

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
MEDICINA DEL SONNO**

**Ciclo XXV°**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/D6**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/26**

**RESA DIAGNOSTICA DI ANAMNESI, EEG INTERCRITICO ED HOME-  
MADE VIDEO NEGLI EPISODI PAROSSISTICI NOTTURNI: CONFRONTO  
CON LA VEPSG**

**Presentata da: Dott.ssa Marcella Broli**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Pietro Cortelli**

**Relatore**

**Prof. Paolo Tinuper**

**Esame finale anno 2013**

# INDICE

---

---

## **INTRODUZIONE**

EPILESSIA FRONTALE NOTTURNA (EFN) DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE CLINICHE	pag. 1
EFN: CENNI STORICI	pag. 5
EFN AUTOSOMICA DOMINANTE (ADNFLE)	pag. 6
LE PARASONNIE: CARATTERISTICHE GENERALI	pag. 12
I DISORDINI DELL' AROUSAL	pag. 13
LE PARASONNIE ASSOCIATE AL SONNO REM	pag. 16
ALTRE PARASONNIE	pag. 19
SINTOMI ISOLATI E VARIANTI APPARENTEMENTE NORMALI	pag. 20
DISORDINI DEL MOVIMENTO CORRELATI AL SONNO	pag. 21
EFN E PARASONNIE: LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE	pag. 24

<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	pag. 28
---------------------------	---------

## **MATERIALI E METODI**

DISEGNO DELLO STUDIO	pag. 29
CRITERI CLINICI UTILIZZATI	pag. 33

## **RISULTATI**

RISULTATI 1: CARATTERISTICHE CLINICO-STRUMENTALI	pag. 35
RISULTATI 2: RESA DIAGNOSTICA DI ANAMNESI, EEG INTERCRITICO ED HOME-MADE VIDEO: CONFRONTO CON LA VEPSG	pag. 44

<b>DISCUSSIONE</b>	pag. 52
--------------------	---------

**BIBLIOGRAFIA**

pag. 57

**ALLEGATI**

pag. 66

# INTRODUZIONE

---

## **EPILESSIA FRONTALE NOTTURNA (EFN): DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE CLINICHE**

L'Epilessia Frontale Notturna (EFN) è un'entità sindromica caratterizzata da crisi motorie (comportamenti motori bizzarri o posture distoniche sostenute e attivazione autonoma) (Tinuper et al., 2007) che si manifestano tipicamente in cluster durante il sonno NREM.

Nella maggior parte dei pazienti tali crisi si presentano nelle prime ore del sonno (1-2 ore dopo l'addormentamento) o nelle prime ore del mattino.

In questi episodi si osserva un'importante attivazione motoria, con le caratteristiche di un disturbo extrapiramidale di tipo discinetico-distonico o di un comportamento bizzarro e agitato con automatismi bipedali e bimanuali, basculamento del bacino, torsione del busto e talvolta automatismi deambulatori (Oldani et al., 1998). Circa metà dei pazienti riferisce un'aura descritta come un formicolio generalizzato (non ben localizzato) o un brivido, una sensazione di paura, mancanza di respiro (fame d'aria) o allucinazioni uditive (Scheffer et al., 1995). Vocalizzazioni bizzarre, urli, mugugni sono abbastanza comuni all'inizio della crisi. Le crisi sono di solito brevi, durano meno di un minuto e raramente evolvono in una secondaria generalizzazione. Crisi diurne sono presenti in una minoranza di pazienti e in genere sono limitate ad un breve periodo della vita.

Si distinguono quattro differenti pattern semeiologici critici: arousal parossistici (paroxysmal arousals, PAs); crisi ipercinetiche (hyperkinetic seizures, HS); crisi toniche bilaterali asimmetriche (Asymmetric Bilateral Tonic Seizures, ATS) e sonnambulismo epilettico (Epileptic Nocturnal Wandering, ENW) (Plazzi et al., 1995). Ognuno di questi differenti pattern critici può anche coesistere nello stesso paziente (Montagna et al., 1992; Provini et al., 1999).

**AROUSAL PAROSSISTICI (PAs):** sono gli episodi più brevi (meno di 20 sec) e consistono in un brusco risveglio dal sonno NREM. Fortemente stereotipati nello stesso paziente, possono comparire più volte ogni notte (Montagna et al., 1990). Il paziente apre gli occhi e solleva la testa oppure improvvisamente si siede sul letto con una espressione spaventata, a volte accompagnata da un grido. Si possono associare posture distoniche o movimenti delle dita (Tinuper et al., 1997). Al termine dell'episodio il paziente torna a dormire. L'analisi delle registrazioni video-poligrafiche ha dimostrato che nel 25% dei pazienti i PAs insorgono periodicamente ogni 20-30 secondi, e sono preceduti da un K-complesso visibile all'EEG (Tinuper et al., 1990). Tale periodicità sembra riflettere la pulsatilità del

meccanismo degli arousals (Lugaresi et al.,1972), suggerendo che i meccanismi coinvolti nell'organizzazione della microstruttura del sonno modulino anche la periodicità delle crisi epilettiche (Provini et al., 1999).

**CRISI IPERMOTORIE (NPD):** anche questi episodi iniziano con un risveglio dal sonno NREM ma si differenziano dai PAs per una durata maggiore (20 secondi-2 minuti) e un'attività motoria più complessa, caratterizzata da movimenti ballici ampi, a volte violenti, con atteggiamento distonico di testa, tronco e arti (come rotazione della testa e torsione del tronco), movimenti coreo-atetoidi di braccia e gambe. Gli automatismi bimanuali e bipedali (movimenti di pedalamo, basculamento del bacino, movimenti ripetitivi di tronco ed arti) possono mimare un comportamento sessuale o di difesa.

Il pattern motorio quindi può assumere le caratteristiche di un disturbo extrapiramidale di tipo discinetico-distonico, ma include soprattutto manifestazioni tipiche del lobo frontale, con possibile coinvolgimento sia dell'Area Supplementare Motoria (ASM), sia dell'area orbito-mesiale. Le crisi sono identiche nello stesso paziente e possono conservare la loro stereotipia nel corso degli anni.

Si possono osservare espressioni spaventate, talora associate a urla, vocalizzazioni, mugugni, ingiurie (Tinuper et al., 2002).

Il contatto con l'ambiente è il più delle volte conservato e le crisi raramente evolvono in una secondaria generalizzazione. L'episodio di solito non è seguito da confusione postcritica e il paziente tende a riaddormentarsi dopo pochi minuti.

Solo una minoranza di pazienti riferisce sensazioni premonitrici eterogenee e non-specifiche, più comunemente descritte come un formicolio o un brivido generalizzato, allucinazioni uditive o sensazioni somatosensoriali coinvolgenti la testa o gli arti (Scheffer et al.,1995).

**CRISI TONICHE BILATERALI ASIMMETRICHE (ATS):** queste crisi sono caratterizzate dall'assunzione improvvisa di una postura tonico/distonica a carico dei quattro arti. Gli arti sono tenuti in questa posizione forzata bilateralmente per alcuni secondi. La contrazione tonica può coinvolgere anche i muscoli facciali e i muscoli orali. E' possibile inoltre il verificarsi di vocalizzazioni. Normalmente i pazienti mantengono il contatto ma non sono in grado di parlare (Tinuper et al., 2005).

**SONNAMBULISMO EPILETTICO (ENW):** si tratta di episodi parossistici prolungati (1-3 minuti), il cui inizio è identico a quello dei PAs e NPD ed è seguito da una deambulazione "agitata", bizzarra, con grida e movimenti distonici. In alcuni casi il comportamento è associato a una chiara scarica epilettica visibile all'EEG (Plazzi et al., 1995).

La EFN prevale nel sesso maschile. L'età di esordio delle crisi è compresa tra 1 e 64 anni (età media:  $14 \pm 10$  anni), ma nonostante l'ampio range sembra essere una patologia ad esordio durante l'infanzia e l'adolescenza.

Una eziologia nota delle crisi (sofferenza perinatale, convulsioni febbrili o traumi cranici) è riscontrata solo nel 13% dei pazienti; la scarsa prevalenza di fattori lesionali suggerisce la presenza di un difetto funzionale sottostante nella maggior parte dei casi (Provini et al., 1999).

Nel 78% dei casi non vengono descritti fattori precipitanti, mentre nella restante percentuale l'insorgenza di crisi notturne sarebbe favorita da stress psicologico, privazione di sonno e periodo perimenzstruale.

La EFN è caratterizzata da una elevata frequenza delle crisi ( $20 \pm 11$  episodi al mese, con un numero variabile di crisi a notte compreso tra 1 e 20). Una percentuale variabile dal 27 al 34% dei pazienti presenta episodi diurni simili a quelli che si verificano durante la notte (Provini et al., 1999; Steinlein 2000), di solito limitati a periodi specifici della vita.

Alcuni pazienti (58%) possono riferire disturbi diurni (difficoltà di risvegliarsi, stanchezza e/o eccessiva sonnolenza diurna) secondari alla frammentazione del sonno indotta dalle crisi (Oldani, et al., 1998).

Nel 39 % dei pazienti della casistica di Provini et al. (1999) è stata riscontrata una familiarità positiva per parasonnia. Nel 25% dei casi si è riscontrata una familiarità positiva per epilessia: nell'8% dei pazienti è stata diagnosticata una EFN con trasmissione di tipo autosomico dominante (Provini et al., 1999).

La maggior parte dei pazienti presenta più di un tipo di crisi, spesso anche durante la stessa notte (combinazione di PAs e NPD nel 32% dei casi; di PAs e ENW nel 31%; di NPD e ENW nel 2%; di tutte e tre le manifestazioni nel 7% dei casi) mentre solo una piccola percentuale manifesta crisi di un solo tipo (NPD nel 19% dei casi; PAs nel 9%; nessun paziente però presenta episodi di ENW isolati) (Provini et al., 1999). Nei pazienti con più di un tipo di crisi, l'inizio è comunque stereotipato.

Nella maggior parte dei casi l'esame obiettivo neurologico è negativo; in alcuni pazienti vengono segnalati una asimmetria facciale o dell'emisoma, o dei riflessi osteo-tendinei. Anche gli esami neuroradiologici sono quasi sempre nella norma, evidenziando alterazioni (malformazioni vascolari frontali, lesioni ischemiche, cisti aracnoidee fronto-basali, aree di displasia cortico-frontale, atrofia temporale e gliosi frontale) solo nel 14% dei casi (Provini et al., 1999).

L'EEG critico di superficie solo raramente evidenzia anomalie, tra cui punte, onde puntute e onde lente sulle regioni anteriori, bilateralmente oppure, meno frequenti, ritmi rapidi focali a basso

voltaggio nelle regioni frontali (Sheffer, 2000). A volte si evidenzia un fluttering dell'attività di fondo, focale o diffuso (Oldani et al., 1996; Provini et al., 1999).

La difficoltà di registrare anomalie è dovuta a diversi fattori: innanzitutto la semeiologia delle crisi, frequentemente di tipo ipercinetico, per cui artefatti muscolari mascherano precocemente il tracciato EEG; l'inaccessibilità delle aree mesiali dei lobi frontali agli elettrodi di superficie; infine la rapida diffusione della scarica al di fuori delle regioni frontali (Hayman et al., 1997).

Anche l'EEG intercritico sia in veglia sia durante il sonno è spesso irrilevante; in alcuni casi si può evidenziare un'attività epilettiforme localizzata sulle regioni anteriori (Sheffer, 2000), oppure attività lente focali (Provini et al., 1999).

Nella stragrande maggioranza dei casi le crisi insorgono dal sonno NREM, soprattutto dallo stadio 2, sebbene si possano manifestare anche durante gli stadi 3-4 (69% stadi 1-2 NREM, 28 % stadi 3-4 NREM secondo i dati di Provini et al., 1999; 87 % stadi 1-2 NREM, 13 % stadi 3-4 NREM secondo i dati emersi dalla casistica di 21 pazienti con EFN dello studio di Derry et al., 2009). In una minoranza di pazienti sono state descritte anche crisi a insorgenza dal sonno REM (3% Provini et al., 1999).

Degli esami neurofunzionali, la PET intercritica ha evidenziato, in una percentuale variabile dal 45 al 64% dei casi, un ipometabolismo frontale focale che deriverebbe da una ipoperfusione ematica della regione mesiale del lobo frontale, come peraltro documentato dalla SPECT intercritica (Hayman et al., 1997). Gli studi di SPECT critica hanno mostrato invece, in due casi, un transitorio aumento del flusso sanguigno nelle regioni frontali mesiali, confermando così il coinvolgimento delle aree frontali durante le crisi di EFN (Hayman et al., 1997).

Studi più recenti, in particolare, hanno rivelato come negli episodi di PAs, all'iperperfusione della regione anteriore destra del cingolo, del tronco encefalico e cervelletto, si accompagna un'ipoperfusione della corteccia frontale e temporale destra.

La diminuzione di flusso in queste aree è probabilmente da associare alla compromissione dello stato di coscienza durante la crisi e all'alterata capacità mnemonica al risveglio (Vetrugno et al., 2005).

Poiché gli esami neuroradiologici e l'EEG nella maggior parte dei casi sono privi di anomalie, la diagnosi di EFN è fatta in base alle caratteristiche cliniche e alla registrazione videopoligrafica di almeno un episodio maggiore (ipermotorio e/o discinetico-distonico), o almeno due episodi minori (PAs), insorgenti dal sonno NREM.

Da un punto di vista terapeutico, la carbamazepina (CBZ) è il farmaco di prima scelta per l'EFN; la risposta a basse dosi di questo farmaco viene addirittura considerata un elemento diagnostico *ex adjuvantibus*. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene un completo controllo delle crisi oppure una significativa riduzione degli episodi. In un terzo dei casi i pazienti sono resistenti al trattamento.

## **EFN: CENNI STORICI**

Nel 1981 Lugaresi e Cirignotta descrissero cinque pazienti che presentavano episodi durante il sonno caratterizzati da movimenti scomposti degli arti e posture distonico-discinetiche. Le registrazioni poligrafiche, eseguite sotto controllo audio-visivo, avevano documentato che gli episodi erano stereotipati e insorgevano dallo stadio 2 del sonno NREM.

Gli autori proposero tre ipotesi per spiegare la natura dei fenomeni: un disturbo del movimento non ancora descritto (ma riconducibile, per analogia, ai casi di coreoatetosi parossistica chinesigenica riportati da Lance nel 1977); un tipo particolare di pavor notturno oppure una peculiare sindrome epilettica con crisi ad origine dalle regioni profonde o mesiali dei lobi frontali (Lugaresi e Cirignotta, 1981). La breve durata, la stereotipia degli episodi e la risposta alla carbamazepina, erano fortemente a favore di una natura epilettica dei fenomeni. Tuttavia, l'assenza di anomalie elettroencefalografiche, critiche ed intercritiche, la mancata risposta al trattamento con fenitoina e il pattern motorio di tipo extrapiramidale erano elementi a favore della prima ipotesi. Da qui l'adozione del termine "distonia parossistica ipnogenica" per indicare questa particolare forma di distonia ad origine dal sonno. Alcuni anni dopo, gli stessi ricercatori definirono meglio tale condizione denominandola "distonia parossistica notturna" (Nocturnal Paroxysmal Distonia, NPD) e classificandola, sulla base della durata e dell'intensità degli episodi, in: 1) attacchi di breve durata, simili a quelli sopra descritti e interpretati come crisi epilettiche; 2) attacchi di lunga durata non rispondenti a nessun trattamento e probabilmente manifestazioni di un disturbo extrapiramidale (Lugaresi et al., 1986).

Quasi negli stessi anni altri autori descrivevano la semeiologia delle crisi ad origine dalle regioni mesio/orbitali del lobo frontale, caratterizzate da comportamenti motori bizzarri e complessi con attività bimanuale e bipedale, movimenti di pedalamo, violenti movimenti assiali e pelvici e, a volte, automatismi deambulatori. L'EEG critico di superficie spesso era normale e gli attacchi si verificavano più frequentemente in cluster durante la notte (Wada et al., 1988; Waterman, 1987). Le analogie semeiologiche tra le crisi frontali e gli episodi di NPD di breve durata, insieme alla dimostrazione, in alcuni pazienti (attraverso l'utilizzo di elettrodi di profondità, sfenoidali o zigomatici), della presenza di chiare anomalie epilettiformi, diede definitiva conferma del fatto che gli episodi di NPD di breve durata fossero effettivamente crisi epilettiche ad origine dal lobo frontale (Tinuper et al., 1990).

Nel 1986 Peled e Lavie avevano descritto alcuni pazienti che presentavano brevi risvegli ricorrenti dal sonno NREM e riferivano sonnolenza diurna. Gli autori suggerivano una probabile origine epilettica di tali episodi perché rispondenti al trattamento con farmaci antiepilettici (Peled and Lavie, 1986).

“Arousals parossistici” (PAs) fu il termine proposto per indicare questi bruschi fenomeni notturni che, dalle registrazioni video-EEG, dimostravano un pattern motorio stereotipato. I PAs sono quindi brevi crisi epilettiche che spesso possono co-esistere insieme agli attacchi di NPD, rappresentando l’inizio di un attacco più prolungato (Montagna et al., 1990; Montagna, 1992).

Nel 1977 Pedley e Guillemainault per primi riportarono alcuni casi di sonnambulismo notturno che per il bizzarro pattern motorio (che ricordava le crisi dell’area frontale orbitaria descritte nel 1972 da Tharp) e la risposta clinica a farmaci antiepilettici sembravano di natura epilettica, nonostante l’aspecificità delle registrazioni EEG.

Questa ipotesi fu confermata definitivamente solo negli anni successivi attraverso la documentazione video-EEG, e tale condizione fu denominata “sonnambulismo epilettico” (Episodic Nocturnal Wanderings, ENW) (Plazzi et al., 1995).

A questo punto si riuscirono a tracciare i confini dell’“epilessia frontale notturna” (EFN), una sindrome caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche di diversa intensità e durata: PAs, NPD e ENW che possono infatti coesistere nello stesso soggetto, rappresentando quindi “frammenti”, più o meno lunghi, della stessa crisi.

Nell’ultimo decennio hanno suscitato particolare interesse le forme di EFN a trasmissione familiare. Nel 1994, infatti, Scheffer et al hanno descritto cinque famiglie in cui la malattia era trasmessa con modalità autosomica dominante: l’ADNFLE (Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy), che successivamente è stata riconosciuta in famiglie provenienti da tutto il mondo (Australia, Canada, Europa, Giappone). Attualmente sono state isolate numerose mutazioni dei geni codificanti per le subunità dei recettori per l’acetilcolina (ACh), a conferma della eterogeneità genetica della sindrome.

L’ADNFLE è considerata una patologia dei canali ionici con probabili conseguenze sui circuiti talamo-corticali che regolano i meccanismi del sonno. Restano comunque ancora da spiegare completamente i meccanismi patogenetici implicati in questa forma di epilessia, tra cui, ad esempio, il motivo per cui il difetto congenito di un sistema così diffuso come quello colinergico porti ad un disturbo specifico confinato alla regione frontale.

### **EFN AUTOSOMICA DOMINANTE (ADNFLE)**

L’ADNFLE è la prima epilessia parziale idiopatica a trasmissione monogenica (mendeliana) (Scheffer et al., 1994). Dal punto di vista clinico i casi familiari rappresentano una percentuale nettamente inferiore (25%) rispetto a quelli sporadici (Provini et al., 1999). L’ereditarietà è di tipo autosomico dominante con penetranza del 75%. All’interno della stessa famiglia può esserci una variabilità

nell'esordio e nella severità del quadro clinico (Hayman et al., 1997). Gli studi di genetica molecolare finora condotti hanno identificato tre forme geneticamente distinte di ADNFLE :

- EFN1 (epilessia frontale notturna, tipo 1)
- EFN2 (epilessia frontale notturna, tipo 2)
- EFN3 (epilessia frontale notturna, tipo 3)

Tuttavia solo per due di questi loci (EFN1 e EFN3) sono stati identificati i geni sottostanti, e finora sono state descritte diverse mutazioni dei geni responsabili della malattia. Questi dati sottolineano uno degli aspetti più importanti dell'ADNFLE: l'ampia eterogeneità genetica di questa particolare forma di epilessia, sia a livello dei loci, che a livello allelico. L'apparente semplicità delle basi genetiche dell'ADNFLE è stata inoltre smentita dall'evidenza che le mutazioni finora descritte sono state trovate solo in un numero limitato di pedigree (meno del 10%), mentre la maggior parte delle famiglie con ADNFLE non mostra alcun linkage né sul cromosoma 20 né sul cromosoma 15 (Combi et al., 2004).

