegano la presenza di anomalie EEG in pazienti con ADHD non sono ancora del tutto note. La maggiore prevalenza di anomalie sulle aree anteriori (aree frontali, centrali, temporali anteriori e medie) rilevata anche nel nostro studio potrebbe suggerire un'alterazione dei circuiti neuronali a carico di queste regioni. Numerose evidenze infatti [57] ipotizzano il probabile coinvolgimento fisiopatologico delle reti neuronali fronto-striatali

nell'ADHD. In particolare alcuni autori [58] descrivono mediante studi di neuro-imaging una riduzione di volume a carico della corteccia prefrontale laterale, della corteccia cingolata anteriore dorsale, del nucleo caudato e del putamen in pazienti con ADHD.

Nel nostro campione, inoltre, l'incidenza di epilessia è del 26% (13/50), percentuale maggiore sia rispetto a quella nella popolazione generale (0,5-1%) [3], che in pazienti con ADHD (2%) [2]. L'elevata incidenza di epilessia nel nostro campione tuttavia, è verosimilmente influenzato da un bias di reclutamento correlato al tipo di patologia (prevalentemente epilettica) che accede al reparto dove si è svolto l'arruolamento. La percentuale di soggetti con crisi focali (76,9%) è nettamente superiore rispetto a quella dei pazienti con crisi generalizzate (23,1%) in accordo con alcuni studi in letteratura che riportano un'incidenza maggiore di deficit attentivi in pazienti con crisi parziali complesse [11]. Il 30,7% dei pazienti con epilessia (4/13) e il 18,2% di quelli con anomalie EEG (2/11) presenta una familiarità per epilessia. Nessun bambino con ADHD-Simplex presenta invece tale familiarità. L'associazione statisticamente significativa ($p=0,007$) tra ADHD e familiarità per epilessia suggerisce che una storia familiare di crisi potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di epilessia e/o anomalie EEG nell'ADHD.

I bambini con ADHD presentano una maggiore incidenza di ritardo dello sviluppo cognitivo (60,5%) [3] rispetto alla popolazione generale (1-3% considerando come cut-off un QIT di 70; 10% con un cut-off di 75) [47]. I dati emersi dall'analisi del nostro campione confermano questa maggiore incidenza: il 50% dei bambini presenta difficoltà cognitive, in particolare il 22% mostra un livello cognitivo in area limite (QIT tra 70-80), il 16% si colloca nell'ambito del ritardo di grado lieve (QIT tra 50-55 e 70), mentre il 12% nell'ambito del ritardo di grado medio (QIT tra 35 e 50-55). Le difficoltà

attentive e di autoregolazione cognitiva, la tendenza a fornire risposte impulsive e l'iperattività che caratterizzano l'ADHD potrebbero influire negativamente sulla risoluzione delle prove di valutazione del QIT e spiegare almeno in parte questa maggiore incidenza di ritardo dello sviluppo cognitivo [33]. La presenza di epilessia e/o anomalie EEG non sembra incidere sulle difficoltà cognitive, in quanto non sono emerse differenze significative nella frequenza di disabilità intellettiva tra i due gruppi sperimentali, in accordo con quanto riportato in letteratura [3].

L'analisi delle comorbidità psichiatriche ha evidenziato un fenotipo comportamentale apparentemente più grave nel gruppo ADHD-Simplex. Tali pazienti sembrano presentare infatti una maggiore frequenza di disturbi da comportamento dirompente, come evidenziato dalle differenze significative emerse rispetto all'ADHDE nei punteggi della CBCL relativi alla scala dei problemi esternalizzanti ($p=0,049$), della trasgressione di regole ($p=0,038$), e dei problemi di comportamento aggressivo ($p=0,035$) e, seppur con una tendenza alla significatività, dalla maggiore frequenza di disturbo della condotta/oppositivo-provocatorio ($p=0,069$). Inoltre i pazienti con ADHD-Simplex mostrano maggiori difficoltà nel mantenimento dell'attenzione come evidenziato dai punteggi significativamente più elevati nella scala dei problemi di attenzione della CBCL ($p=0,039$) rispetto ai bambini con ADHDE. Infine la comorbidità con un disturbo d'ansia sembra essere anch'essa più frequente nei soggetti con ADHD-Simplex, sebbene questo dato sia sostenuto soltanto da una tendenza alla significatività statistica ($p=0,054$) e necessita pertanto di ulteriori conferme.

In questo studio abbiamo condotto inoltre un'analisi più dettagliata in base alla sede delle anomalie EEG al fine di individuare eventuali differenze fenotipiche o fattori di rischio legati alla localizzazione. Tale analisi ha evidenziato che i pazienti con ADHD e anomalie EEG sulle aree posteriori presentano un fenotipo clinico più grave. Tale

condizione si associa infatti in maniera statisticamente significativa alla presenza di ritardo cognitivo di grado lieve/medio ($p=0,028$), come evidenziato anche dal punteggio medio dei QIT più basso (55) rispetto a quello dei bambini con ADHD e anomalie EEG anteriori (90), sebbene non in modo statisticamente significativo ($p=0,059$). Nei bambini con anomalie EEG sulle aree posteriori è emersa inoltre una marcata associazione con la comorbidità con un disturbo d'ansia e/o ossessivo-compulsivo ($p=0,04$) e con il disturbo pervasivo dello sviluppo (DPS) ($p=0,003$). I pazienti con DPS, presentano frequentemente EEG anomali o crisi [60] con una prevalenza delle anomalie sulle aree frontali [56] o temporali [59]. La maggiore frequenza di una localizzazione posteriore delle anomalie nei bambini con DPS associata ad ADHD nel nostro studio, suggerisce l'esistenza di un possibile fenotipo clinico ed elettroencefalografico distinto che meriterebbe pertanto ulteriore conferma e caratterizzazione attraverso un ampliamento del campione.

In sintesi l'analisi della localizzazione delle anomalie EEG ha evidenziato due distinti fenotipi: uno con ADHD e anomalie anteriori, che potrebbe rappresentare la forma più classica di ADHD, l'altro con ADHD e anomalie posteriori, caratterizzata da un maggior rischio di comorbidità psichiatriche e di compromissione dal punto di vista funzionale con un possibile peggiore impatto sullo sviluppo.

La precoce identificazione di questo fenotipo potrebbe essere pertanto utile nell'ambito della pratica clinica al fine di monitorare i soggetti con ADHD e anomalie posteriori sia sul piano dell'evoluzione dello sviluppo cognitivo che per individuare precocemente possibili comorbidità psichiatriche ed avviare misure terapeutiche riabilitative e/o farmacologiche.

I risultati ottenuti da questo studio aprono ulteriori spunti di ricerca sia in termini di conferma dei risultati stessi, ottenuti su un campione limitato di soggetti, che di possibili sviluppi futuri inerenti ad esempio l'uso di terapie farmacologiche specifiche per l'ADHD (Metilfenidato) in soggetti con epilessia e/o anomalie EEG. Data la ridotta numerosità del campione e di individui in terapia con Metilfenidato non è stato possibile valutare eventuali effetti sulla storia naturale dell'epilessia. Tale dato appare ad oggi ancora discordante in letteratura e meriterebbe pertanto di ulteriori approfondimenti.

6. CONCLUSIONI

Questo studio conferma l'evidenza già descritta in letteratura di una comorbidità tra ADHD ed epilessia e/o anomalie EEG in particolare di tipo focale a localizzazione anteriore.

La maggiore frequenza di disabilità intellettiva nei pazienti con ADHD nel nostro campione non sembra essere influenzata dalla presenza o meno di epilessia e/o anomalie EEG.