E' stata inoltre descritta una certa variabilità nell'espressione dei sintomi tra i membri di una stessa famiglia con lo stesso difetto genico, che, giustificata dall'incompleta penetranza di un difetto genetico trasmesso con modalità autosomica dominante, suggerisce la presenza di multiple influenze responsabili del fenotipo in ciascun individuo.

Questa osservazione, insieme alla difficoltà di stabilire una correlazione genotipo-fenotipo e alla ridotta penetranza della malattia, suggerisce che l'ADNFLE sia in realtà un disordine oligogenico, cioè modulato da un piccolo numero di loci (Combi et al., 2004), come già suggerito da Leniger et al. (2003).

Tutte le mutazioni dell'ADNFLE sono state descritte all'interno di geni che codificano per subunità diverse del recettore nicotinico per l'acetilcolina (nAChR), appartenente alla superfamiglia dei canali ionici regolati da ligandi. Questo sottolinea l'importanza del ruolo del nAChR nella fisiopatologia della malattia (visto che mutazioni diverse dello stesso recettore sono alla base di un'unica forma di epilessia), e permette di considerare questa particolare epilessia una canalopatia.

## IL RECETTORE NICOTINICO DELL'ACETILCOLINA

I nAChRs possono essere distinti in due gruppi: recettori muscolari (che, a livello della giunzione neuromuscolare, mediano la trasmissione neuromuscolare) e recettori neuronali, presenti sia nel sistema nervoso centrale che periferico, dove operano un controllo della trasmissione sinaptica (Hogg et al., 2003).

Il recettore nicotinico per l'ACh è un etero-pentamero dato dalla combinazione di singole subunità,  $\alpha$  e  $\beta$ , circondanti un canale centrale. Finora sono state descritte dodici subunità distinte ( $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ;  $\beta 2$ - $\beta 4$ ) diversamente espresse all'interno del sistema nervoso. Nonostante la possibilità di una grande variabilità della configurazione stechiometrica del recettore, la forma più comune è la  $\alpha 4$ - $\beta 2$  e l' $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  è considerato il sottotipo di nAChR dominante a livello del SNC, dove sembrerebbe avere una localizzazione principalmente presinaptica.

Ciascuna subunità è costituita da un'ampia porzione N-terminale extracellulare contenente il sito di legame per l'ACh, quattro segmenti di dominio transmembrana (TM1-TM4) e un loop intracellulare tra M3 e M4 con sequenze di consenso per i siti di fosforilazione.

Tutti i segmenti M2 di ciascuna subunità formano la parete del poro centrale e quindi hanno un ruolo rilevante sia per la selettività ionica del recettore, sia per il livello energetico della transizione allosterica.

Il legame dell'acetilcolina a due delle cinque subunità recettoriali provoca una modificazione della conformazione dell'intera proteina: l'apertura del canale e l'ingresso di ioni  $\text{Na}^+$  all'interno della cellula media così una veloce trasmissione del segnale alle sinapsi.

## EPILESSIA FRONTALE NOTTURNA TIPO 1

L'epilessia frontale notturna di tipo 1 è associata alla mutazione del gene *CHRNA4* mappato sul cromosoma 20q13.2 (Phillips et al., 1995). Tale gene, espresso in ogni strato della corteccia frontale, codifica per la subunità  $\alpha 4$  del recettore nicotinico per l'acetilcolina. Di seguito sono elencate le principali mutazioni di *CHRNA4*, di cui quattro sono mutazioni missenso e una è un'inserzione.

La S248F è una mutazione missenso, scoperta da Steinlein in una famiglia australiana e poi successivamente descritta in un'altra famiglia (Steinlein et al., 1995, 2000); la transizione C-T determina la sostituzione della serina (un amminoacido neutro) con la fenilalanina (che invece è aromatico) all'interno del codone 248, un residuo amminoacidico critico e fortemente conservato nel secondo dominio transmembrana (TM2).

Gli effetti della mutazione sulle proprietà fisiologiche del recettore sono stati studiati in vitro, iniettando in oociti di *Xenopus*, subunità  $\alpha$  mutanti con subunità  $\alpha$  di ceppo selvaggio. Tali studi hanno evidenziato come la mutazione comporterebbe una diminuzione della funzione recettoriale, anche se il problema è tuttora controverso (Weiland et al., 1996; Kuryatov et al., 1997, Bertrand et al., 1999; Sheffer, 2000).

La mutazione 776insGCT, descritta sempre da Steinlein et al. (1997) in una famiglia norvegese, consiste in una inserzione di tre bp (GCT) nella posizione nucleotidica 776, che codifica per la

porzione C terminale del dominio M2. Le conseguenze di questa mutazione consistono da un lato in un aumento dell'affinità recettoriale per l'ACh, dall'altro in una permeabilità al  $Ca^{2+}$  significativamente più bassa (dovuta all'accelerata desensibilizzazione) da parte del recettore mutato. Tutto ciò, a livello cellulare, si traduce in una perdita di funzione.

Quindi, nonostante le due mutazioni (S248F e 776Ins3) abbiano diversi effetti in vitro sulla funzione recettoriale, tuttavia entrambe alla fine sembrano causare un'ipoattività del recettore (Sheffer, 2000).

La sostanziale omogeneità delle manifestazioni cliniche nelle famiglie con queste due mutazioni di ADNFLE, dimostra come due difetti genici differenti possano dare un fenotipo di malattia simile (Steinlein et al., 1997), ribadendo il concetto di eterogeneità genetica.

La mutazione S252L consiste sempre in una transizione C-T, con conseguente sostituzione della serina con la leucina nel dominio M2. Descritta per la prima volta in una famiglia giapponese (Hirose et al., 1999), recentemente la stessa sostituzione amminoacidica è stata dimostrata come mutazione ex-novo in un caso sporadico (Phillips et al., 2000). Nel 1999 Saenz ha identificato una mutazione analoga (S252M) all'interno dello stesso codone. E' probabile che queste mutazioni conferiscano al recettore le stesse caratteristiche elettrofisiologiche della mutazione S248F e, alterando il meccanismo d'ingresso nel canale, determinino una perdita di funzione del recettore.

La mutazione T265I è stata descritta da Leniger in una famiglia tedesca ed è rappresentata da una transizione nucleotidica C-T, con conseguente sostituzione della treonina con l'isoleucina alla posizione amminoacidica 265. Di tutte le mutazioni scoperte all'interno della subunità  $\alpha 4$ , questa sembra essere quella posta più a valle nella regione C-terminale del dominio M2. Studi elettrofisiologici hanno dimostrato un'aumentata sensibilità per l'ACh da parte del recettore mutato. In realtà l'aspetto più interessante di questa nuova mutazione sarebbe la sua bassa penetranza (29%) rispetto alle altre forme di ADNFLE. Per questo motivo si preferisce parlare di "effetto genico maggiore" piuttosto che di modalità di trasmissione autosomica dominante e si ipotizza l'esistenza di un continuum tra le forme monogeniche e oligogeniche di EFN (Leniger et al., 2003).

La S284L, l'ultima mutazione del gene CHRNA4 descritta finora, è costituita da una transizione C-T all'interno dell'esone 5 che causa la sostituzione della serina con una leucina in posizione 284, sempre nel dominio M2.

La stessa mutazione era stata descritta in una singola famiglia giapponese con ADNFLE e in una donna australiana con una forma sporadica di NFLE (Rozyska et al., 2003).

## EPILESSIA FRONTALE NOTTURNA TIPO 2

L'epilessia frontale notturna di tipo 2 è associata alla mutazione del cromosoma 15 nella regione 15q24, che si trova in prossimità del cluster di geni *CHRNA3*, *CHRNA5* e *CHRNA4*, codificanti per altre subunità (l'  $\alpha 3$ , l'  $\alpha 5$  e la  $\beta 4$ ) del recettore nicotinic per l'ACh (Phillips et al., 1998). Il fallimento della ricerca delle mutazioni nel cromosoma 20q in tutte e sette le famiglie con ADNFLE studiate e la scoperta, in una di loro, di un linkage con la regione 15q24, è un'ulteriore conferma del fatto che le mutazioni di *CHRNA4* sono difetti genici minori.

## EPILESSIA FRONTALE NOTTURNA TIPO 3

L'epilessia frontale notturna di tipo 3 è associata alla mutazione del gene *CHRNA2*, che codifica per la subunità  $\beta 2$  del recettore nicotinic per l'ACh.

Per quest'ultima forma di EFN è stato dimostrato un linkage con il cromosoma 1 nella regione 1p21 (Gambarella et al., 2000).

Sono riportate in dettaglio una mutazione descritta da De Fusco et al.(2000), V287L, che consiste in una transversione G-C nell'esone 5 che causa la sostituzione dell'amminoacido Valina con una leucina in posizione 287, all'interno del dominio M2. Diversi studi hanno dimostrato che il segmento M2 e il loop M2-M3 della subunità  $\beta 2$  del recettore nicotinic prendono parte alla formazione del cancello ionico, controllando così l'attività del canale. Gli esperimenti elettrofisiologici condotti sui recettori mutanti dimostrano come questi ultimi, lasciando il cancello ionico aperto per un tempo più lungo, determinino una corrente ionica più prolungata verso l'interno della cellula a seguito dello stimolo colinergico. In sintesi l'effetto più importante della mutazione V287L, in vitro, sarebbe il ritardo della desensibilizzazione del canale con conseguente guadagno di funzione.

L'ipotesi finale è che nei pazienti con questa mutazione le crisi siano dovute o a un'attivazione prolungata dei recettori presinaptici per l'ACh, con aumento del rilascio di neurotrasmettitori, oppure a un'attivazione abnormale dei recettori postsinaptici per l'ACh che potrebbe causare ipereccitabilità, scatenando la scarica dei neuroni (De Fusco et al., 2000)

Un'ulteriore mutazione V287M, scoperta da Phillips et al. (2001) in una famiglia scozzese, consiste in una transizione G-A con conseguente sostituzione di una valina altamente conservata con una metionina, sempre in posizione 287. Il difetto genico è localizzato vicino al terminale extracellulare del dominio M2 che delimita il poro del canale ionico: essendo la valina rimpiazzata dalla più ingombrante metionina, il normale flusso ionico attraverso il canale risulta essere ostacolato.

L'effetto funzionale della mutazione sarebbe un aumento di circa 10 volte dell'affinità per l'ACh dei recettori mutanti rispetto a quelli normali, che si traduce in un guadagno di funzione (Phillips et al., 2001).

Come detto sopra, i dati relativi all'effetto delle mutazioni sulla funzionalità recettoriale riportati dai diversi autori sono contrastanti, e comunque non risulta chiaro come mutazioni che causano effetti opposti (perdita e guadagno di funzione) possano determinare lo stesso fenotipo.

Per spiegare il ruolo dei recettori mutati nella patogenesi di questa particolare epilessia, si dovrebbero conoscere i circuiti neuronali in cui tali recettori sono coinvolti, all'interno dei quali una perdita di funzione recettoriale (descritta in vitro) potrebbe tradursi in una iperattività del circuito.

Finora sono stati descritti diversi modelli ipotetici sul meccanismo patogenetico sottostante l'ADNFLE. I più importanti sono i tre modelli proposti Raggenbass e Bertrand (2002), basati sull'ipotesi comune che la presenza dei recettori mutati determini un'alterazione dell'equilibrio tra eccitazione ed inibizione a favore della prima, favorendo così l'insorgenza di crisi epilettiche.

## LE PARASONNIE: CARATTERISTICHE GENERALI

Le parasonnie sono eventi episodici indesiderati, che si manifestano prevalentemente durante il sonno, pur non rappresentando di per sé anomalie dei processi del sonno e della veglia. Caratteristica fondamentale di questi disturbi è il coinvolgimento del sistema motorio ed autonomico.

Le manifestazioni delle parasonnie comprendono emozioni, percezioni, movimenti e comportamenti anomali correlati al sonno (the International Classification of Sleep Disorders, ICDS 2005).

Si tratta quindi di fenomeni para-fisiologici, che tuttavia possono assumere significato patologico a motivo della frequenza, dell'intensità o della comparsa ad un'età insolita. Le parasonnie infatti possono essere considerate una patologia se provocano danni, frammentazione del sonno, effetti sulla salute generale e disturbi psicosociali. Le conseguenze cliniche delle parasonnie possono coinvolgere il paziente, il compagno di letto o entrambi (ICDS, 2005).

Le parasonnie non rappresentano un fenomeno unitario, ma sono piuttosto manifestazione di un'ampia varietà di condizioni completamente differenti; possono essere distinte in primarie (disordini del sonno a sé stanti) e secondarie (disturbi di altri sistemi organici che si manifestano durante il sonno) (Mahowald et al., 2004).

La classificazione delle parasonnie utilizzata in questo lavoro segue i criteri della più recente classificazione. Nel 2005 è stata pubblicata la nuova classificazione dei disturbi del sonno (ICSD 2005) che presenta alcune differenze rispetto alla precedente (ICSD-R, 2001), distinguendo le parasonnie in: disturbi dell'arousal, parasonnie associate al sonno REM, e altre parasonnie. La prima categoria (disturbi dell'arousal) è sovrapponibile nelle due classificazioni, la seconda e la terza (parasonnie di solito associate al sonno REM e altre parasonnie) lo sono solo in parte, mentre la categoria dei disturbi della transizione sonno-veglia non è più presente nella nuova classificazione. Le manifestazioni che erano comprese in questo gruppo (disturbo dei movimenti ritmici del sonno, crampi notturni, sussulti nel sonno e sonniloquio) sono state raggruppate in altre due categorie. In particolare, disordine dei movimenti ritmici del sonno e crampi notturni sono stati inseriti nel gruppo dei disordini del movimento correlati al sonno (in cui è compreso anche il bruxismo), mentre i sussulti del sonno ed il sonniloquio appartengono alla classe dei sintomi isolati e varianti apparentemente normali in cui ora rientra anche il russamento semplice.

Le differenze emerse dal confronto tra i criteri diagnostici delle due classificazioni ICSD (2001 e 2005) sono minime.

I dati epidemiologici evidenziano che l'incidenza delle parasonnie è molto variabile, a seconda del fenomeno considerato. La maggior parte delle parasonnie (in particolare i disturbi dell'arousal) è più frequente nell'infanzia e tende a scomparire spontaneamente nell'età adulta, anche se circa il 2-3% degli adulti continua a riferire saltuariamente episodi di sonnambulismo o di terrore notturno (Cirignotta et al., 1983). Solitamente non ci sono differenze di frequenza tra i due sessi, a parte per i disturbi del comportamento associati al sonno REM ed altre parasonnie (sonnambulismo e sogni terrifici) associate a comportamenti violenti, che prevalgono nei maschi.

Molte parasonnie possono essere interpretate come stati dissociati (Mahowald e Schenck, 1991), cioè condizioni in cui elementi comportamentali e poligrafici appartenenti a stati diversi si combinano tra di loro dando origine a condizioni peculiari. Il disturbo del comportamento durante il sonno REM, ad esempio, si caratterizza per l'atipica presenza di tono muscolare durante il sonno REM, con associazione di un pattern EEG e un'attività onirica tipica del sonno REM ad un'attività motoria e verbale riferibile allo stato di veglia.

La diagnosi differenziale più importante, per quanto riguarda le parasonnie, va posta con altri fenomeni del sonno e in particolare con la EFN (Montagna, 1991; Scheffer et al., 1994; Scheffer et al., 1995; Plazzi et al., 1995; Plazzi et al., 1998; Oldani et al., 1998; Provini et al., 1999).

La prevenzione primaria degli episodi di parasonnia si basa soprattutto sulla riduzione di fattori stressanti e sul miglioramento dell'igiene del sonno, evitando privazione di sonno ed abuso di sostanze che alterano la coscienza. Nei casi specifici è necessario adottare le misure preventive adeguate per ridurre il rischio di lesioni.

Di seguito vengono esplicitate nel dettaglio le caratteristiche semeiologiche dei più comuni tra i disturbi che entrano in diagnosi differenziale con la EFN.

## **I DISORDINI DELL'AROUSAL**

I disturbi dell'arousal rappresentano il tipo di parasonnia più comune. Gli episodi insorgono tipicamente negli stadi profondi del sonno NREM (stadi 3 e 4), nel primo terzo o nella prima metà della notte, quando il sonno ad onde lente è maggiormente rappresentato (Wills e Garcia, 2002). I pazienti possono manifestare un'ampia varietà di comportamenti, non stereotipati, di cui peraltro non hanno memoria dopo il risveglio (Vaughn, 2005). I disturbi dell'arousal comprendono arousal confusi, sonnambulismo e terrori notturni (Broughton, 1968) che, a volte, si trovano associati nello stesso paziente, differendo solo per un diverso grado di attivazione motoria, autonoma ed emozionale. In

particolare, gli arousal confusi sono caratterizzati da una minima attività motoria, il sonnambulismo è associato ad una attività motoria complessa, mentre i terrori notturni manifestano vari gradi di attivazione motoria e un'abnorme attivazione emozionale ed autonoma.

La patogenesi dei tre tipi di manifestazioni è comune ed è rappresentata da un'alterazione del meccanismo dell' arousal che provoca arousal frequenti ma incompleti. L'incapacità del cervello di risvegliarsi completamente dal sonno ad onde lente (Schenck et al., 1998) determina uno "stato dissociato" che si traduce, dal punto di vista EEG in un'instabilità del sonno ad onde lente e scariche di onde delta diffuse, ipersincrone e simmetriche (riferibili al sonno NREM), mentre, dal punto di vista clinico, in manifestazioni motorie e/o verbali tipiche della veglia.

## AROUSAL CONFUSI

Gli arousal confusi sono episodi caratterizzati da confusione mentale o comportamento confuso durante o dopo un risveglio dal sonno ad onde lente nella prima parte della notte (ICDS 2005).

Il paziente appare disorientato nel tempo e nello spazio, con eloquio rallentato, ridotta attività mentale e risposte rallentate agli stimoli esterni; a volte può manifestare comportamenti semplici o complessi spesso afinalistici. Comportamenti violenti e aggressivi si verificano soprattutto in conseguenza di risvegli forzati dal sonno.

La durata degli episodi è variabile da minuti a diverse ore; in media è di 5-15 minuti.

Gli arousal confusi mostrano una prevalenza nettamente maggiore nella popolazione infantile (17% tra i 3 e i 13 anni) rispetto a quella adulta (3-4% nei soggetti di età superiore ai 15 anni). Non ci sono differenze di sesso.

Tra i fattori eziologici, quelli genetici sembrano essere i più importanti; i fattori precipitanti includono privazione di sonno, consumo di alcool, apnee ostruttive nel sonno, disturbo dei movimenti periodici degli arti, uso di droghe o di farmaci psicotropi.

La maggior parte dei soggetti non ha disturbi neurologici; sono stati riportati rari casi di risvegli confusi associati a lesioni cerebrali in aree cruciali per il controllo dell'arousal, come sostanza grigia periventricolare, ipotalamo posteriore, zona reticolare mediana.

In base al decorso clinico, e soprattutto alle complicanze associate, si possono distinguere diverse forme di arousal confusi; una forma infantile e una forma adulta che a sua volta comprende due varianti, entrambe patologiche: la grave inerzia del sonno del mattino e i comportamenti sessuali anomali del sonno.

La forma infantile, benigna, si risolve spontaneamente dopo i 5 anni e spesso si associa alla comparsa di sonnambulismo nella pubertà.