Nell'ambito dell'ADHD con anomalie EEG emerge la presenza di due possibili fenotipi neurocomportamentali distinti sulla base della localizzazione anteriore o posteriore delle anomalie. Il fenotipo con anomalie posteriori sembra essere più grave per un maggior rischio di ritardo mentale e di ulteriori comorbidità psichiatriche.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Parisi, Moavero, Verrotti, Curatolo. *Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy*. Brain and Development 2009; 32:10-16
- [2] Williams J, Schulz EG, Griebel MI. *Seizure occurrence in children diagnosed with ADHD* Clin Pediatr 2001; 40:221-4
- [3] Socanski D, et al. *Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD)* Seizure 2013; 22:651-5
- [4] Hauser WA et al., 1993
- [5] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe´ SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE, *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005–2009*, Epilepsia 2010
- [6] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Rev.* Washington, DC: DSM-IV-R. 2000
- [7] DSM-IV -R
- [8] Ounsted C. *The hyperkinetic syndrome in epileptic children*. Lancet 1955; 269:303-11
- [9] Dunn DW Kronenberger WG. *Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical consideration*. Semin PediatrNeurol 2005; 12:222-8
- [10] Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. *ADHD and epilepsy in childhood*. 2003; 45:50-4
- [11] Semrud-Clikeman M, Wical B. *Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD*. Epilepsia 1999; 40:211-5
- [12] Schubert R. *Attention deficit disorder and epilepsy*. Pediatric Neurology 2005;32:1-10

- [13] Powell AL, Yudd A, Zee P, Mandelbaum DE. *Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son*. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1997 10:151-4
- [14] Steriade MTimofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. Neuron 2003; 37:563-76
- [15] Holmes GLLenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. Epilepsy Behav 2006; 8:504-15
- [16] Herman B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. *The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy*. Brain 2007; 130:3135-48
- [17] Hermann BP, Jones JE, Sheth R, Koehn M, Becker T, Fine J, et al. Growing up with epilepsy: a two-year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. Epilepsia 2008; 49:1847-58
- [18] Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. *Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood*. Dev Med Child Neurol 2005; 47:126-32
- [19] Dodrill CB, Wilkus RJ. Neuropsychological correlates of the EEG in epileptics. Generalized non-epileptiform abnormalities. Epilepsia 1978;19:453-62
- [20] Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarma T, et al. Attentional problems in epilepsy: possible significance of epileptogenic focus. Epilepsia 1994; 35:1091-96
- [21] Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH *Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children*. Epilepsia 2003;44:1241-4

- [22] Deltour L, Barathon M, Quaglino V, Vernier MP, Desprez P, Boucart M, et al. *Children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) show impaired attentional control: evidence from an attentional capture paradigm*. *Epileptic Disord* 2007; 9:32-8
- [23] Kohrman MH, Carney PR. *Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood*. *Pediatr Neurol* 2000; 23:107-13
- [24] Katherine Nickels, MD, and Elaine Wirrell, MD, FRCPC (2008) “*Electrical Status Epilepticus in Sleep*” *Pediatric Neurology* 15:50-60
- [25] Giulia Valvo, Francesca Novara, Paola Brovedani, Anna Rita Ferrari, Renzo Guerrini, Orsetta Zuffardi, Federico Sicca (2012) “*22q11.2 Microduplication syndrome and epilepsy with continuous spikes and waves during sleep (CSWS). A case report and review of the literature*” *Epilepsy & Behavior* 25: 567-572
- [26] Oscar Sans Capdevilla, Ehab Dayyat, Leila Kheirandish-Gozal, David Gozal “*Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep*” *Sleep Med* 2008; 9:303-9
- [27] Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. *Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities*. *J Child Neurol* 2009; 24:727-733
- [28] Millichap JJ, Stack CV, Millichap JG. *Utility of the Electroencephalogram in Attention Deficit Hyperactivity Disorder* *Clinical EEG and Neuroscience* 2011;42:180
- [29] Millichap JJ, Stack CV, Millichap JG. *Utility of the Electroencephalogram in Attention Deficit Hyperactivity Disorder* *Clinical EEG and Neuroscience* 2011;42:180