La grave inerzia del sonno, invece, persiste senza remissioni per un tempo più lungo e si associa a numerose complicanze cliniche (lesioni e violenze durante il sonno, riduzione delle performance lavorative, difficoltà nei rapporti interpersonali e rischio di incidenti stradali).

I comportamenti sessuali anomali del sonno possono insorgere anche durante episodi di sonnambulismo e comprendono masturbazione violenta e prolungata, possibili molestie sessuali e volgari vocalizzazioni con amnesia al mattino.

L'EEG durante l'episodio può evidenziare attività delta o un ritmo alfa diffuso scarsamente reagente.

## TERRORI NOTTURNI

I terrori notturni (“pavor notturno” nei bambini e “incubo” negli adulti) sono caratterizzati da un improvviso risveglio dal sonno profondo, con un pianto o un grido acuto accompagnato da manifestazioni comportamentali e autonome d'intensa paura e verbalizzazioni incoerenti. Sono presenti tachicardia, tachipnea, arrossamento del volto, sudorazione, midriasi e aumento del tono muscolare.

Solitamente il paziente resta seduto nel letto, anche se in alcuni casi (soprattutto nell'adulto) può manifestare un vero e proprio atteggiamento di fuga (il paziente balza dal letto e corre per la casa) con comportamenti violenti associati.

L'episodio dura in media 1-5 minuti, durante i quali il paziente non è in contatto oppure lo è solo parzialmente e appare confuso, disorientato, agitato e inconsolabile. I terrori notturni solitamente non si verificano più di una volta a notte e il giorno dopo il ricordo dell'episodio è assente o limitato a una singola scena terrificante.

Non ci sono differenze di sesso nell'incidenza di questa parasonnia. La percentuale di prevalenza varia dall'1 al 6% nella popolazione infantile con picco tra i 5 e i 7 anni; negli adulti è intorno all'1-2%.

Dal punto di vista eziologico, sono stati identificati molti fattori di rischio: genetici (familiarità positiva per sogni terrifici e per sonnambulismo), evolutivi (giustificati dalla tendenza di questi fenomeni a scomparire nell'adolescenza), psicosociali (disturbo da stress post-traumatico, crescita in ambienti violenti) e organici (apnee ostruttive nel sonno e altri disturbi respiratori del sonno). I fattori precipitanti (privazione di sonno, stress emotivi, abuso d'alcol nelle ore notturne, malattie febbrili) possono accentuare la frequenza e l'intensità degli episodi nei soggetti suscettibili.

L'EEG durante l'episodio evidenzia un ritmo delta diffuso e ipersincrono, a volte con frequenze più rapide frammiste (theta, alfa) oppure una preminente attività alfa e beta.

## SONNAMBULISMO

Il sonnambulismo consiste in una serie di comportamenti complessi che insorgono durante un arousal dal sonno profondo e culminano nella deambulazione. L'esordio è brusco: il paziente si siede sul letto, si guarda attorno in maniera confusa, con espressione vacua, poi inizia a camminare. A volte può balzare dal letto e correre via, in un frenetico tentativo di fuga (ICDS 2005).

Si possono associare comportamenti routinari (cucinare, mangiare, bere, suonare uno strumento musicale, addirittura guidare un'auto), azioni inappropriate (urinare in un cestino, spostare mobili a caso, saltare da una finestra) o, a volte, atteggiamenti violenti, soprattutto nei maschi adulti. Durante l'episodio di sonnambulismo, il paziente è confuso, disorientato: gli occhi sono spesso aperti, ma lo sguardo è fisso e il paziente non risponde agli stimoli esterni. I tentativi di risvegliare il paziente spesso non determinano un completo arousal e possono indurre resistenza e a volte reazioni violente.

La durata degli episodi è di circa 15 minuti. Di solito il paziente torna a letto, si riaddormenta e, la mattina successiva, ha amnesia dell'accaduto (Giglio, 2005).

La prevalenza del sonnambulismo è intorno allo 0,7% nella popolazione generale; è maggiore nei bambini (17%, con picco tra 8 e 12 anni) rispetto agli adulti (2-3%). Non ci sono differenze di sesso, a parte una prevalenza degli episodi violenti nei maschi adulti (ICDS 2005). Fattori genetici ed evolutivi, disturbi psichiatrici, abuso di droga e farmaci psicotropi e stress sembrano essere implicati nell'eziologia del sonnambulismo.

## LE PARASONNIE ASSOCIATE AL SONNO REM

Si tratta di un gruppo di parasonnie che, secondo la nuova classificazione dei disturbi del sonno, comprende: paralisi del sonno, sogni terrifici, disturbo del comportamento durante il sonno REM (REM Sleep Behavior Disorder, RBD). Nella ICDS-R 2000, in questo gruppo erano inclusi anche il disturbo dell'erezione correlato al sonno, le erezioni dolorose nel sonno, e l'arresto sinusale correlato al sonno REM, che tuttavia non verranno descritti in questo capitolo perché non sono stati considerati in questo studio.

## PARALISI DEL SONNO

Le paralisi isolate, ricorrenti, del sonno sono caratterizzate da un'impossibilità di eseguire movimenti volontari, all'inizio del sonno (forma ipnagogica) o in prossimità del risveglio (forma ipnopompica),

in assenza di una diagnosi di narcolessia (ICSD 2005). Il paziente è incapace di parlare, di muovere arti, tronco e testa; la respirazione non viene coinvolta. L'episodio si risolve spontaneamente dopo alcuni secondi o minuti durante i quali il paziente è in contatto; alcuni pazienti riferiscono di riuscire a vincere la paralisi con uno sforzo di volontà.

La frequenza degli episodi varia da un unico episodio nella vita a diversi all'anno. In una percentuale di pazienti variabile dal 25 al 75%, le paralisi si associano ad allucinazioni (auditive, visive o tattili).

Secondo studi epidemiologici una percentuale variabile dal 15 al 40% della popolazione generale ha avuto almeno un episodio di paralisi del sonno; non sono riportate differenze di sesso. L'esordio si verifica di solito durante l'adolescenza (tra 14 e 17 anni), ma può avvenire anche nella seconda e terza decade di vita. Privazione di sonno, ritmi sonno-veglia alterati, stress mentale sono fattori precipitanti. In due famiglie è stata descritta una forma di trasmissione legata al sesso.

Studi polisonnografici hanno confermato, dopo risvegli forzati durante la notte, l'insorgenza delle paralisi dal sonno REM, e hanno evidenziato uno stato dissociato con l'intrusione di ritmi alfa nel sonno REM o la persistenza di atonia durante la veglia.

La caratteristica fondamentale delle paralisi comunque è il reperto EMG di atonia durante l'episodio.

## SOGNI TERRIFICI

I sogni terrifici sono sogni ricorrenti a contenuto spaventoso che spesso determinano un improvviso risveglio dal sonno REM, con intensa ansia e agitazione. Una volta sveglio, il paziente, subito in contatto, ha un immediato e dettagliato ricordo del contenuto onirico. Dopo l'episodio ci può essere difficoltà nella ripresa del sonno (Giglio et al., 2005).

I sogni terrifici sono più comuni e frequenti durante l'infanzia, senza prevalenza di sesso: l'esordio solitamente è intorno ai 3-6 anni, ma si può verificare a qualsiasi età.

Una alta percentuale di soggetti adulti (dal 50 all'85%) riporta almeno un episodio occasionale di sogno terrifico nel corso della vita (ICSD 2005). Negli adolescenti e negli adulti, sesso femminile, basso livello culturale e socioeconomico e disturbi psichici sono importanti fattori predisponenti. L'uso di farmaci antipertensivi (beta-bloccanti, reserpina), antidepressivi e dopamino-agonisti può scatenare il disturbo.

I sogni terrifici secondari a trauma sono uno dei maggiori problemi dei soggetti con disturbo post-traumatico da stress anche perché possono persistere per tutta la vita. Le manifestazioni del disturbo post-traumatico da stress si distinguono tuttavia dai sogni terrifici idiopatici perché possono insorgere anche dal sonno NREM, si accompagnano ad un'attivazione autonoma più importante e sono

associati a ricorrenti e intrusivi ricordi diurni del trauma, con flashback e reazioni fisiche e psicologiche, tipo “attacco di panico”.

La diagnosi differenziale va posta anche con il terrore notturno, da cui i sogni terrifici si distinguono per un’insorgenza più tardiva nel corso della notte (cuore della notte o seconda metà) e per le manifestazioni cliniche e autonome, associate alla paura, molto meno intense. Il disturbo del comportamento durante il sonno REM invece si differenzia dai sogni terrifici per una maggiore prevalenza nei soggetti adulti di sesso maschile e per una più intensa attività motoria associata a una storia di lesioni notturne, dovute ai movimenti improvvisi e violenti.

### DISTURBO DEL COMPORTAMENTO DURANTE IL SONNO REM (RBD)

L’RBD consiste in episodi parossistici intensi, motori e/o verbali, che insorgono durante il sonno REM e quindi compaiono almeno un’ora dopo l’addormentamento, manifestandosi in modo intermittente durante la notte. Gli episodi sono più intensi nelle prime ore del mattino e sono accompagnati dal ricordo di sogni vividi e spaventosi (Schenck et al., 1987).

Il disturbo è dovuto alla mancanza della fisiologica atonia muscolare del sonno REM, che permette al paziente di “agire” il contenuto del proprio sogno. Le manifestazioni cliniche infatti variano da semplici scatti o contrazioni muscolari intense, a complesse attività motorie e verbali, organizzate e finalistiche che corrispondono al contenuto onirico.

A volte il paziente assume un comportamento così violento e aggressivo (associato a un sogno congruo con le sue manifestazioni motorie , per cui, ad esempio, il paziente lotta strenuamente per difendersi da un’aggressione), da provocare lesioni anche gravi al partner o a se stesso. Se svegliato, il paziente di solito è rapidamente in contatto con l’ambiente e ha immediato ricordo del sogno.

La frequenza degli episodi varia da uno o pochi al mese a uno o più episodi ogni notte.

L’RBD prevale nei soggetti di sesso maschile e d’età superiore ai 50 anni, sebbene possa presentarsi a qualsiasi età (Schenck et al., 1993; Sheldon et al., 1994). Dal punto di vista eziologico il disturbo può essere idiopatico oppure dovuto a patologie neurologiche (di solito di tipo degenerativo, ma anche vascolare e neoplastico) o all’uso di farmaci (per es. gli inibitori della ricaptazione della serotonina).

L’associazione tra RBD e Parkinsonismo, demenza a corpi di Lewy o atrofia multi-sistemica è particolarmente evidente; in questi casi l’RBD può costituire il sintomo d’esordio della malattia (Schenck et al., 1996). E’ stata inoltre descritta una forte associazione del disturbo con la narcolessia.

In base all'eziologia è possibile distinguere due forme di RBD: una ad esordio acuto e reversibile (dovuta ad esempio alla somministrazione o improvvisa sospensione di farmaci); l'altra a decorso cronico (associata a patologie neurodegenerative).

La terapia di prima scelta consiste nella somministrazione serale di clonazepam (Schenck e Mahowald, 1996).

## **ALTRE PARASONNIE**

### **ENURESI NOTTURNA**

Consiste in episodi ricorrenti di minzione involontaria che si verificano durante il sonno (in tutti gli stadi), almeno due volte a settimana, in soggetti d'età superiore a cinque anni. L'enuresi è detta primaria se il bambino continua ad avere minzioni notturne senza avere mai raggiunto il controllo degli sfinteri; è detta secondaria se gli episodi compaiono dopo un periodo di continenza di almeno sei mesi.

La prevalenza del disturbo primario è del 30% nei bambini di 4 anni, e diminuisce con l'età. L'enuresi durante l'infanzia ha una maggiore frequenza nel sesso maschile, con un rapporto di 3:2.

L'eziologia è quasi sempre idiopatica, ma esistono anche forme organiche (anomalie del tratto urinario, p.es. uretere ectopico), mediche (diabete mellito, diabete insipido, infezioni del tratto urinario, patologie neurologiche, OSA), e soprattutto psicologiche (stress). L'associazione di episodi diurni di minzione involontaria deve far sospettare la presenza di un'eziologia organica; l'enuresi primaria invece, sarebbe dovuta all'assenza del fisiologico aumento del rilascio di vasopressina durante la notte, con un volume urinario che eccede la capacità vescicale ma che non si associa ad un arousal. Nei pazienti con enuresi idiopatica è stata dimostrata la presenza di una familiarità positiva; studi recenti hanno evidenziato, in diverse famiglie, un linkage con i cromosomi 22q, 13q e 12q (ICSD 2005).

Il trattamento dell'enuresi si avvale di interventi psicologici, tecniche comportamentali (ginnastica vescicale) oppure dell'uso di farmaci come desmopressina e imipramina.

## **SINTOMI ISOLATI E VARIANTI APPARENTEMENTE NORMALI**

All'interno di questa nuova categoria, insieme al russamento semplice, sono compresi i sussulti nel sonno e il sonniloquio: questi ultimi, che nella precedente classificazione appartenevano alla categoria dei disturbi della transizione sonno-veglia, possono porre il problema della diagnosi differenziale con la EFN.

### **SUSSULTI NEL SONNO**

I sussulti nel sonno o sussulti ipnici sono definiti come brusche, brevi ( $\leq 1$  secondo), aritmiche e intense contrazioni di tutto il corpo (mioclono massivo dei muscoli assiali) oppure di uno o più segmenti corporei. Solitamente si tratta di una singola contrazione, asimmetrica, che si verifica all'inizio del sonno, spesso associata ad una soggettiva sensazione di caduta, a un flash o a un sogno; a volte può essere accompagnata da un grido. Il soggetto può non serbarne ricordo se il sussulto non è stato abbastanza intenso e generalizzato da provocare il risveglio.

Molto comuni nella popolazione generale, i sussulti ipnici hanno una prevalenza del 60-70% e possono verificarsi a qualsiasi età, senza differenze di sesso. Possono essere spontanei o indotti da stimoli; diversi fattori (abuso di caffeina o di altre sostanze stimolanti, esercizio fisico intenso, stress emozionale) possono aumentare la frequenza e l'intensità delle scosse fino a provocare, in alcuni pazienti, ansia cronica e paura di addormentarsi con conseguente privazione di sonno; raramente però il disturbo è così grave da provocare insonnia (Thorpy, s.d.).

Esiste un sottotipo clinico di sussulti nel sonno, i sussulti puramente sensoriali, caratterizzato da impressioni sensoriali soggettive che si verificano all'inizio del sonno, non associate ad attività motoria.

### **SONNILOQUIO**

Questa parasonnia consiste nel "parlare durante il sonno", con diversi gradi di comprensibilità (ICSD 2005). Le espressioni possono variare da semplici gemiti, vocalizzazioni, versi, a parole o discorsi articolati; possono essere espressioni molto brevi, sporadiche e prive di contenuto emotivo oppure lunghi discorsi con accessi d'ira (Thorpy, s.d.). Gli episodi, durante i quali il paziente può mantenere un certo grado di contatto con l'ambiente e rispondere a stimoli verbali esterni, possono insorgere dagli stadi 1-2 del sonno NREM o dal sonno REM. Il sonniloquio ha un'alta prevalenza soprattutto

nei bambini, senza apparenti differenze di sesso. Nelle forme infantili il contributo genetico è molto rilevante, mentre negli adulti il sonniloquio può associarsi a disturbi psichiatrici.

## **RUSSAMENTO PRIMARIO**

Il russamento primario è un rumore respiratorio durante il sonno, prodotto dal passaggio dell'aria attraverso le vie aeree superiori durante l'inspirazione, non associato ad episodi di apnea o d'ipoventilazione.

L'intensità del russamento può variare e spesso è tale da disturbare il sonno del partner o provocare il risveglio del paziente. Anche se il russamento semplice non causa sonnolenza diurna, il paziente al risveglio può lamentare sintomi come secchezza delle fauci e irritazione alla gola. La prevalenza del russamento è di circa il 10-12% nell'infanzia, e aumenta con l'età, raggiungendo negli adulti valori di 24% nelle donne e 40% negli uomini; nei maschi, dopo i 70 anni, la prevalenza tende a diminuire. E' stato osservato un aumento del russamento semplice durante la gravidanza.

I fattori eziologici più significativi sono rappresentati da familiarità positiva, sesso maschile, età adulta, obesità e presenza di ostruzioni nasali o ipertrofia tonsillare; tra i fattori di rischio vengono riportati il fumo, il consumo di alcol, di farmaci miorilassanti o narcotici e altre sostanze che diminuiscono il tono della muscolatura delle vie aeree superiori. La polisonnografia non è necessaria per la diagnosi, ma è utile per dimostrare l'assenza di arousal, limitazioni del flusso d'aria, diminuzione della saturazione d'ossigeno arteriosa e aritmie cardiache associate al russamento.

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO CORRELATI AL SONNO**

### **BRUXISMO NOTTURNO**

Il bruxismo notturno è un'attività orale stereotipata caratterizzata dal digrignamento dei denti durante il sonno, prodotta dalla contrazione dei muscoli masseteri e temporali. Questa contrazione può essere tonica e dare origine ad un isolato e sostenuto digrignamento dei denti, oppure fasica e ripetitiva; se particolarmente intensa, la contrazione può produrre suoni stridenti (ICSD, 2005). Si possono così distinguere tre forme di bruxismo: il digrignamento dei denti con rumore di frizione; lo stringere i denti, e il battere i denti. Il bruxismo può causare usura delle corone dentali, danni peri-odontali, dolori mandibolari al mattino, cefalea temporale e, nei casi più gravi (caratterizzati dalla comparsa di centinaia di episodi durante la notte), frammentazione del sonno. Solitamente il paziente è

inconsapevole del suo disturbo. Il bruxismo è un disturbo comune e interessa il 5-20% della popolazione senza differenze di sesso; la prevalenza è maggiore nell'infanzia (14-17%), poi diminuisce con l'età fino a raggiungere il 3% negli anziani.

Il bruxismo notturno primario è idiopatico e a patogenesi sconosciuta; l'eziologia del bruxismo secondario può essere attribuita a fattori dentali e difetti anatomici minori (che determinano malocclusione), fattori sistemici (è descritta un'associazione con encefalopatie croniche, paralisi cerebrali, sindrome di Down, ipertiroidismo, allergie, disturbi gastrointestinali), ma soprattutto fattori psicologici ed emozionali (tipo di personalità, stress, tensione emotiva). E' stata osservata anche una forma iatrogena dovuta all'uso di farmaci inibitori della ricaptazione di serotonina, amfetamine, L-dopa e alcol (Aldrich, 2005).

La polisonnografia dimostra che la maggior parte degli episodi (80%) insorge durante un arousal dagli stadi 1-2 del sonno NREM (solo nel 10% dei casi gli episodi insorgono dal sonno REM).

Il trattamento consiste nella somministrazione di benzodiazepine e nella correzione dell'eventuale malocclusione dentale con mezzi meccanici (byte).

## DISORDINE DEI MOVIMENTI RITMICI

Si tratta di movimenti stereotipi e ripetitivi, spesso auto-lesivi, che interessano ampi gruppi muscolari, di solito della testa e del collo; i movimenti tipicamente si presentano subito prima dell'inizio del sonno, possono persistere durante il sonno leggero ed essere associati all'emissione di versi. Osservato prevalentemente nei bambini, il disturbo dei movimenti ritmici comprende diversi sottotipi.

Il body rocking è un movimento di dondolamento di tutto il corpo mentre il paziente è in posizione "gattini", oppure del solo tronco se è in posizione seduta; l'head banging (o jactatio capitis nocturna) spesso si verifica in posizione prona e consiste nel sollevare la testa e sbatterla violentemente contro il cuscino o il materasso. Combinando questi due movimenti, il bambino può dondolarsi su mani e ginocchia, battendo la fronte contro il muro. L'head rolling consiste in movimenti di lateralità della testa, di solito in posizione supina. Movimenti meno comuni sono rappresentati dal body rolling, leg banging, leg rolling.

I singoli episodi hanno una durata di circa 15 minuti e sono caratterizzati da cluster di movimenti che si ripetono alla frequenza di 0,5-2 per secondo (Thorpy, s.d.).