- [30] American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines. *Pediatrics* 2001
- [31] Bidwell LC, Willcutt EG, Defries JC, Pennington BF. *Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Biol Psychiatry* 2007; 62:991-998
- [32] L. Cinnamon Bidwell, F. Joseph McClernon, Scott H. Kollins *Cognitive enhancers for the treatment of ADHD* *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2011; 99:262-274
- [33] Barkley RA. *Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD*. *Psychol Bull* 1997; 121:65-94
- [34] Linee Guida AIDAI (Associazione Italiana Deficit Attenzione e Iperattività)
- [35] Jane Williams *Learning and behavior in children with epilepsy* *Epilepsy and Behavioral* 2003; 4:107-11
- [36] Karina Soares Loutfi, Alysson Massote Carvalho, Joel Alves Lamounier, Jane de Almeida Nascimento *ADHD and epilepsy: contributions from the use of behavioral rating scales to investigate psychiatric comorbidities* *Epilepsy and Behavior* 2011; 20:484-489
- [37] Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. *The frequency complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy*. *Brain* 2007; 130:3135-48
- [38] Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, et al. *Behaviour problems in children before first recognised seizure*. *Pediatrics* 2001; 107:115-22
- [39] Aldenkamp AP, Arends J, Overweg-Plandsoen TC, van Bronswijk KC, Schyns-Soeterboek A, Linden I, et al. *Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect*

epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. J Child Neurol 2001; 16:119-23

- [40] Semrud-Clikeman MW, Wical B. *Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD* Epilepsia 1999; 40:211-15
- [41] Weinberg WA, Harper CR, Schraufnagel CD, et al. *Attention deficit hyperactivity disorder: a disease or a symptom complex.* J Pediatr 1999; 130:665-9
- [42] Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. *ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children.* Arch Gen Psychiatry 2004;61:731-6
- [43] Williams J, Bates, S, Griebel ML, et al. *Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioral changes.* Epilepsia 1998; 39:1064-9
- [44] Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL, et al. *Attention deficits are not characteristic of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy.* Epilepsia 2002; 43:301-10
- [45] Curatolo P. *The neurology of attention deficit/hyperactivity disorder.* Brain Dev 2005; 27:541-3
- [46] Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. *Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder.* Biol Psychiatry 2007; 61:1361-9
- [47] Rubia K, Overmayer S, Taylor E, Bammer M, Williams SC, Simmons A, et al. *Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI.* Am J Psychiatry 1999; 156:891-6

- [48] Curatolo P, Paloscia C, D'Agati E, Moavero R, Pasini A. *The neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder*. Eur J Paediatr Neurol 2008; 13:299-304
- [49] Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. *Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol 2007; 17:11-7
- [50] Jensen V, Rinholm JE, Johansen TJ, Medin T, Storm-Mathisen J, Sagvolden T, et al. *N-methyl-D-aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder*. Neuroscience 2008; 158:353-64
- [51] Physician's Desk Reference (PDR) [Physician's Desk Reference 2007. Montvale, NJ; Thomson PDR, 2007
- [52] Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. *Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD*. Pediatr Neurol 2001; 24:99-102
- [53] Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. *Methylphenidate in children with seizures and attention deficit disorder*. Am J Disc Child 1989; 143:1081-6
- [54] Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, et al. *Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective*. J Pediatr 1997; 130:670-4
- [55] Gucuyener K, Erdemoglu K, Senol S, et al. *Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities*. J Child Neurol 2003; 18:109-12

- [56] Kawatani M, et al. *Focal EEG abnormalities might reflect neuropathological characteristics of pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder*. Brain Dev. 2012; 34:723-30
- [57] Paolo Curatolo, Elisa D'Agati, Romina Moavero *The neurobiological basis of ADHD* Ital J of pediatrics 2010; 36:79
- [58] Emond V, Joyal C, Poissant H: *Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Encephale 2009; 35:107-114
- [59] Chez MG, et al. *Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005*. Epilepsy Behav. 2006; 8: 267-71
- [60] Tuchman R, Cuccaro M, Alessandri M *Autism and epilepsy: Historical perspective*. Brain Dev 2010; 32:709-718