La prevalenza è massima intorno ai 9 mesi (60%) e decresce con l'età (a 5 anni è solo del 5%); non ci sono differenze di sesso (ICSD 2005). Il disturbo di solito si risolve spontaneamente durante il secondo o terzo anno di vita; nei bambini più grandi e negli adulti può associarsi a ritardo mentale e

autismo, manifestandosi anche in veglia. E' stata evidenziata una familiarità per questo disturbo, e un'associazione con la sindrome di Tourette e la sindrome delle gambe senza riposo.

La stereotipia dei movimenti fa ipotizzare una patologia dei gangli della base. I casi più violenti e gravi si possono trattare con benzodiazepine e antidepressivi triciclici (Giglio et al., 2005).

## CRAMPI NOTTURNI

I crampi notturni sono sensazioni dolorose causate da un'improvvisa e intensa contrazione involontaria di muscoli o gruppi muscolari, solitamente del polpaccio o dei piccoli muscoli del piede, che si verificano durante il sonno (ICSD 2005).

La contrazione dura da pochi secondi a diversi minuti, e regredisce spontaneamente; il dolore può essere alleviato dallo stiramento del muscolo, dall'applicazione di calore, dal massaggio locale o dal movimento dell'arto interessato.

La frequenza degli episodi è molto variabile (da pochi all'anno a molteplici episodi per notte), anche in relazione all'età. I crampi notturni alle gambe interessano più del 16% dei soggetti sani e compaiono soprattutto in seguito ad uno sforzo intenso; possono verificarsi a qualsiasi età, ma sono più comuni nell'anziano; sono particolarmente frequenti nelle donne in gravidanza (40%), e scompaiono dopo il parto.

Il disturbo è nella maggior parte dei casi idiopatico, ma può essere secondario a diabete mellito ed altri disordini metabolici, disordini vascolari periferici, alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e disordini neuromuscolari.

Sebbene diverse terapie (come la somministrazione di vitamine del gruppo B, bloccanti del canale del  $Ca^{2+}$ , potassio, e citrato di magnesio) possano essere efficaci, il trattamento di maggiore successo è il solfato di chinino (Giglio et al., 2005).

## EFN E PARASONNIE: LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'EFN rappresenta una sindrome le cui caratteristiche sono state ben delineate negli ultimi vent'anni. Ciò nonostante la possibile analogia semeiologica tra le crisi frontali notturne e alcuni fenomeni parasonnici, la frequente assenza di chiare anomalie epilettiformi sull'EEG (sia critiche che intercritiche) e la negatività degli accertamenti radiologici spesso rende difficile la diagnosi differenziale.

Ci sono diversi aspetti che rendono difficile differenziare le crisi epilettiche da eventi non epilettici correlati al sonno, anche per clinici esperti in medicina del sonno ed epilettologia:

- i pattern motori delle parasonnie NREM (in particolare le parasonnie dell'arousal), dell'RBD e di alcuni tipi di crisi frontali notturne possono essere molto simili dal punto di vista semeiologico.
- Parasonnie e crisi frontali notturne possono coesistere nello stesso individuo o ricorrere indipendentemente e/o associati nei vari membri di una stessa famiglia. Dalla storia personale dei pazienti con EFN emerge infatti che il 34% dei soggetti ha presentato durante l'infanzia episodi parossistici notturni inquadrabili nel sonniloquio, pavor nocturnus, enuresi e sonnambulismo; inoltre viene descritta una ricorrenza familiare di parasonnie nel 39% dei casi di EFN (Provini et. al.,1999). Questo dato retrospettivo è stato più recentemente confermato in uno studio caso-controllo che analizzava la frequenza di parasonnia nei pazienti affetti da EFN e nei loro familiari rispetto ad una popolazione di controllo costituita da soggetti sani appaiati per età sesso, scolarità e comune di residenza e dai loro familiari. In questo studio si è documentato come la frequenza delle parasonnie dell'arousal (Pavor, Arousal confusi e sonnambulismo) è circa 4 volte superiore nei familiari dei pazienti con EFN rispetto ai familiari dei controlli (Bisulli et al., 2010).
- È spesso difficile ottenere una descrizione affidabile degli eventi motori che si verificano durante la notte da parte di un eventuale testimone. Il compagno di letto o il genitore può infatti non accorgersi degli episodi con manifestazioni motorie discrete oppure accorgersene solo quando l'episodio sta per terminare. Non è presente un'illuminazione adeguata e molti aspetti semeiologici non vengono riferiti. Inoltre il testimone che osserva l'episodio nel cuore della notte può essere a sua volta poco attendibile perchè non completamente lucido e al mattino, o anche a distanza di giorni, quando interrogato dal medico può aver dimenticato elementi essenziali per la diagnosi differenziale.

- I criteri standardizzati a cui fare riferimento non sono sempre del tutto affidabili, come nel caso di alcune parasonnie (Vignatelli et al. 2005), o mancano ancora, come nel caso della EFN (Tinuper et al. 2007).
- Infine gli strumenti diagnostici a disposizione del clinico per lo studio degli episodi notturni presentano dei limiti intrinseci: l'EEG (sia critico che intercritico) risulta nella norma in circa il 50% dei pazienti con EFN mentre la presenza di attività parossistiche è stata descritta nei pazienti parasonnici, soprattutto con RBD (Manni et al., 2007). La video-EEG-polisonnografia (VEPSG) è, allo stato attuale, considerato il gold standard per la diagnosi di EFN, ossia il più affidabile strumento per la diagnosi differenziale tra episodi di natura epilettica e non epilettica (Tinuper et al. 2004). La VEPSG, tuttavia, è un esame costoso che necessita solitamente dell'ospedalizzazione del paziente ed è utile esclusivamente in caso di attacchi frequenti, mentre rischia di essere uno strumento poco utile in caso di attacchi rari. Inoltre talvolta può non dirimere la diagnosi, nonostante la registrazione di episodi, essendo l'EEG critico, in elevata proporzione di pazienti, privo di elementi specifici perché mascherato da artefatti muscolari e per l'origine delle crisi da strutture corticali non accessibili all'EEG di superficie (orbito frontali, giro del cingolo, etc..)

Una diagnosi errata può avere forti ripercussioni nella vita quotidiana dei pazienti, tenendo conto della natura benigna delle parasonnie rispetto all'impatto di una patologia qual l'epilessia, malattia cronica che richiede un trattamento permanente con conseguenze medico-legali rilevanti. Da qui la necessità di stabilire dei validi criteri diagnostici che permettano di definire correttamente la natura degli episodi presentati dal paziente.

Attualmente, in assenza di criteri diagnostici ben definiti, la diagnosi di EFN viene formulata sulla base delle caratteristiche cliniche e della registrazione videopoligrafica di almeno un episodio maggiore (ipermotorio e/o discinetico-distonico), o almeno due episodi minori (PAs), insorgenti dal sonno NREM (Provini et al., 1999).

Gli sforzi più recenti della letteratura, tenendo conto dei limiti intrinseci della VEPSG, si sono tuttavia rivolti alla ricerca di elementi anamnestici, semeiologici e strumentali utili alla diagnosi differenziale degli episodi parossistici notturni.

## **ELEMENTI ANAMNESTICI**

Negli ultimi anni sono stati effettuati alcuni studi volti ad individuare elementi anamnestici utili ai fini della diagnosi differenziale; tra questi si segnalano gli studi relativi alla somministrazione della FLEP

scale (Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias) (Derry et al., 2006; Manni et al., 2008) e ad un'intervista semistrutturata (structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy, SINFLE, Bisulli et al., 2011).

La FLEP scale è stata sviluppata dal gruppo di Derry (2006) e si articola in una serie di item progettati in base alle caratteristiche che, secondo la letteratura medica e l'esperienza dei professionisti coinvolti, sono utili nel discriminare, tra gli episodi parossistici notturni, le crisi frontali notturne dalle parasonnie. Per ogni item sono previste una serie di possibili risposte, ognuna associata ad un punteggio.

Il potere diagnostico della FLEP scale è stato sperimentato da Derry et al., retrospettivamente, in un campione di 62 pazienti di cui 31 con EFN e 31 con parasonnie. In questo campione di soggetti sono risultate una sensibilità del 100% e una specificità del 90%. Inoltre, data la semplicità e maneggevolezza dello strumento, esso risultava fruibile anche da parte di medici non esperti in epilettologia e medicina del sonno. Tuttavia, questo lavoro presenta alcuni limiti: in primo luogo la natura retrospettiva dello stesso; inoltre, per i casi di parasonnia, la diagnosi non è stata confermata con monitoraggio VEPSG in tutti i pazienti. La rappresentazione stessa del campione nel gruppo dei parasonnici era fortemente sbilanciata a favore delle parasonnie dell'arousal con 2 soli casi di RBD.

In un lavoro successivo Manni e collaboratori (2008) hanno nuovamente testato la FLEP in un altro campione di pazienti, ottenendo risultati differenti da quelli riscontrati nel primo studio (Derry et al. 2006). Nel campione di Manni è maggiormente rappresentato, in maniera contraria al primo studio, il gruppo delle parasonnie del sonno REM (71 pazienti: 11 con parasonnie NREM, 46 con RBD, 14 con EFN). L'applicazione della FLEP, in tale campione, ha mostrato elevata specificità (100%) ma sensibilità inferiore (71,4%). Secondo Manni la FLEP fornisce risultati incerti in circa un terzo dei casi, soprattutto RBD. Inoltre, viene messa in evidenza l'inadeguatezza di alcuni item, in particolare quelli relativi al "wandering" che non sembrano in grado di distinguere il wandering epilettico dal sonnambulismo. Incertezze sono state riscontrate anche in merito agli item relativi al "ricordo" e al "clustering" degli episodi, in particolare nella diagnosi differenziale tra EFN ed RBD.

La somministrazione della SINFLE (Bisulli et al., 2011) in un campione di 101 pazienti (41 EFN e 60 parasonnici) ha permesso di testare, elaborare e di estrapolare gli elementi anamnestici più significativi nella diagnosi differenziale tra EFN e parasonnia: l'intervista si articola nella valutazione della presenza, o meno, di 2 "criteri maggiori" e 13 "criteri minori". La presenza di un "criterio maggiore" (pattern distonico e pattern ipercinetico) e di almeno uno fra 4 specifici "criteri minori" (durata degli episodi inferiore a 2 minuti; emissione di vocalizzi non strutturati durante gli episodi; presenza anche di crisi tonico-cloniche; presenza di aura che precede gli episodi) mostra una sensibilità del 59.5% ed una specificità del 91.5 % nel porre diagnosi di EFN.

## **ELEMENTI SEMEIOLOGICI: L'HOME MADE-VIDEO**

Il gruppo di Derry, in un lavoro relativamente recente (2009), ha focalizzato l'attenzione sull'analisi video-EEG delle manifestazioni comportamentali in parasonnie NREM ed EFN. Le considerazioni circa le caratteristiche dell'EEG ictale risultano in linea con i dati della casistica di Provini et al. (1999). Per quanto concerne l'aspetto più interessante, l'analisi video degli episodi, è emerso come alcuni elementi comportamentali, quali la durata prolungata degli eventi, le interazioni verbali, l'incapacità di risveglio completo dopo l'evento sono più suggestivi per parasonnia; altri elementi, essenzialmente i pattern ipercinetici e distonici, risultano più suggestivi per EFN; mentre altri elementi ancora quali l'alzarsi dal letto, camminare, l'espressione di paura non discriminano in maniera significativa. L'osservazione della sequenza video degli episodi ha, inoltre, consentito di confermare che la parte iniziale degli episodi non risulta essere necessaria e determinante ai fini della diagnosi differenziale. Tale reperto risulta assai significativo quando applicato al concetto pratico di suggerire ai familiari dei pazienti l'importanza della ripresa video degli episodi da casa, ossia l'importanza, ai fini della diagnosi, dell'acquisizione di elementi semeiologici anche al di fuori del setting laboratoristico della poligrafia (Nobili, 2009) in un contesto in cui, anche l'eventuale mancanza della parte iniziale dell'evento, non risulta essere penalizzante ai fini diagnostici.

# **SCOPO DELLO STUDIO**

---

Poiché, attualmente, criteri standardizzati per la classificazione degli episodi parossistici notturni non sono sempre del tutto affidabili, come nel caso di alcune parasonnie (Vignatelli et al. 2005), o mancano ancora, come nel caso della EFN (Tinuper et al. 2007), la diagnosi di EFN viene formulata sulla base della registrazione video-polisonnografica di un episodio clinico maggiore o di due episodi minori (Provini et al. 1999). Come già detto nei capitoli precedenti la VEPSG, oltre ad essere un esame costoso, può non essere risolutivo in caso di frequenza rara degli episodi; per tale motivo, per la diagnosi di EFN non è disponibile un test o procedura che porti con assoluta certezza alla diagnosi.

Il progetto si propone di definire le caratteristiche anamnestiche e clinico-strumentali utili al fine della diagnosi differenziale degli episodi parossistici notturni, distinguendo quelli epilettici dai non epilettici.

Tale progetto si articola attraverso la definizione della “resa diagnostica” degli strumenti, attualmente a disposizione, oltre alla VEPSG, e che in epoca più recente sono stati oggetto di interesse in letteratura (anamnesi, home-made video, EEG intercritico) che consentono l’acquisizione di elementi utili ai fini diagnostici. Il lavoro si sviluppa, pertanto, attraverso la definizione della “resa diagnostica” di anamnesi, home-made video ed EEG intercritico rispetto allo strumento diagnostico attualmente di riferimento, cioè la VEPSG.

L’individuazione delle caratteristiche utili al fine della diagnosi differenziale potrà consentire, in futuro, tramite una procedura di consensus conference, di validare come criteri diagnostici di EFN, queste stesse caratteristiche.

# **MATERIALI E METODI**

---

## **Disegno dello studio**

Lo studio è stato di tipo prospettico e costituito da 4 fasi: fase di reclutamento dei pazienti; fase di espletamento del protocollo diagnostico anamnestico e strumentale; fase di valutazione diagnostica dei reperti acquisiti, da parte di 5 Medici esperti in Epilessia e Medicina del Sonno; fase di follow-up. Il disegno dello studio è stato sottoposto all'attenzione del Comitato Etico Indipendente di Bologna (Cod. CE 10077), in data 16/09/2010, Prot. N. 1244/CE, e successivamente approvato dallo stesso.

## **1. FASE DI RECLUTAMENTO**

Sono stati reclutati, senza limiti specifici di età e in maniera consecutiva, tutti i pazienti che si sono rivolti al Centro Epilessia e/o al Centro di Medicina del Sonno dell'IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, per episodi parossistici notturni di natura non definita.

A ciascun paziente è stato proposto, durante la visita ambulatoriale specialistica presso il Centro Epilessia e/o di Medicina del Sonno, di essere sottoposto ad un protocollo diagnostico volto alla definizione degli episodi parossistici notturni, da espletarsi in regime di ricovero; in tale fase pre-ricovero il medico ha spiegato al paziente l'importanza di effettuare registrazioni video a domicilio, rilasciando inoltre l'informativa relativa a tale procedura (allegato A). Il medico, inoltre, ha avvisato i pazienti in terapia circa la necessità di sospendere l'assunzione di farmaci potenzialmente influenzanti la presenza/semiologia degli episodi, una o due settimane prima del ricovero. Il reclutamento è stato stabilito in un periodo compreso tra giugno 2010 e giugno 2012. In un intervallo di 4-6 mesi, successivi alla visita ambulatoriale, tutti i pazienti sono stati ricoverati in regime ordinario presso l'IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

## **2) FASE DI ESPLETAMENTO DEL PROTOCOLLO DIAGNOSTICO**

All'ingresso in reparto sono state espletate le seguenti procedure:

- consegna del Modulo per Raccolta di Consenso Informato e Lettera per il Medico di Medicina Generale (allegati B e C); firma del consenso da parte del paziente e, in caso di paziente minorenni, da parte dei genitori.
- anamnesi dettagliata degli episodi motori parossistici notturni, indagando col paziente e/o col compagno di letto e/o familiare, le caratteristiche semiologiche e la frequenza degli episodi, nonché eventuali modificazioni di queste caratteristiche, spontanee o secondarie all'introduzione di terapie specifiche. L'anamnesi è stata, inoltre, comprensiva della ricerca di eventuale familiarità per convulsioni febbrili, epilessia, EFN e parasonnie, con costruzione dell'albero genealogico. La raccolta

delle informazioni sopra specificate è stata condotta mediante intervista semistrutturata che si è avvalsa del Questionario su Parasonnie (allegato D) e Crisi Frontali Notturne, FLEP Scale e SINFLE (allegato E).

- Valutazione soggettiva del disturbo motivante il ricovero e dello stato di salute in generale, da parte del paziente, mediante Questionario sulla Sonnolenza (allegato F) e sullo Stato di Salute (allegato G).

- Esame obiettivo neurologico.

- Prelievo ematico per dosaggio dei farmaci, esami ematochimici di routine e test genetici per la ricerca di mutazioni a carico di CHRNA4, CHRNB2 e CHRNA2 (c/o l'Ospedale Meyer di Firenze); per l'analisi genetica è stato richiesto un ulteriore consenso informato.

- Eventuale presa visione dell'home-made video degli episodi.

- Eventuale presa visione di indagini strumentali eseguite in precedenza.

- VEPSG diurna (NAP), dopo privazione di sonno.

- VEPSG notturna, sempre consecutiva alla VEPSG diurna.

- Eventuale studio video-dinamico di 2 giorni (previsto nel caso di pazienti con frequenza degli episodi <1/notte).

- Valutazione neuropsicologica, costituita da una batteria di test specificatamente indirizzati all'esplorazione delle funzioni attentive ed esecutive (allegato H).

- In casi selezionati di pazienti con diagnosi fortemente suggestiva di EFN è stata eseguita una Spettroscopia di Risonanza Magnetica del Protone, con lo scopo di studiare le cause fisiopatologiche e morfo-funzionali che sottendono ai fenomeni motori parossistici che insorgono durante il sonno (tale indagine fa parte del progetto di Dottorato della Dott.ssa Ilaria Naldi).

## **Descrizione degli strumenti e procedure**

### **Intervista semistrutturata riguardante i disturbi del sonno**

L'intervista è stata condotta da un medico addestrato nella diagnosi dei disturbi del sonno e con esperienza nel campo dell'epilettologia. L'intervista, condotta in maniera semistrutturata, seguiva la traccia prevista nella scheda anamnestica. Essa comprende: a) una breve sezione con domande riguardanti la presenza durante l'infanzia di episodi convulsivi con la febbre ed eventualmente di un qualsiasi tipo di crisi epilettiche, sia diurne che notturne, in qualsiasi momento della vita; b) una sezione relativa ad eventuali antecedenti rilevanti quali fattori eziologici dell'epilessia; c) una sezione relativa ad eventuali accertamenti neuroradiologici e neurofisiologici effettuati dal soggetto; d) una sezione relativa ad eventuali parasonnie principalmente costituita da un questionario basato sui criteri minimi per la diagnosi della ICSD2 2005; e) una sezione relativa all'indagine di reperti suggestivi di

EFN, basata sulla somministrazione degli item della FLEP e sulla verifica dei criteri della SINFLE; f) una sezione relativa ad eventuali malattie internistiche pregresse o tuttora presenti.

### **Questionari autosomministrati**

Ai pazienti è stato inoltre richiesto di compilare un questionario sullo stato di salute (SF 36, Apolone et al., 1997) ed un questionario sulla sonnolenza diurna, allo scopo di indagare la ripercussione dei disturbi notturni su alcuni aspetti della vita diurna. Il questionario sulla sonnolenza include Questionario di Bologna sulla sonnolenza (QBS) (Rinaldi et al., 2001); ESS versione italiana (Vignatelli et al., 2003); Questionario Berlin sul russamento (BQ) (Netzer et al., 1999) e le Domande sul Sonno Notturmo del Centro per i Disturbo del Sonno dell'IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

### **VEPSG diurna (Nap)**

È una registrazione poligrafica prolungata, della durata di circa 4 ore, pomeridiana, eseguita dopo privazione di sonno. Il montaggio eseguito comprende EEG (registrato con elettodi posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20) (P2 allungata), ECG (con singola derivazione precordiale), respirogramma toracico.

### **VEPSG notturna**

È una registrazione prolungata, della durata di circa 10 ore (dalle ore 20 circa alle ore 6 circa).

Il montaggio eseguito comprende:

- EEG (montaggio P2);
- ECG
- elettrooculogramma (EOG): registra i movimenti oculari utili nella stadiazione del sonno;
- elettromiografia (EMG): si effettua sui muscoli submentonieri (miloioideo) e degli arti (deltoide e tibiale anteriore) bilateralmente, e permette di stadiare il sonno e di documentare le attività motorie nel sonno, fisiologiche e non;
- parametri respiratori: i movimenti del torace e dell'addome sono registrabili con pletismografia ad impedenza o ad induttanza, trasduttori pneumatici o EMG intercostale, il flusso oronasale con termoscopia o termistore posto in prossimità di ciascuna narice e della bocca, e la saturazione di ossigeno nel sangue (SpO2) con pulsossimetro.

### **3) FASE DI VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DA PARTE DI 5 MEDICI ESPERTI IN EPILESSIA E MEDICINA DEL SONNO.**

A 5 Medici esperti in Epilessia e Medicina del Sonno appartenenti all'IRCCS, Istituto delle Scienze

Neurologiche di Bologna (P.T., F.B., F.P., G.P., G.A.), per ciascun paziente, è stato richiesto di formulare un giudizio diagnostico; ogni Medico (in cieco rispetto agli altri 4 Colleghi) ha espresso tale giudizio relativamente ad anamnesi, EEG intercritico, VEPSG, eventuale home-made video; al termine di tali valutazioni veniva chiesto di esprimere un giudizio diagnostico definitivo e complessivo delle informazioni acquisite durante l'iter diagnostico. Il processo è stato espletato attraverso la compilazione di 5 moduli (allegati I, L, M, N, O):

Allegato I (Anamnesi): sulla base dell'anamnesi è stata quantificata, da parte del medico, la probabilità che gli episodi fossero di natura epilettica, parasonnica o di altra natura. È stata utilizzata una scala analogica visiva composta da 3 rette calibrate in cui sono riportati 4 intervalli che esprimono la probabilità che il soggetto appartenga ad uno dei 3 gruppi (epilessia, parasonnia, altro): su ognuna delle rette, 0% se il medico è certo della non appartenenza a quel gruppo e non ha bisogno di altri esami, 25% se è propenso ad escluderla ma avrebbe bisogno di un ulteriore accertamento, 50% se c'è assoluta incertezza e quindi assoluto bisogno di altri accertamenti, 75% se è probabile l'appartenenza ma auspicabile un'ulteriore conferma, 100% se ha la certezza dell'appartenenza a quel gruppo e non richiede perciò approfondimento diagnostico ulteriore. È stato inoltre chiesto, tramite domanda aperta, di specificare quale siano gli elementi anamnestici più rilevanti per sviluppare la conclusione diagnostica cui si è giunti.

Dall'anamnesi sottoposta all'attenzione del medico esperto sono stati eliminati i risultati degli accertamenti già eseguiti in altra sede, per non influenzare i risultati del giudizio. Pertanto sono stati esclusi dall'esprimere un giudizio i medici che avevano valutato il paziente in regime ambulatoriale e che avevano già preso visione dell'esito di tali accertamenti: in tal caso il medico già a conoscenza dell'esito degli accertamenti eseguiti in altra sede ha espresso un giudizio soltanto relativamente agli accertamenti eseguiti in regime di ricovero ed ha espresso un orientamento diagnostico definitivo prescindendo dall'anamnesi.

Allegato L (home-made video). Nel caso vi fosse a disposizione una registrazione effettuata a domicilio degli episodi notturni, al medico è stato chiesto di esprimere un giudizio circa la compatibilità degli episodi registrati con Arousal Parossistici, Crisi Ipercinetiche, Crisi Toniche Bilaterali Asimmetriche e Wandering Notturmi Epilettici.

Allegato M (EEG intercritico). Il medico è stato chiamato a prendere visione della VEPSG diurna segnalando la presenza, all'EEG intercritico, di eventuali anomalie e specificandone la natura (epilettiformi o aspecifiche).

Allegato N (VEPSG notturna). Il medico è stato chiamato a prendere visione della VEPSG notturna indagando la compatibilità degli eventuali episodi registrati con Arousal Parossistici, Crisi Ipercinetiche, Crisi Toniche Bilaterali Asimmetriche e Wandering Notturmi Epilettici e segnalando la presenza, all'EEG critico, quando valutabile, di eventuali anomalie, specificandone la natura

(epilettiformi o aspecifiche).

Allegato O (Orientamento diagnostico definitivo). E' stata riproposta la stessa scala analogica visiva della valutazione diagnostica anamnestica iniziale, arricchita tuttavia delle informazioni acquisite durante l'espletamento dell'iter diagnostico. In tal modo è stata ottenuta una valutazione diagnostica definitiva. È stato inoltre richiesto quale, tra gli strumenti utilizzati nel percorso diagnostico, sia stato il più efficace nel dirimere il quesito diagnostico.

#### **4) FASE DI FOLLOW-UP**

Tutti i pazienti sono stati rivalutati in regime ambulatoriale o telefonicamente, a distanza di almeno 6 mesi, per valutare eventuali modifiche nella frequenza e/o semeiologia degli episodi, anche in rapporto ad un eventuale terapia prescritta alla dimissione.

Per alcuni casi selezionati (in cui la diagnosi non è stata possibile per mancata registrazione degli episodi e assenza di risposta ad un'eventuale terapia ex adjuvantibus) veniva previsto un ulteriore ricovero comprendente una nuova registrazione VEPSG diurna e notturna.

#### **Criteri Clinici utilizzati**

- Per la diagnosi finale di ogni parasonnia si sono assunti come riferimento i criteri della ICSD2 2005 utilizzati nell'intervista semi- strutturata condotta tramite il Questionario sulle parasonnie (Allegato D).

- Per la diagnosi finale di epilessia si è assunto come criterio la ripetizione nel tempo di crisi spontanee, la cui semeiologia sia riconducibile ad una delle categorie riportate dalla Classificazione Internazionale della International League Against Epilepsy (1989), associata o meno ad anomalie elettroencefalografiche e/o neuroradiologiche.

- Per la diagnosi finale di EFN si sono assunte come riferimento le caratteristiche cliniche emerse da uno studio su una casistica comprendente 100 pazienti con EFN corredate dalla registrazione videopoligrafica di almeno un episodio ipermotorio e/o discinetico-distonico, insorgente dal sonno non-REM o almeno due risvegli parossistici stereotipi (PAs) (Provini et al., 1999).

- Per "resa diagnostica" di una procedura si è assunto il concetto di accuratezza diagnostica. In letteratura per accuratezza diagnostica di una procedura si intende, in generale, il grado di accordo tra i risultati ottenuti con una determinata procedura, di cui si vuole testare la peculiare accuratezza, e i risultati forniti da una procedura di riferimento.

L'accuratezza diagnostica di una determinata procedura è stata espressa e calcolata in vari modi: in termini di sensibilità e specificità, in termini di % di soggetti positivi al test, o come odds ratio.

In questo lavoro abbiamo calcolato l'accuratezza diagnostica secondo la definizione di Linnet et al. (2012), cioè come rapporto tra i “veri classificati” da parte di una determinata procedura versus tutti i classificati:

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

## RISULTATI 1. CARATTERISTICHE CLINICO-STRUMENTALI

Dal giugno 2010 al giugno 2012 sono stati reclutati in maniera consecutiva 13 pazienti afferenti agli Ambulatori del Centro Epilessia e di Medicina del Sonno dell'IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Università di Bologna, per la diagnosi differenziale di episodi parossistici notturni. I 13 pazienti reclutati, a seguito della valutazione multidimensionale anamnestica e strumentale standardizzata dal protocollo diagnostico esplicitato sopra, hanno ricevuto una diagnosi di EFN (6 pazienti), parasonnia (2 pazienti) o diagnosi "dubbia" (5 pazienti).

**La popolazione dei pazienti con EFN** includeva 6 soggetti (paziente n° 7, 8, 9, 10, 11, 12) (M/F=2/4) di età compresa tra 8 e 54 anni (media pari a 31.8).

Nessun paziente presentava ritardo mentale e in 1 caso era presente un disturbo psichiatrico (depressione).

Una familiarità per epilessia diversa dall'EFN è stata documentata in 3 casi mentre 1 caso presentava familiarità per convulsioni febbrili; in 3 casi era presente familiarità per parasonnie.

Il paziente n° 11 presentava una storia personale di parasonnie (a tipo sonniloquio e sonnambulismo) esordite intorno ai 12 aa, caratterizzate da semeiologia molto differente dagli episodi parossistici notturni motivanti l'iter diagnostico attuale.

Nessun paziente presentava una storia personale di convulsioni febbrili, mentre il paziente n° 9 aveva presentato anche due episodi di tipo convulsivo, ad esordio dal sonno, che avrebbero poi condotto ad intraprendere l'iter diagnostico degli episodi parossistici notturni.

L'età di esordio delle crisi frontali notturne variava dai 5 ai 26 anni (media 18 anni).

Ben la metà dei pazienti presentava anche crisi diurne in veglia. Nella paziente n° 8 sono descritti 4 episodi diurni in tutto, verificatisi dopo 2 anni dall'esordio degli episodi notturni. Nella paziente n° 11 l'esordio degli episodi diurni ha preceduto di 1 anno quello degli episodi notturni: attualmente persistono entrambi gli episodi, ma con frequenza nettamente diversa (frequenza mensile per quelli diurni; pluri-settimanale ed in taluni periodi pluriquotidiana per quelli notturni). Per la paziente n° 12 vengono riferiti 1-2 episodi diurni in tutto a cui sarebbe poi subentrata, entro lo stesso anno, la comparsa degli episodi notturni.

Per 4 pazienti vi era disponibilità di una registrazione home-made video (paziente n° 7, 8, 9, 11). Nel caso dei pazienti n° 8 e 9 la semeiologia degli episodi registrati era fortemente orientativa di EFN; nel caso dei pazienti n° 7 e 11 la semeiologia degli episodi registrati non era di univoca interpretazione.

Nei pazienti n° 7 e 11 l'EEG intercritico sia di veglia che di sonno era normale, nel paziente n° 10 presentava anomalie aspecifiche (theta diffuso e prevalente sulle regioni frontali, talvolta a dx), mentre in 3 pazienti si riscontravano chiare anomalie epilettiformi: P temporali sn e PO diffuse prevalenti a sn nel paziente n° 8; P centrali e F-T sn nel paziente n° 9; P-O F-T sn nel paziente n° 12.

In tutti e 6 i pazienti la VEPSG ha consentito di registrare degli eventi parossistici in prima giornata.

Nei pazienti n° 7, 8 e 10 le crisi esordivano da una fase 2 di sonno NREM; nei pazienti n° 9 e 12 le crisi esordivano da una fase di sonno profondo; nel paziente n° 11 sono stati registrati episodi critici sia nelle fasi di sonno leggero che profondo.

La durata dei singoli eventi registrati, nella popolazione di pazienti con EFN, variava da 5" a 50".

Nella metà dei pazienti l'EEG critico era normale (paziente n° 11) o non interpretabile per la precoce comparsa di artefatti di natura muscolare (pazienti n° 7 e 9); nell'altra metà dei casi era evidente in 1 caso (paziente n° 10) una modificazione del tracciato caratterizzata da un appiattimento focale dell'attività di fondo a carico delle regioni fronto-centrali dx e da un'attività theta ritmica a carico delle regioni del vertice e centro-parietale dx ; in due casi (paziente n° 8 e n° 12) una modificazione del tracciato caratterizzata da un'attività rapida e di piccola ampiezza a carico delle regioni fronto-temporali sn nel caso n° 8, a carico del vertice ed emisfero sn, più evidente nelle regioni fronto-temporali sn, nel caso n° 12.

In tutti i pazienti è stata eseguita una RMN encefalo e in tre di loro si sono ravvisati dei reperti compatibili con la genesi delle crisi: una displasia orbitaria e cingolare sn nel paziente n° 8; una displasia corticale a livello dei solchi frontale superiore e pre-centrale superiore di dx nel paziente n° 10; una sottile eterotopia sottocorticale del giro frontale inferiore sn nel paziente n° 12. Nel paziente n° 11 si sono evidenziati reperti aspecifici (telangectasia sotto corticale parietale opercolare dx); nel paziente n° 7, la cui prima RMN era risultata nella norma, si è deciso di programmare un ulteriore RMN a maggiore risoluzione; nel paziente n° 9 la RMN è risultata nella norma.

A tutti i pazienti è stata consigliata una terapia antiepilettica e la prima scelta è risultata la carbamazepina (CBZ), nel caso del paziente n° 8 associata al topiramato (TPM); nel caso del paziente n° 11 non è stato possibile valutarne l'efficacia poiché il paziente ha rifiutato la diagnosi.

Per tutti i pazienti (ad eccezione del paziente n° 11 che avendo rifiutato la diagnosi non effettua controlli ambulatoriali) è in corso un follow-up. Per 3 di questi pazienti l'inefficacia dei tentativi

terapeutici effettuati (paziente n° 7 CBZ e successivamente TPM; paziente n° 8 CBZ e TPM e successivamente lamotrigina, LTG, e acido valproico, VPA; paziente n° 10 CBZ e successivamente levetiracetam, LEV, e, in passato, fenitoina, PHT, VPA, fenobarbital, PB, e TPM) ha posto indicazione ad intraprendere un iter pre-chirurgico in considerazione della farmaco-resistenza. In un caso (paziente n° 10) l'iter pre-chirurgico ha ravvisato, per la presenza di una displasia corticale focale, verosimilmente di tipo Taylor, un'indicazione all'intervento di lesionectomia con asportazione dei giri F1 ed F2 di dx, comprendendo il solco lesionale ed asportazione del giro del cingolo corrispondente: tale iter si è, tuttavia, arrestato per inizio della gravidanza.

Nel caso del paziente n° 7 l'iter pre-chirurgico si è arrestato per volontà del paziente.

Nel caso della paziente n° 8 una nuova RMN ha evidenziato una displasia orbitaria e cingolare sinistra, non ben definita, che ha posto indicazione ad uno studio elettrofisiologico ulteriore con elettrodi di profondità (stereo EEG).

**La popolazione dei pazienti con parasonnia** (una parasonnia del sonno NREM ed una parasonnia del sonno REM a tipo REM Behaviour Disorder, RBD) includeva due soggetti maschi (pazienti n° 2 e 6) di età rispettivamente di 72 e 9 anni.

Nessun paziente presentava ritardo mentale né disturbi psichiatrici.

Il paziente più giovane presentava familiarità per epilessia diversa dall'EFN (un figlio di una cugina del padre aveva presentato delle crisi tonico-cloniche ma il disturbo non è altrimenti specificato) e per parasonnia (la sorella del paziente ha delle parasonnie a tipo sonniloquio e sonnambulismo).

Nel paziente più giovane era descritta la presenza di parasonnie (sonnambulismo e sonniloquio) differenti dagli episodi parossistici notturni motivanti l'attuale ricovero ma insorti contestualmente ad essi.

Nessun paziente presentava una storia personale di convulsioni febbrili né di crisi tonico-cloniche.

L'età di esordio delle parasonnie era rispettivamente di 7 e 70 aa nei pazienti n° 6 e 2. Nel secondo caso si è ritenuto che l'esordio fosse probabilmente secondario alle lesioni vascolari cerebrali che il paziente presenta, soprattutto a carico del tronco encefalico.

Nel paziente n° 2 era disponibile una registrazione home-made video che risultava altamente orientativa per un disturbo a tipo RBD.

In entrambi i pazienti l'EEG intercritico era normale.

La VEPSG ha consentito di registrare degli eventi parossistici in prima giornata nel paziente anziano; nel paziente più giovane non è stato possibile registrare alcun evento anche nelle successive due

giornate di monitoraggio video-EEG: tuttavia, una nuova VEPSG, eseguita ad un anno dalla prima, ha permesso di documentare episodi “a minima” suggestivi di parasonnia del sonno NREM.

Per il paziente più giovane gli episodi esordivano da una fase di sonno leggero NREM; per il paziente anziano da una fase di sonno REM.

La durata media degli eventi variava da alcuni secondi per gli episodi “a minima” del primo paziente; circa 10” per il secondo paziente.

Per entrambi i pazienti l’EEG “critico” era normale.

In entrambi i pazienti è stata eseguita una RMN encefalo che nel paziente n° 6 è risultata negativa; nel paziente n° 2, come detto sopra, la RMN ha evidenziato dei segni di sofferenza vascolare cronica e si è ritenuto che l’esordio degli episodi notturni potesse essere secondario alle lesioni vascolari cerebrali che il paziente presentava, soprattutto a carico del tronco encefalico.

Al paziente n° 2 è stato prescritto clonazepam e al follow up si è registrato un notevole miglioramento del disturbo, passando da una frequenza plurisettimanale a 3 singoli episodi nell’arco di 3 mesi; tale miglioramento si è mantenuto nel tempo, documentato da follow-up telefonico. Per quanto riguarda il paziente n° 6 non si è ritenuto indicato inserire alcuna terapia alla dimissione; come detto sopra, tuttavia, il follow-up strumentale, mediante l’esecuzione di una nuova VEPSG, eseguita ad un anno dalla prima, ha permesso di documentare episodi “a minima” suggestivi di parasonnia del sonno NREM.

**La popolazione dei pazienti con diagnosi dubbia** includeva 5 soggetti maschi (pazienti n° 1, 3, 4, 5, 13) di età compresa tra 7 e 79 anni (media pari a 42,6 anni).

Nessun paziente presentava ritardo mentale e in tre casi erano presenti disturbi psichiatrici (disturbo emozionale nel paziente n° 4 e disturbo del tono dell’umore nei pazienti n° 1 e 13).

Una familiarità per epilessia diversa dalla EFN è stata documentata in un caso (paziente n° 1, con zio paterno con riferite “crisi convulsive” e nonna paterna con “epilessia” non meglio specificata) mentre non vi era familiarità per convulsioni febbrili. Tre pazienti presentavano familiarità per parasonnie (pazienti n° 1, 4, 5) (sonniloquio, sonnambulismo, incubi).

Due pazienti presentavano una storia personale di parasonnia (sonnambulismo nel paziente n° 5, esordito intorno ai 5 anni e non più riferito dai 18 anni, età di esordio degli episodi parossistici notturni motivanti il ricovero e sonnambulismo ed incubi nel paziente n° 13, esorditi intorno ai 6-8 anni e perdurati sino a circa 15 anni). Nessun paziente presentava una storia personale di convulsioni febbrili mentre nel paziente n°1 erano avvenuti anche episodi, sempre durante il sonno, descritti come

di tipo convulsivo ed esorditi all'età di 31 anni, con due anni di anticipo rispetto agli episodi parossistici notturni motivanti il ricovero.

L'età di esordio degli episodi parossistici notturni variava da 3 a 69 anni (media 30,2 anni).

Il paziente n°1 presentava anche episodi in veglia di non chiaro inquadramento diagnostico; tali episodi, che il paziente definiva "assenze prolungate", iniziavano con "pensieri ricorrenti" riguardanti i familiari, a contenuto affettivo (sensazione di tenerezza oppure senso di colpa), seguiti da alterazione del contatto di 10-15 minuti, per cui successivamente aveva un ricordo vago delle azioni eseguite durante questa fase, come se avesse vissuto un sogno; durante la fase di perdita di contatto poteva eseguire azioni correttamente (tipo fermarsi ad un semaforo rosso e poi ripartire con il verde); in alcune occasioni si era provocato dei traumi (episodi in bici o alla guida); dopo gli episodi avvertiva spossatezza e sonnolenza; la frequenza degli episodi non aveva mai risentito della terapia antiepilettica introdotta per gli episodi di tipo convulsivo in sonno.

Nel paziente n° 4 era disponibile una registrazione home-made video che non risultava, tuttavia, di univoca interpretazione.

In tre pazienti l'EEG intercritico era normale, nel paziente n° 3 erano presenti anomalie aspecifiche (theta temporale sn) e nel paziente n°1 chiare anomalie epilettiformi (P-O bitemporali prevalenti a sn).

La VEPSG non ha consentito di registrare alcun evento parossistico in tre pazienti (pazienti n° 1, 3 e 4) mentre in due pazienti (pazienti n° 5 e 13) sono stati registrati episodi che sono rimasti, sia per caratteristiche semeiologiche che poligrafiche, di "incerto significato".

Nel paziente n° 5, in cui la semeiologia degli episodi faceva ipotizzare la concomitanza sia di una parasonnia del sonno REM che di PAS, si è registrato un esordio degli episodi talvolta da una fase di sonno REM talvolta da una fase di sonno leggero NREM; nel paziente n° 13 l'esordio degli episodi si è verificato in una fase di sonno profondo.

La durata degli eventi variava da 3-8" a 60" per entrambi i pazienti.

Per entrambi i pazienti l'EEG "critico" era normale.

In tutti i pazienti, tranne che nel paziente n° 4, è stata eseguita una RMN encefalo che ha mostrato reperti aspecifici: segni di atrofia corticale nel paziente n° 1; segni di sofferenza vascolare cronica nel paziente n° 3; isolati piccoli focolai gliotici della sostanza bianca frontale profonda e sottocorticale bilaterale nel paziente n° 5; lievi segni di leucoencefalopatia nel paziente n°13.

Ai pazienti n° 4, 5 e 13, alla dimissione, è stata comunque prescritta una terapia, soprattutto con intento ex adjuvantibus: al paziente n° 4 è stato introdotto VPA; ai pazienti n° 5 e 13 clonazepam; il

paziente n° 1 ha proseguito con l'assunzione della CBZ che era stata introdotta in passato per gli episodi convulsivi. Al paziente n° 3 alla dimissione non era stata prescritta alcuna terapia: gli episodi che il paziente presentava erano suggestivi di disturbi comportamentali in sonno a tipo RBD, con possibili allucinazioni visive in sonno; erano presenti, inoltre, discinesie oro-mandibolari e artuali di non chiaro significato ed era stato riscontrato ipertiroidismo. Inizialmente non era stata inserita terapia, nell'ipotesi che il beta bloccante che il paziente assumeva potesse essere causa degli episodi notturni. Poi era stato introdotto clonazepam, successivamente sospeso con ricomparsa di episodi a tipo RBD; la terapia per l'ipertiroidismo non aveva modificato la discinesia oro-mandibolare ed attuale.

Per il paziente n° 5 non è stato possibile proseguire con il follow-up perché il paziente non ha ritenuto indicato né provare ad assumere la terapia proposta né proseguire con i controlli ambulatoriali; per il paziente n° 4 è in programma un nuovo ricovero per esecuzione di una nuova VEPSG, data la necessità di definizione diagnostica degli episodi e dell'indicazione a proseguire con l'assunzione del VPA; per i pazienti n° 1 e 3 la prosecuzione del follow-up clinico non ha consentito di chiarire la natura degli episodi notturni (il paziente n° 3 dopo circa 20 mesi di follow-up è deceduto per IMA in cardiopatia ischemica cronica); mentre per il paziente n° 13, non vengono riferite sostanziali modificazioni del disturbo a seguito dell'introduzione della terapia.

Di seguito la tabella riassuntiva delle caratteristiche sopra descritte.

Sesso & Età	Scolarità	Familiarità			Disturbi psych.	CF	Parasonnie	Crisi diurne	SGTC	Età esordio	Frequenza max	> 90% degli episodi in sonno	Terapia	Follow up (mm)
		EP	CF	PA										
<b>1. M 55</b>	18	+	-	+	+	-	-	+	+	33	settimanale	-	CBZ	24
<b>2. M 72</b>	13	-	-	-	-	-	-	-	-	70	pluri-sett	+	Clonazepam	21
<b>3. M 79</b>	13	-	-	-	-	-	-	-	-	69	pluri-nott	+	-	20
<b>4. M 7</b>	3	-	-	+	+	-	-	-	-	3	pluri-nott	+	VPA	6
<b>5. M 29</b>	13	-	-	+	-	-	sonnambulismo	-	-	18	pluri-nott	+	Clonazepam	6
<b>6. M 9</b>	3	+	-	+	-	-	sonnambulismo sonniloquio	-	-	7	pluri-sett	+	-	12
<b>7. M 53</b>	8	-	-	-	+	-	-	-	-	40	pluri-nott	+	CBZ, Zolpidem	20
<b>8. F 8</b>	2	+	+	+	-	-	-	+	-	5	pluri-sett	+	CBZ e TPM	20
<b>9. F 15</b>	9	+	-	+	-	-	-	-	+	13	settimanale	+	CBZ	17
<b>10. F 33</b>	13	-	-	-	-	-	-	+	-	7	pluri-sett	+	CBZ	17
<b>11. M 33</b>	13	+	-	-	-	-	sonnambulismo sonniloquio	-	-	18	pluri-nott	+	CBZ	0
<b>12. F 49</b>	13	-	-	+	-	-	-	+	-	26	pluri-nott	+	CBZ	8
<b>13. M 43</b>	13	-	-	-	+	-	sonnambulismo incubi	-	-	30	non nota	+	Clonazepam	6

Home-made video	EEG intercritico	VEPSG						RMN	
		N° episodi	Tipo di episodi	Episodi in prima notte	Durata media (range)	Stadio sonno esordio	Attività ictale		
-	Anomalie epilettiformi (P-O temporali bilaterali > a sn)	-	-	-	-	-	-		Modesta atrofia corticale sopratentoriale
si	Normale	3	RBD	3	(5-10")	REM	1		Sofferenza vascolare cronica
-	Anomalie aspecifiche (theta temporale sn)	-	-	-	-	-	-		Sofferenza vascolare cronica
si	Normale	-	-	-	-	-	-		Non eseguita
-	Normale	6	RBD PAs	3	40" (3-60")	REM/ 2 NREM	1		Focolai gliotici sostanza bianca frontale bilaterale
si	Normale	-	-	-	-	-	-		Negativa
si	Normale	6	PAs ATS	6	12" (5-50")	2 NREM	6		Programmata
si	Anomalie epilettiformi (P temporali sn e PO diffuse prevalenti a sn)	9	HS	5	40"	2 NREM/ transizione REM- 2NREM	5	Attività rapida di piccola ampiezza F-T sn	Displasia orbitaria e cingolare sn
-	Anomalie epilettiformi (P centrali e F-T sx)	16	PAs ATS	15	15"	3-4 NREM	2, 6*		Negativa
si	Anomalie aspecifiche (theta diffuso e prevalente sulle 2 regioni frontali, in qualche occasione a dx)	31	PAs HS	9	(5-25")	2 NREM	3, 4	Appiattimento F-C dx e attività theta ritmica vertice e C-P dx	Displasia corticale focale solchi frontale superiore e pre-centrale superiore di destra
-	Normale	6	PAs HS	3	20"	3-4 NREM, 2 NREM	1		Teleangectasia sotto-corticale parietale opercolare dx
-	Anomalie aspecifiche ed epilettiformi F-T sn	7	HS	3	20"	3-4 NREM	5	Attività rapida e puntuta di piccola ampiezza vertice ed emisfero sn, più evidente F-T sn	Sottile eteropia sottocorticale giro frontale inferiore sn
-	Normale	11	RLS PAs?	3	(8-60")	3-4 NREM	1		Segni di leucoencefalopatia

\*non interpretabile: si segnala un'attività rapida sulle derivazioni anteriori di sn che è presente solo in alcuni episodi + EEG intercritico con anomalie controlaterali (a dx)

Legenda per l'attività ictale:

1- normale

2- non interpretabile

3- attività lenta ritmica non epilettiforme

4- focale o diffuso appiattimento dell'attività di fondo

5- attività rapida di piccola ampiezza

6- artefatti di natura muscolare

## **RISULTATI 2. RESA DIAGNOSTICA DI ANAMNESI, EEG INTERCRITICO ED HOME-MADE VIDEO: CONFRONTO CON LA VEPSG**

Per “resa diagnostica” di una procedura si è assunto il concetto di accuratezza diagnostica.

Il primo passo per arrivare alla definizione dell’accuratezza diagnostica delle varie procedure esaminate è stato quello di analizzare il contributo, a tale scopo, dei giudizi diagnostici espressi dai 5 Medici valutatori, esperti in Epilessia e Medicina del Sonno.

Dall’anamnesi sottoposta all’attenzione dei 5 Medici sono stati eliminati i risultati degli accertamenti già eseguiti in altra sede, per non influenzare i risultati del giudizio. Pertanto sono stati esclusi dall’esprimere un giudizio i Medici che avevano valutato il paziente in regime ambulatoriale e che avevano già preso visione dell’esito di tali accertamenti (questo evento si è verificato per i pazienti n°4 e n°8): in tal caso il Medico già a conoscenza dell’esito degli accertamenti eseguiti in altra sede ha espresso un giudizio soltanto relativamente agli accertamenti eseguiti in regime di ricovero ed ha espresso un orientamento diagnostico definitivo prescindendo dall’anamnesi.

Nel caso del paziente n°3 un Medico non ha espresso l’orientamento diagnostico definitivo poiché al momento dell’acquisizione degli steps diagnostici non era rimasto in cieco rispetto ai giudizi espressi dagli altri colleghi.

Nel caso dei pazienti n°11-12-13 un Medico o due Medici si sono trovati nell’impossibilità di esprimere un giudizio diagnostico in cieco, ab inizio e per tutti i gradi successivi di giudizio diagnostico.

Di seguito viene proposta una tabella riassuntiva dei giudizi diagnostici complessivi espressi dai 5 Medici valutatori sul campione di 13 pazienti

Per ciascuna procedura considerata (anamnesi, EEG intercritico, home-made video, VEPSG) abbiamo indicato con “n.e.” l’assenza di dati utilizzabili ai fini diagnostici dai 5 Medici, perché la procedura non era stata eseguita; con “-” l’assenza di dati utilizzabili ai fini diagnostici dai 5 Medici, perché la procedura non aveva comportato l’acquisizione di tali dati (ad esempio mancata registrazione degli episodi alla VEPSG); con “+” l’acquisizione di dati utilizzabili ai fini diagnostici ma non considerabili dirimenti per la diagnosi poiché il dato era per tutti i 5 Medici considerato “dubbio” e/o era presente disomogeneità di giudizio tra i Medici e/o il sospetto diagnostico espresso dai Medici (vedi allegati I ed O) era inferiore al 75%; con “++” l’acquisizione di dati utilizzabili ai fini diagnostici e considerabili dirimenti per la diagnosi (per omogeneità di giudizio tra i Medici e per la presenza di un sospetto diagnostico superiore o uguale al 75%); con ++\$, da riservarsi alla VEPSG,

l'acquisizione di dati utilizzabili ai fini diagnostici non soltanto per mezzo della registrazione di episodi semeiologicamente dirimenti, ma anche di EEG ictali altrettanto dirimenti.

	<b>Anamnesi</b>	<b>Home-made video</b>	<b>EEG intercritico</b>	<b>VEPSG</b>	<b>Diagnosi</b>
<b>1.</b>	+	n.e.	++	-	<b>DUBBIA</b>
<b>2.</b>	++	++	++	++	<b>PARASONNIA</b>
<b>3.</b>	++	n.e.	+	-	<b>DUBBIA</b>
<b>4.</b>	++	+	+	-	<b>DUBBIA</b>
<b>5.</b>	+	n.e.	+	+	<b>DUBBIA</b>
<b>6.</b>	+	n.e.	++	++	<b>PARASONNIA</b>
<b>7.</b>	+	+	+	++	<b>EFN</b>
<b>8.</b>	++	++	++	++§	<b>EFN</b>
<b>9.</b>	++	++	++	++	<b>EFN</b>
<b>10.</b>	++	n.e.	+	++§	<b>EFN</b>
<b>11.</b>	+	+	+	++	<b>EFN</b>
<b>12.</b>	++	n.e.	++	++§	<b>EFN</b>
<b>13.</b>	+	n.e.	+	+	<b>DUBBIA</b>

n.e. non eseguito

- dato non presente

+ dato presente ma non dirimente (dubbio e/o disomogeneità di giudizio inter-osservatore e/o % sospetto diagnostico < 75%)

++ dato presente e dirimente (omogeneità di giudizio inter-osservatore e/o % sospetto diagnostico ≥ 75%)

++§ dato presente e dirimente (omogeneità di giudizio inter-osservatore e/o % sospetto diagnostico ≥ 75%) sia per registrazione di episodi che di EEG ictali dirimenti

### **Pazienti con EFN**

Nel caso dei pazienti n° 8, 9, 10, 12 la storia clinica risultava già fortemente indicativa di EFN e la concordanza di giudizio degli osservatori era completa per tali pazienti; la visione dell'home-made video (per i pazienti n° 8 e 9), dell'EEG intercritico (tranne che nel paziente n° 10 in cui i reperti sono risultati aspecifici) e della semeiologia degli episodi registrati alla VEPSG hanno permesso di confermare il giudizio diagnostico iniziale e di mantenere la concordanza di giudizio.

Nel caso dei pazienti n° 8,10 e12 la VEPSG è risultata dirimente non unicamente per il contributo dell'analisi semeiologica degli episodi ma anche per il contributo dell'EEG ictale.

Nel caso n° 11 l'anamnesi, così pure come l'analisi dell'home-video, poneva dei dubbi interpretativi, con conseguente discordanza del giudizio diagnostico dei valutatori; tuttavia, l'analisi degli episodi registrati alla VEPSG, ha permesso di raggiungere un giudizio diagnostico omogeneo.

Nel caso n° 7 l'anamnesi poneva dei dubbi interpretativi, che sono emersi dalla discordanza di giudizio diagnostico dei 5 Medici osservatori; inoltre l'home-made video e l'EEG intercritico non hanno apportato elementi significativi; in ultima istanza la VEPSG, nonostante la registrazione di episodi suggestivi di episodi ad origine epilettica, per l'assenza di elementi poligrafici ictali definitivamente indicativi di attività epilettiforme, non ha permesso di raggiungere un giudizio diagnostico finale unanime da parte dei 5 Medici, sebbene la maggioranza dei Medici valutatori si sia orientata verso un disturbo a tipo EFN.

#### **Pazienti con parasonnia**

Nel caso del paziente n° 2 l'omogeneità di giudizio degli osservatori era evidente già all'anamnesi e all'analisi dell'home-made video; l'analisi degli episodi registrati alla VEPSG ha confermato l'ipotesi iniziale. Nel caso del paziente n° 6 gli elementi anamnestici non risultavano fortemente indicativi e, pertanto, non vi era omogeneità di giudizio da parte dei valutatori; l'assenza di episodi registrati alla VEPSG non aveva reso possibile una diagnosi di certezza; il follow-up clinico, unitamente all'acquisizione di una nuova VEPSG, con registrazione degli episodi, hanno consentito di effettuare una diagnosi di parasonnia.

#### **Pazienti con diagnosi dubbia**

Nel caso dei pazienti n°1 e n°4 l'assenza di episodi registrati alla VEPSG non ha permesso di dirimere l'incertezza diagnostica derivante, nel primo caso, da una storia clinica poco orientativa, nel secondo caso da una storia clinica più indicativa di parasonnia ma da una semeiologia degli episodi registrati all'home-made video di non chiara interpretazione.

Nel caso del paziente n°3 l'omogeneità di giudizio inizialmente espressa sulla base della storia clinica, fortemente orientativa di parasonnia del sonno REM a tipo RBD, è venuta meno a seguito della registrazione VEPSG, per la mancata registrazione sia degli episodi che di reperti poligrafici indicativi di parasonnia del sonno REM a tipo RBD.

Nei casi n°5 e n°13, la disomogeneità del giudizio diagnostico espresso all'anamnesi si è mantenuta anche nei livelli diagnostici successivi, nonostante la registrazione di episodi alla VEPSG, a causa della non univocità di interpretazione degli stessi.

Questi risultati hanno configurato i seguenti scenari:

- 1) anamnesi ++: qualsiasi procedura ++ successiva “ha verificato” la diagnosi;
- 2) anamnesi ++ ma nessuna procedura ++ successiva rende “dubbia” la diagnosi;
- 3) anamnesi +: soltanto una VEPSG ++ “verifica” la diagnosi;
- 4) tutte le procedure +/-: la diagnosi resta dubbia.

Questi risultati hanno, inoltre, consentito di connotare, all’interno del campione di 13 pazienti, la categoria dei pazienti con **diagnosi certa** (8 casi) come pazienti con **VEPSG (++)** e la categoria dei pazienti con **diagnosi dubbia** (5 casi) come pazienti con **VEPSG (+/-) + altra procedura (anamnesi, EEG intercritico ed home-made video) (++) ≤ 1.**

**Valutazione dell’accuratezza diagnostica di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video: confronto con la VEPSG, sulla base dei giudizi diagnostici complessivi espressi dai 5 Medici**

Nel presente lavoro abbiamo calcolato l’accuratezza diagnostica secondo la definizione di Linnet et al. (2012), cioè come rapporto tra i “veri classificati” da parte di una determinata procedura versus tutti i classificati:

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

Poiché attualmente criteri diagnostici standardizzati a cui fare riferimento non sono sempre del tutto affidabili, come nel caso di alcune parasonnie (Vignatelli et al. 2005), o mancano ancora, come nel caso della EFN (Tinuper et al. 2007) e poiché la VEPSG è, allo stato attuale, considerato il più affidabile strumento per la diagnosi differenziale tra episodi di natura epilettica e non epilettica (Tinuper et al. 2004), tenendo, inoltre, conto che attualmente la diagnosi di EFN è basata sull’acquisizione di reperti semeiologici e strumentali acquisiti attraverso la VEPSG (Provini et al. 1999), abbiamo considerato come categoria di **Malati** i pazienti con una **VEPSG ++** e come **Non Malati** i pazienti con una **VEPSG +/-**. Sulla base di tali risultati abbiamo valutato l’accuratezza diagnostica di anamnesi, home-made video ed EEG intercritico a confronto con la VEPSG.

Poiché non vi sono, attualmente, in mancanza di criteri diagnostici definiti, test o procedure che portino con assoluta certezza alla diagnosi, prescindendo dalla VEPSG, per tale procedura non è stato possibile calcolare l'accuratezza diagnostica secondo la definizione di Linnet et al. (2012).

Abbiamo pertanto assunto, come valutazione della “resa diagnostica” della VEPSG la percentuale di pazienti che nel nostro campione di 13 pazienti hanno avuto una VEPSG ++.

Sulla base di tale concetto la “**resa diagnostica**” della VEPSG è risultata pari a **61.5 %** (VEPSG ++ in 8/13 casi).

Sono poi state calcolate le “rese diagnostiche” di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video, a confronto con la procedura di riferimento (VEPSG), secondo la definizione di Linnet et al. (2012).

### Resa diagnostica anamnesi

Nel nostro campione di pazienti l'anamnesi è risultata ++ in 4/6 pazienti con EFN, in 1/2 pazienti con parasonnia e in 2/5 pazienti in cui la diagnosi è rimasta dubbia.

	<b>EFN</b>	<b>Dubbia</b>	<b>Parasonnia</b>
<b>Anamnesi ++</b>	4	2	1
<b>Anamnesi +/-</b>	2	3	1

Abbiamo poi calcolato la resa diagnostica di tale procedura, a confronto con la VEPSG, secondo la definizione di “accuratezza” di Linnet et al. (2012):

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

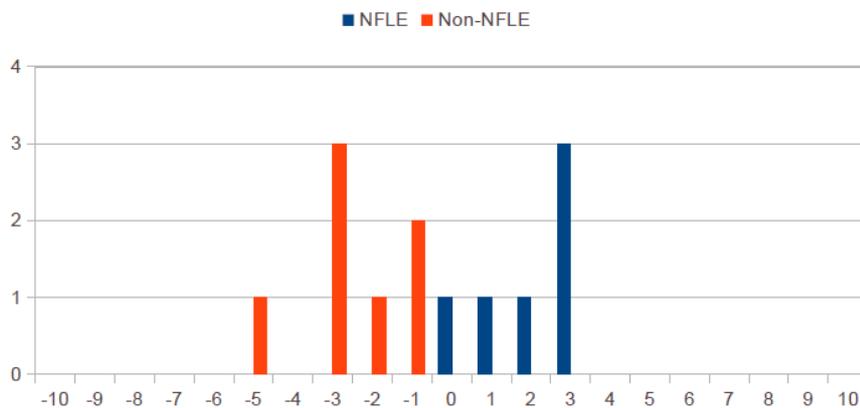
<b>Risultato test</b>	<b>VEPSG +++</b>	<b>VEPSG +/-</b>
<b>Anamnesi +++</b>	5	2
<b>Anamnesi +/-</b>	3	3

**Resa diagnostica anamnesi: 61.5% (8/13)**

Nella valutazione della resa diagnostica dell'anamnesi, oltre al calcolo dell'accuratezza diagnostica di tale procedura, abbiamo valutato il contributo della FLEP scale e della SINFLE, che abbiamo applicato al nostro campione di 13 pazienti.

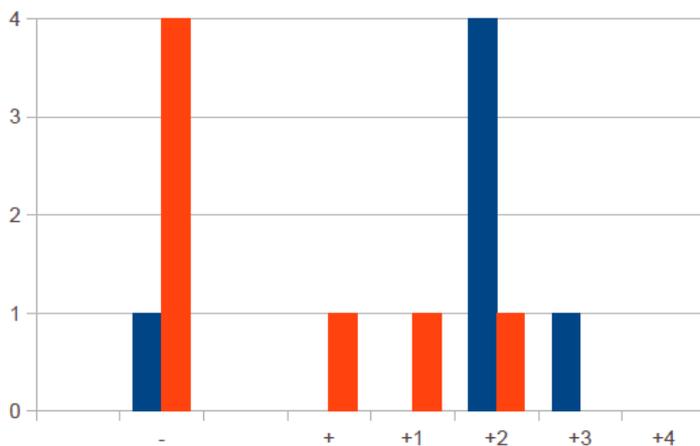
La FLEP scale e la SINFLE, nel nostro campione di 13 pazienti, hanno mostrato una sensibilità sovrapponibile e pari all'83%; la specificità è risultata pari al 100% per la FLEP e pari al 57% per la SINFLE.

## FLEP SCALE



-10 e 10: punteggi possibili ottenuti dalla somma dei punteggi attribuiti ai singoli item;  
 $\leq 0$ : EFN molto improbabile

## SINFLE



-: assenza di criteri maggiori  
 +: presenza di almeno un criterio maggiore  
 +1, +2, +3, +4: presenza di un criterio maggiore + 1, 2, 3, 4 criteri minori

### **Resa diagnostica home-made video**

Nel nostro campione di pazienti l'home-made video è risultato ++ in 2/4 pazienti con EFN, in 1 paziente con parosonia e in nessun paziente in cui la diagnosi è rimasta dubbia.

	<b>EFN</b>	<b>Dubbia</b>	<b>Parosonia</b>
<b>Home-made video ++</b>	2	0	1
<b>Home-made video +/-/n.e.</b>	2	1	0

Abbiamo poi calcolato la resa diagnostica di tale procedura, a confronto con la VEPSG, secondo la definizione di "accuratezza" di Linnet et al. (2012):

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

<b>Risultato test</b>	<b>VEPSG ++</b>	<b>VEPSG +/-</b>
<b>Home-made video ++</b>	3	0
<b>Home-made video +/-/n.e.</b>	2	1

**Resa diagnostica home-made video: 66% (4/6)**

### **Resa diagnostica EEG intercritico**

Nel nostro campione di pazienti l'EEG intercritico è risultato ++ in 3/6 pazienti con EFN, in tutti i pazienti con parasonnia e in 1/5 pazienti in cui la diagnosi è rimasta dubbia.

	<b>EFN</b>	<b>Dubbia</b>	<b>Parasonnia</b>
<b>EEG intercritico ++</b>	3	1	2
<b>EEG intercritico +/-</b>	3	4	0

Abbiamo poi calcolato la resa diagnostica di tale procedura, a confronto con la VEPSG, secondo la definizione di "accuratezza" di Linnet et al. (2012):

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

<b>Risultato test</b>	<b>VEPSG ++</b>	<b>VEPSG +/-</b>
<b>EEG intercritico ++</b>	5	1
<b>EEG intercritico +/-</b>	3	4

**Resa diagnostica EEG intercritico: 69.2% (9/13)**

# DISCUSSIONE

---

L'EFN è un'entità sindromica che include episodi parossistici con variabile semeiologia, durata ed intensità, che rappresentano differenti aspetti della stessa condizione epilettica (Provini et al., 1999). Poiché attualmente criteri standardizzati per la classificazione degli episodi parossistici notturni non sono sempre del tutto affidabili, come nel caso di alcune parasonnie (Vignatelli et al. 2005), o mancano ancora, come nel caso della EFN (Tinuper et al. 2007), la diagnosi di EFN viene formulata sulla base della registrazione video-polisonnografica di un episodio clinico maggiore o di due episodi minori (Provini et al. 1999). Come già detto la VEPSG, oltre ad essere un esame costoso, può non essere risolutivo in caso di frequenza rara degli episodi; per tale motivo, per la diagnosi di EFN non è disponibile un test o procedura che porti con assoluta certezza alla diagnosi.

Il progetto si è proposto di definire le caratteristiche anamnestiche e clinico-strumentali utili al fine della diagnosi differenziale degli episodi parossistici notturni, attraverso la definizione della “resa diagnostica” delle procedure che consentono l’acquisizione di tali caratteristiche.

È stata pertanto valutata la “resa diagnostica” di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video in rapporto alla “resa diagnostica” della VEPSG che è ancora, allo stato attuale, l’accertamento diagnostico di riferimento.

In questo studio prospettico sono stati reclutati in maniera consecutiva 13 pazienti afferenti al Centro Epilessia e di Medicina del Sonno per episodi parossistici notturni di non chiaro inquadramento diagnostico: al termine della valutazione, espletata attraverso il protocollo diagnostico, per 8 di essi, da parte dei 5 Medici esperti in Epilessia e Medicina del Sonno è stata formulata una diagnosi certa (6 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di EFN, 2 pazienti di parasonnia) mentre in 5 casi la diagnosi è rimasta “dubbia”.

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e strumentali acquisite nel nostro campione di 13 pazienti sono emersi dati che non sembrano discostarsi in maniera significativa dai dati presenti in letteratura.

La presenza di familiarità per epilessia è presente, nel nostro campione di pazienti con EFN, nel 50% dei casi e così pure la familiarità per parasonnie (soltanto in 1 caso era segnalata una familiarità per CF); tali dati sembrano essere sostanzialmente in linea con i dati di letteratura (Provini et al., 1999: familiarità per epilessia e parasonnia rispettivamente nel 35% e 39 % dei casi).

La presenza di CF e/o di altra epilessia diversa dalla EFN era assente nella storia personale dei pazienti con EFN; in 1 caso (paziente n° 11) era riportata la presenza di parasonnie, esordite precocemente rispetto all'età di comparsa della EFN. Anche tali dati, in considerazione delle differenti numerosità del nostro campione, rispetto allo studio di riferimento di Provini et al. (1999), non sembrano far emergere differenze significative tra i due studi (Provini et al., 1999: storia personale di parasonnia nel 34 % dei pazienti; di CF nel 3% dei pazienti).

Nel 50 % dei nostri pazienti con EFN erano riportate anche crisi diurne (in proporzione nettamente inferiore rispetto alle crisi notturne: 20 % nel paziente n° 10; 1-2 episodi, unicamente all'esordio del disturbo, nel paziente n° 12; rari episodi nel paziente n° 8); la proporzione di crisi diurne nel campione di Provini et al. (1999) è pari al 34 %.

Per quanto riguarda i dati ricavati dall'EEG intercritico dei nostri pazienti, sono risultate chiare anomalie epilettiformi nel 50% dei pazienti con EFN. Questi risultati sono sovrapponibili a quelli di Provini et al. (1999).

Per quanto riguarda i dati acquisiti mediante la VEPSG nel nostro campione di pazienti per 9/13 pazienti è stata ottenuta una registrazione degli episodi durante il ricovero, a cui si aggiunge un paziente la cui registrazione è avvenuta in un periodo successivo.

In tutti e 10 i pazienti sono stati registrati degli episodi già nella prima notte di osservazione, rendendo quindi il contributo delle successive registrazioni certamente adiuvante, ma non indispensabile.

Esaminando l'EEG ictale è emersa una maggiore incidenza di anomalie nei pazienti con EFN (50%) rispetto ai pazienti parasonnici o con diagnosi dubbia (0%); questo dato è in linea con gli altri studi, secondo cui le anomalie ictali sono evidenziabili in una percentuale di pazienti con EFN variabile dal 38% al 56% (Provini et al, 1999; Derry et al., 2009).

Nel nostro campione di pazienti con EFN è stato, inoltre, esaminato lo stadio del sonno da cui emergevano gli episodi critici: 50 % stadi 1-2 NREM, 50 % stadi 3-4 NREM. Si sono rilevate lievi differenze rispetto ai dati di letteratura (Provini et al., 1999: 69 % stadi 1-2 NREM; 28 % stadi 3-4 NREM; 3 % REM) (Derry et al., 2009: 87 % stadi 1-2 NREM; 13 % stadi 3-4 NREM) che, anche in questo caso, sono da contestualizzare in funzione della significativa differenza delle numerosità dei campioni dei diversi studi che non consentono, in tal modo, un'equiparazione dei risultati.

Per quanto riguarda la "resa diagnostica" di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video abbiamo assunto il concetto di "accuratezza diagnostica" secondo la definizione di Linnet et al. (2012) (proporzione tra i "veri classificati", da parte di una determinata procedura, versus tutti i classificati).

<b>Risultato test</b>	<b>Malato</b>	<b>Non malato</b>
<b>Positivo</b>	Vero Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
<b>Negativo</b>	Falso Negativo (FN)	Vero Negativo (VN)

Accuratezza:  $(VP + VN) / (VN + VP + FP + FN)$

Tale concetto, necessitando della definizione di Malato e Non Malato ha implicato:

- 1) che l'accuratezza diagnostica della VEPSG non potesse essere testata secondo tale definizione; non avendo, infatti, attualmente, la VEPSG un test superiore e/o dei criteri diagnostici definiti che la "verifichino", si è deciso di calcolare la "resa diagnostica" come % di pazienti con VEPSG ++ rispetto al totale dei pazienti;
- 2) che l'accuratezza diagnostica di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video sia stata testata assumendo come Malato il paziente con VEPSG ++ e come Non Malato il paziente con VEPSG +/-, sempre in virtù dell'assenza di criteri diagnostici definiti e del fatto che la VEPSG resta, allo stato attuale, lo strumento diagnostico di riferimento.

La valutazione delle "rese diagnostiche" di anamnesi, EEG intercritico ed home-made video ha mostrato come la loro accuratezza sia moderata, con lievi differenze tra le tre procedure, risultando la resa migliore per l'EEG intercritico (69.2%), a cui segue la resa per l'home-made video (66%) ed infine la resa dell'anamnesi (61.5%).

Durante la raccolta anamnestica abbiamo usufruito di due strumenti, la FLEP scale e la SINFLE. I nostri dati hanno rilevato per la FLEP scale una sensibilità del 83% e una specificità del 100%. Gli studi di Derry et al. (2006) e Manni et al. (2008) avevano evidenziato, nel primo caso, una sensibilità del 100% e una specificità del 90%; nel secondo caso una sensibilità del 71,4% e una specificità del 100%. Per la SINFLE abbiamo invece rilevato nel nostro campione una sensibilità dell'83% e una specificità del 57%; tali dati si discostano da quelli presentati da Bisulli et al. (2011), che riportano una sensibilità del 59.5% ed una specificità del 96.6%. La differenza dei nostri risultati rispetto a quelli degli altri studi va, tuttavia, contestualizzata ed è potenzialmente attribuibile sia alla bassa numerosità del nostro campione sia alla diversa composizione del campione stesso. I pazienti con EFN rappresentano nel nostro campione il 46% del totale, rispetto al 20% di Manni et al., al 50% di Derry et al. e al 42% di Bisulli et al., mentre i pazienti con disturbo non EFN rappresentano il 54% del nostro campione rispetto all'80% di Manni et al. (15,5% parasonnie dell'arousal; 64,5% RBD), al 50% di Derry et al. (47% parasonnie dell'arousal; 3% RBD) e al 48% di Bisulli et al. Al di là, pertanto, dei risultati ottenuti nel nostro campione, di fatto poco

confrontabili con gli studi di letteratura, date le differenze sostanziali degli studi citati, rispetto al nostro, ci sembra auspicabile un utilizzo della FLEP scale e della SINFLE nella comune pratica clinica, quale supporto anamnestico, anche data la maneggevolezza di tali strumenti, che ne rende possibile l'utilizzo anche da parte di Medici non esperti in Epilessia e Medicina del Sonno.

Per quanto riguarda l'home-made video, tra i 13 pazienti di questo studio 6 hanno fornito, al momento del ricovero, la registrazione video degli episodi. L'aderenza non unanime a tale metodica è da ricercarsi nelle problematiche che vi possono essere correlate: innanzitutto la difficoltà nell'attuare le numerose condizioni necessarie alla buona resa della registrazione, nonché una difficoltà nell'utilizzo o la mancata disponibilità di registratori multimediali, particolarmente da parte dei pazienti più anziani. La rilevanza nel nostro campione degli home-made video nel confermare l'ipotesi iniziale è da attribuirsi sia a caratteristiche semeiologiche degli episodi, sia alle caratteristiche intrinseche del video, quali la luminosità e la definizione, correlati all'uso di attrezzature più sofisticate e ad una maggiore accortezza da parte del soggetto registrante. Per quanto riguarda le caratteristiche semeiologiche degli episodi registrati, in pazienti che hanno avuto una diagnosi di EFN, sono risultate fortemente indicative di EFN la ricorrenza di episodi assolutamente stereotipi nelle varie registrazioni nonché l'assunzione di posture distoniche sostenute degli arti ed automatismi ipercinetici. Come emerge dal lavoro di Derry et al. (2009), gli elementi semeiologici fortemente indicativi di EFN, oltre alla stereotipia, risultano essere la versione del capo, gli automatismi ipercinetici e le posture distoniche; non paiono invece essere particolarmente discriminanti nella diagnosi differenziale tra EFN e parasonnia del sonno NREM elementi come alzarsi dal letto, camminare ed esprimere paura.

Infine, il risultato emerso dalla "resa diagnostica" dell'EEG intercritico pone senza dubbio l'accento sulla necessità della valutazione sempre più accurata di tale strumento, in considerazione delle potenzialità diagnostiche della metodica, a maggior ragione in caso di mancata registrazione clinica degli episodi da parte della VEPSG.

In ultima istanza, la valutazione della resa diagnostica delle varie procedure ha consentito, nel nostro campione di pazienti, di configurare i seguenti scenari:

- anamnesi ++: qualsiasi procedura ++ successiva "ha verificato" la diagnosi;
- anamnesi ++ ma nessuna procedura ++ successiva: ha reso "dubbia" la diagnosi;
- anamnesi +: soltanto una VEPSG ++ "ha verifica" la diagnosi;
- tutte le procedure +/-: la diagnosi è restata dubbia.

Questi risultati hanno, inoltre, consentito di connotare, all'interno del campione di 13 pazienti, la

categoria dei pazienti con **diagnosi certa** (8 casi) come pazienti con **VEPSG (++)** e la categoria dei pazienti con **diagnosi dubbia** (5 casi) come pazienti con **VEPSG (+/-) + altra procedura (anamnesi, EEG intercritico ed home-made video) (++) ≤ 1**.

Quest'ultimo concetto ci appare particolarmente interessante: categorizzare come "dubbi" i pazienti che abbiano una **VEPSG (+/-) + altra procedura (anamnesi, EEG intercritico ed home-made video) (++) ≤ 1** implica un'ulteriore riflessione.

La presenza di **almeno 2 altre procedure tra anamnesi, EEG intercritico ed home-made video (++)** potrebbe concettualmente essere sufficiente a porre **diagnosi in assenza di VEPSG ++**.

Ulteriori futuri studi sono necessari per verificare tale ipotesi, che ci sembra fondamentale percorrere, poichè l'utilizzo di procedure diagnostiche alternative alla VEPSG sarebbe auspicabile, in considerazione dei noti limiti della VEPSG.

Futuri studi volti alla definizione di criteri clinici standardizzati per la diagnosi di EFN sono altrettanto auspicabili.

# BIBLIOGRAFIA

---

- Aldrich MS. Sleep bruxism. MedLink Neurology 2004-2005; ICD code:306.8.
- Aldrich MS. Parasomnias. MedLink Neurology 2004-2005
- Ambrosetto G. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:739-740.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minnesota: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Bancaud J. Historical introduction to concepts and classification of frontal lobe seizures. *Epilepsia* 1988; 29(2):208.
- Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Steinlein OK, Bertrand D. Properties of neuronal nicotinic acetylcholine receptor mutants from humans suffering from autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Br J Pharmacol* 1998; 125:751-760.
- Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Licchetta L, Provini F, Plazzi G, Di Vito L, Ferioli s, Montagna P, and Tinuper P. Increased frequency of arousal parasomnias in families with nocturnal frontal lobe epilepsy: A common mechanism? *Epilepsia*, 2010; 51(9):1852–1860.
- Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Pittau F, Provini F, Plazzi G, Stipa C, Leta C, Montagna P, Tinuper P. Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): a proposal for developing diagnostic criteria. *Sleep Medicine*, 2011; 13(1): 81-7.
- Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? *Science* 1968; 159:1070-1078.
- Cirignotta F, Zucconi M, Mondini S, et al. Enuresis, sleep walking and nightmares: an epidemiological survey in the Republic of San Marino. In: *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology and long term evolution*. Edited by Guilleminault C, Lugaresi E. New York, Raven Press 1983; 237-41.

- Combi R, Dalpra L, Tenchini ML, Ferrini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal lobe epilepsy. A critical overview. *Journal of Neurology* 2004; 251:923–934.
- Combi R, Dalpra L, Valcovati M, Oldani A, Tenchini ML e Ferrini-Stambi L. Evidence for a fourth locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain research bulletin* 2004; 63(5):353-359.
- De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, Ballabio A, Wanke E, Casari G. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat. Genet* 2000; 26:275-278.
- Derry CP, Davey M, Johns M, Kron K, Glencross D, Marini C, Sheffer I, Berkovic S. Distinguishing sleep disorders from seizures. Diagnosing bumps in the night. *Arch Neurol* 2006; 63: 705-709.
- Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep* 2009; 32: 1637-1644.
- Di Corcia G, Blasetti A, De Simone M, Verrotti A, Chirelli F. Recent advances on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: “understanding the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)”. *European Journal of paediatric neurology* 2005; 9:59-66.
- Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, Patrignani A, Aguglia U, Annesi F, Pasqua AA, Spadafora P, Olivieri RL, Valentino P, Zappia M, Ballabio A, Casari G, Quattrone A. A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000; 55:1467-1471.
- Giglio P, Undevia N, Spire JP. The primary parasomnias. A review for neurologists. *The neurologist* 2005; 11:90-97.
- Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997; 49:969-975.
- Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, Kaneko S, Mitsudome A. A novel mutation of *CHRNA4* responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; 53:1749-1753.

- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkila K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology* 1997; 48:177-81.
- Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 147:1-46.
- Kuryatov A, Gerzanich V, Nelson M, Olale F, Lindstrom J. Mutations causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy alters Ca<sup>2+</sup> permeability, conductance, and gating of human alpha4-beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci* 1997; 17:9035-9047.
- Lee BI, Lesser RP, Pippenger CE, Morris HH, Luders H, Dinner DS, Corrie WS, Murphy WF. Familial paroxysmal hypnogenic dystonia. *Neurology* 1985; 35:1357-1360.
- Leniger, Tobias, Kananura, Colette, Hufnagel, Andreas, Bertrand, Sonia, Bertrand, Daniel & Steinlein, Ortrud K. A New Chrna4 Mutation with Low Penetrance in Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (7):981-985.
- Linnet K, Bossuyt P, Moons K, Reitsma J. Quantifying the accuracy of a diagnostic test or marker. *Clinical Chemistry* 2012; 1292-1301.
- Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep* 1981; 4(2):129-138.
- Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *Journ of Neurol, Neurosurg, and Psychiatry* 1986; 49:375-380.
- Mahowald M, Schenck C. Status dissociatus-a perspective on states of being. *Sleep* 1991; 14:69-79.
- Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH. Parasomnias. *Semin Neurol.* 2004; 24(3):283-92.
- Maldonado H, Delgado-Escueta AV, Swartz B, Walsh GO, Halgren E, Rand RW. Distinguishing frontal from temporal lobe complex partial seizures. *Epilepsia* 1988; 29(2):209.
- Manni R, Terzaghi M, and Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: Data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*, 49(9):1581–1585, 2008
- Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, Lena C, Le Novere N, de Kerchove d'Exaerde A, Huchet M, Damaj MI, Changeux J-P. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999; 398:805-810.

- Meletti S, Cantalupo G, Volpi L, Rubboli G, Magaudda A, Tassinari CA. Rhythmic teeth grinding induced by temporal lobe seizures. *Neurology* 2004; 62:2306-2309.
- Montagna P, Sforza E, Tinuper P, Cirignotta F, Lugaresi E. Paroxysmal arousals during sleep. *Neurology* 1990; 40:1063-1066.
- Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. [Review]. *Neurology* 1992; 42 (7 Suppl. 6):61-67.
- Montagna P, Lugaresi E, Plazzi G. Motor disorders in sleep. *Eur Neurol* 1997; 38:190-197.
- Nakken KO, Magnusson A, Steinlein OK. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: an electroclinical study of a norwegian family with ten affected members. *Epilepsia* 1999; 40(1):88-92.
- Nobili L. Can Homemade Video Recording Become More than a Screening Tool? A commentary on Derry et al. NREM Arousal Parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *SLEEP* 2009;32:1637-1644.
- Ohayon MM, Guilleminault G, Priest RG. Night terrors, sleepwalking and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:268-276.
- Oldani A, Zucconi M, Ferrini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 1996; 37(10):964-976.
- Oldani A, Zucconi M, Ferrini-Strambi L, Bizzozzero D, Smirne S. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38:738-740.
- Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalpra L, Malcovati M, Tenchini ML, Smirne S, Ferrini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121:205-23.
- Peled R, Lavie P. Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence. A form of nocturnal epilepsy. *Neurology* 1986; 36:95-98.
- Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q 13.2. *Nat Genet* 1995; 10:117-118.

- Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bathia KP, Fish DR, Marsden CD, Howell SJL, Stephenson JBP, Tolmie J, Plazzi G, Eeg-Olofsson O, Singh R, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F, Berkovic SF, Mulley JC. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1108-1116.
- Phillips HA, Marini C, Scheffer IE, Sutherland GR, Mulley JC, Berkovic SF. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48:264-267.
- Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi MS, Goudie D, Heron SE, Scheffer IE, Sutherland GR, Berkovic SF, Bertrand D, Mulley JC. CHRN2 is the second Acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; 68:225-231.
- Picard F, Baulac S, Kahane P, Hirsch E, Sebastianelli R, Thomas P, Vigevano F, Genton P, Guerrini R, Gericke CA, An I, Rudolf G, Herman A, Brice A, Marescaux C, LeGuern E. Dominant partial epilepsies. A+ clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000; 123:1247-1262.
- Plazzi G, Tinuper P, Montagna P, Provini F, Lugaresi E. Epileptic nocturnal wanderings. *Sleep* 1995; 18:749-756.
- Plazzi G, Montagna P, Tinuper P, e Ambrosetto G. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(6):738-740.
- Plazzi G, Montagna P, Provini F, Tinuper P, Lugaresi E. Sudden arousals from slow-wave sleep and panic disorder. *Sleep* 1998; 21:548.
- Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122:1017-1031.
- Provini F. Sleep terror. *MedLink Neurology* 2004-2005; ICD code: 307.46-1.
- Philippe Ryvlin, Sylvain Rheims, and Gail Risse. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 47(Suppl. 2):83–86, 2006
- Rodrigues-Pinguet N, Jia L, Li M, Figl A, Klaassen A, Truong A, Lester HA, Cohen BN. Five ADNFLE mutations reduce the Ca<sup>2+</sup> dependence of the mammalian  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholine response. *J Physiol* 2003; 550(1):11–26.

- Rozycka A, Skorupska E, Kostyrko A, Trzeciak, WH. Evidence for S284L mutation of the CHRNA4 in a white family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(8):1113-7.
- Saenz A, Galan J, Caloustian C, Lorenzo F, Marquez C, Rodriguez N, Jimenez MD, Poza JJ, Cobo AM, Grid D, Prudhomme JF, de Munain AL. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch Neurol* 1999; 56:1004-1009.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, Andermann E, Desbiens R, Cendes F, Manson JI, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343:515-517.
- Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Andermann F, Desbiens R, Keene D, Cendes F, Manson JI, Constantinou JEC, A McIntosh, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118:61-73.
- Scheffer IE. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Special Report. *Epilepsia*, 2000; 41(8):1059-1060.
- Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MW. Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *Jama* 1987; 257(13):1786-9.
- Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: a report on a series of 96 consecutive cases and a review of the literature. *J sleep Res* 1993; 2:224-31.
- Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *Am J med* 1996; 100:333-337.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 1996a; 46:388-93.
- Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in 38 adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15:159-166.

- Sheldon SH, Garey A, Jacobsen J. REM sleep motor disorder in children. *Sleep Res* 1994;23:173.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11:201-203.
- Steinlein, OK, Magnusson A, Stoodt J, Bertrand S, Weiland S, Berkovic SF, Nakken KO, Propping P, Bertrand D. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet* 1997; 6:943-947.
- Steinlein OK, Stoodt J, Mulley J, Berkovic S, Scheffer IE, Brodtkorb E. Independent occurrence of the CHRNA4 Ser248Phe mutation in a Norwegian family with nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:529-535.
- Steinlein OK. Nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2002 Aug; 1(4):443-8.
- Tassinari CA, Gardella E, Meletti S, Rubboli G. “The neuroethological interpretation of motor behaviours in “nocturnal-hyperkinetic-frontal-seizures”: emergence of “innate” motor behaviours and role of central pattern generators. In *Frontal Lobe seizures and epilepsies in Children*. Edited by Beaumanoir A, Andermann F, Chauvel P, Mira L, Zifkin B. John Libbey 2003; pp.43-45.
- Tassinari CA, Terzano G, Capocchi G, Dalla Bernardina B, Vigevano F, Daniele O, Valladier C, Dravet C, Roger J. Epileptic seizures during sleep in children. In *Epilepsy. The 8th International symposium*, ed. J.K. Penry, New York: Raven Press 1977; pp.345-354.
- Tharp BR. Orbital frontal seizures. An unique electroencephalographic and clinical syndrome. *Epilepsia* 1972; 13:627-642.
- Thorpy MJ. Sleep starts. *MedLink Neurology* 2004-2005; ICD code:307.47.
- Thorpy MJ. Sleepwalking. *MedLink Neurology* 2004-2005; ICD code:307.47.
- Thorpy MJ. Rhythmic movement disorder. *MedLink Neurology* 2004-2005. ICD code:307.3.
- Thorpy MJ. Nocturnal leg cramps. *MedLink Neurology* 2004-2005. ICDcode:729.82.

- Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Lugaresi E. Hyperkinetic manifestations in nocturnal frontal lobe epilepsy. Semeiological features and physiopathological hypothesis. *Neurol Sci* 2005 26:s210–s214.
- Tinuper P, Cerullo A, Cirignotta F, Cortelli P, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia with short-lasting attacks: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizures. *Epilepsia* 1990; 31(5): 549-556.
- Tinuper P, Lugaresi E. The concept of paroxysmal nocturnal dystonia. In: Bazil CW, Malow BA, Sammaritano MR (eds). *Sleep and Epilepsy: the clinical spectrum*. Elsevier Science BV, 2002; pp277-282.
- Tinuper P, Lugaresi E, Vigevano F e Berkovic SF. Nocturnal frontal lobe epilepsy. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F e Hallett M (eds). *Epilepsy and movement disorders*, 2002; pp97-110.
- Tinuper P, Plazzi G, Provini F, Cerullo A e Lugaresi E. L'epilessia con crisi frontali notturne. In: Lugaresi E e Parmeggiani PL (a cura di). *Regolazione somatica e vegetativa nel sonno*, 1997; cap 8,pp133-147.
- Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Vignatelli L, Plazzi G, Vetrugno R, Montagna P, Lugaresi E. Movement disorders in sleep: Guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Medicine Reviews* (2007) 11, 255–267.
- Vaughn VB. Parasomnias. *MedLink Neurology* 2004-2005.
- Vetrugno R, Mascalchi M, Vella A, Della Nave R, Provini F, Plazzi G, Volterrani D, Bertelli P, Vattimo A, Lugaresi E e Montagna P. Paroxysmal arousal in epilepsy associated with cingulate hyperfusion. *Neurology* 2005; 64:356-358.
- Vignatelli L, Bisulli F, Naldi I, Ferioli S, Pittau F, Provini F, Plazzi G, Vetrugno R, Montagna P, Tinuper P. Excessive Daytime Sleepiness and Subjective Sleep Quality in Patients with Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: A Case-Control Study. *Epilepsia* 2006; 47:73–77.
- Vignatelli L, Bisulli F, Provini F, Naldi I, Pittau F, Zaniboni A, Montagna P, and Tinuper P. Interobserver Reliability of Video Recording in the Diagnosis of Nocturnal Frontal Lobe Seizures. *Epilepsia* 2007, 48(8):1506–1511.
- Wada JA. Nocturnal recurrence of brief, intensely affective vocal and facial expression with powerful bimanual, bipedal, axial, and pelvic activity with rapid recovery as manifestations of mesial frontal lobe seizures. *Epilepsia* 1988; 29(2):209.

- Waterman K, Purves SJ, Kosaka B, Strauss E, Wada JA. An epileptic syndrome caused by mesial frontal lobe seizure foci. *Neurology* 1987; 37:577-582.
- Weiland S, Witzemann V, Villarrael A, Propping P, Steinlein O. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy by altering its desensitisation kinetics. *FEBS letters* 1996; 398:91-96.
- Wills L, Garcia J. Parasomnias: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16(12):803-810.
- Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(2):S129-S135.
- Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Bizzozzero D, Smirne S. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behaviors during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? *J Clin Neurophysiol* 1997; 14(6):513-522.

# **ALLEGATI**

---

## ALLEGATO A INFORMATIVA HOME-VIDEO

Gentile Paziente,

Lei presenta dei disturbi del movimento che si verificano durante il sonno. Questi disturbi possono avere cause differenti.

Per poter giungere ad una diagnosi, oltre agli elementi che Lei ci ha fornito raccontandoci la sua storia clinica, è necessario che noi possiamo vedere almeno uno degli episodi che Lei solitamente presenta.

Per questo motivo, nel corso del ricovero, Lei verrà sottoposto ad una Video-polisonnografia notturna nel laboratorio del nostro Dipartimento. Tuttavia, è possibile che nel corso della notte in cui eseguirà l'esame, gli episodi che Lei presenta non si verifichino, o si manifestino con minore intensità rispetto a quanto accade di solito.

Per questo motivo, **in previsione del Suo ricovero, è fondamentale che Lei provi a registrare gli episodi a casa sua. La registrazione che Lei eseguirà e che noi visioneremo, servirà anche a guidare la registrazione che eseguirà nel nostro Laboratorio. Per noi è molto importante visionare gli episodi registrati a casa: in questo modo riusciremo a rendere più fruttuoso (in termini di tempo e risultati) il ricovero.**

### **Per la registrazione che Lei eseguirà a casa sua:**

→ E' sufficiente un qualunque sistema di Video-registrazione, di durata di alcune ore, che sia posizionato in modo da riprendere la zona del letto.

→ E' consigliabile effettuare prima una prova di registrazione di alcuni minuti.

→ E' utile che Lei dorma con un pigiama di colore differente da quello delle coperte, in una stanza sufficientemente riscaldata, in modo da non richiedere eccessiva copertura, e che la stanza sia moderatamente illuminata.

**Ringraziando per la Collaborazione**

**Il responsabile del Centro Epilessia**

**Prof Paolo Tinuper**

ALLEGATO B DICHIARAZIONE DI CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

*(Questa dichiarazione deve essere firmata e datata personalmente dal paziente o dal Tutore del paziente, che ha condotto la discussione relativa al consenso informato).*

Io sottoscritto (paziente).....  
Nato a.....  
il.....  
Residente a.....  
in via.....  
Io sottoscritto (tutore).....  
del paziente (nome e cognome).....  
Nato a.....  
il.....  
Residente a.....  
in via.....

Nel firmare questo documento dichiaro:

- di aver ricevuto dal Dott./ Prof.....  
esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione allo studio sperimentale in oggetto  
**(Definizione dei criteri clinici e strumentali per la diagnosi di Epilessia Frontale Notturna (EFN) e a studio neuro radiologico (morfologico e funzionale) nei pazienti con EFN)** secondo quanto riportato nella scheda informativa;

- di aver ricevuto copia della Scheda informativa e dell'ALLEGATO A o ALLEGATO B che ho interamente letto;

- di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver posto tutte le domande che ho ritenuto necessarie e di aver ricevuto risposte soddisfacenti, come pure di aver avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello studio con persona di mia fiducia;

- di avere compreso che la partecipazione allo studio è assolutamente volontaria e gratuita e che posso ritirarmi dallo studio in qualsiasi momento, senza dover dare spiegazioni e senza che il rifiuto a partecipare o il ritiro dallo studio comporti alcun pregiudizio nei miei confronti o la perdita di diritti

Sono stato informato, inoltre, del nostro diritto ad avere accesso alla documentazione relativa alla sperimentazione ed alla valutazione espressa dal Comitato Etico.

Sono altresì consapevole che ai sensi dell'art. 10 della legge n. 675 del 31/12/1996 sulla tutela delle persone rispetto al trattamento dei dati personali, i dati personali relativi al Paziente verranno raccolti ed archiviati elettronicamente e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica. Sono stato informato del fatto che ho il diritto di conoscere quali informazioni saranno memorizzate e di aggiornare o modificare dati erronei. Dichiaro altresì di prestare il consenso al trattamento dei dati personali del Paziente ai sensi del D. Lgs. 196/03.

Riceverò copia firmata di questo modulo di consenso.

Data.....

Firma (del Paziente).....

Data.....

Firma del medico che ha dato l'informazione

ALLEGATO C

## LETTERA PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE DEL PAZIENTE

Egregio Collega,

Desidero informarla che il suo/la sua paziente, il sig./la sig.ra

---

Ha dato il proprio libero consenso a partecipare a uno studio clinico osservazionale promosso dal Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna.

Il titolo del Protocollo è **“Definizione dei criteri clinici e strumentali per la diagnosi di Epilessia Frontale Notturna (EFN) e studio neuro radiologico (morfologico e funzionale) nei pazienti con EFN”**

Lo studio si propone di individuare i criteri diagnostici, le cause fisiopatologiche, morfo-funzionali e genetiche che sottendono ai fenomeni motori parossistici che insorgono durante il sonno, in particolare in una forma di epilessia, l'Epilessia Frontale Notturna, e nelle parasonnie, fenomeni “funzionali”, spesso età-dipendenti, ad insorgenza durante il sonno

Gli obiettivi dello studio sono i seguenti

- 1) raccogliere una popolazione di persone di età giovane-adulta, che presentano episodi parossistici durante il sonno, sia di natura epilettica che non epilettica (parasonnica), studiandone, in ogni paziente, le caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche intercritiche ed in particolare critiche, e neuroradiologiche per cercare di definire le strutture cerebrali coinvolte nella genesi di questi episodi;
- 2) definire e validare i criteri diagnostici della EFN ovvero individuare le caratteristiche clinico-anamnestiche principali che permettano di giungere ad una diagnosi il più accurata possibile e permettano di distinguere tra gli eventi parossistici del sonno, quelli epilettici da quelli non epilettici, in base alle caratteristiche della storia clinica del paziente e dei reperti semeiologici degli episodi ;
- 3) definire, tramite sofisticate indagini di Risonanza Magnetica, l'interessamento di strutture cerebrali sottocorticali nella genesi dei fenomeni motori complessi ad esordio dal sonno;
- 4) cercare di dare una interpretazione neurofisiopatologica dell'origine dei fenomeni motori, che tenga conto anche delle conoscenze sui recettori cerebrali coinvolti nell'EFN;
- 5) individuare ulteriori geni coinvolti nella trasmissione delle EFN e, se possibile, individuare attraverso indagini di linkage, fattori genetici comuni che favoriscano la co-segregazione, in certe famiglie, degli episodi epilettici e parasonnici.

Per questo scopo il paziente sarà sottoposto alle seguenti indagini:

Anamnesi dettagliata delle crisi e dei disturbi del sonno mediante somministrazione di apposito questionario;

Anamnesi farmacologica mediante somministrazione di apposito questionario;

Somministrazione di questionario “Frontal lobe epilepsy and parasomnias -FLEP scale-” ;

Questionario autosomministrato sulla sonnolenza;

**Clinica Neurologica**  
Via Ugo Foscolo, 7  
40123 Bologna  
Tel. +39.051.209 2950  
+39.051.6584923

**Azienda USL di Bologna**  
Sede Legale: Via Castiglione, 29  
40124 Bologna  
Tel. +39.051.6225111 fax  
Codice fiscale e Partita Iva 02406911202

Costruzione dell'albero genealogico della famiglia,

Esame obiettivo,

Esami ematochimici e dosaggio plasmatico dei farmaci antiepilettici (qualora li stia assumendo);

Prelievo di sangue per indagini genetiche;

Test neuropsicologici: (BBDM (Batteria Breve per il Deterioramento Mentale), Coppie Associate di Parole ,Trail Making, Wisconsin Card Sorting Test, Matrici Progressive di Raven, Figura Complessa di Rey, Span Verbale, Span di Cubi di Corsi, Apprendimento Supra Span Verbale-Visuospaziale, Frontal Assessment Battery (FAB), Beck Depression Inventory, Stai State – Trait)

Elettroencefalogramma eseguito dopo privazione di sonno;

Video-Polisonnografia Notturna;

Indagini Neuro radiologiche:

-spettroscopia di risonanza magnetica del protone (1H-MRS);

-tensore di diffusione (DTI), effettuata attraverso uno studio con regioni di interesse, delineate manualmente e in maniera automatica, con istogrammi, con voxel-based analysis e con trattografie);

-imaging 3D ad alta risoluzione per analisi morfometriche con l'inclusione di della Voxel-based morphometry (VBM),

Il paziente può ritirarsi in qualsiasi momento, o essere ritirato dallo studio se ritenuto necessario.

Il paziente non dovrà sostenere alcun costo per tutte le procedure necessarie per il protocollo di ricerca.

Il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico locale e verrà condotto in conformità alle linee guida internazionali e alle leggi vigenti che riguardano i soggetti che partecipano a ricerche cliniche.

La prego di contattarmi per qualsiasi domanda o per comunicarmi eventuali informazioni di cui volesse mettermi a parte.

Cordiali saluti

Prof.	Paolo Tinuper
Ospedale	Dip. Di Scienze Neurologiche, Università di Bologna
Indirizzo	Via U. Foscolo 7, 40123 Bologna
Telefono	0512092950

# ALLEGATO D

## QUESTIONARIO SULLE PARASONNIE

**DISTURBI dell'AROUSAL**

**TESTIMONE** \_\_\_\_\_

### SONNAMBULISMO

*Definizione: consiste in una serie di comportamenti complessi che iniziano nel sonno profondo e portano il paziente a camminare durante il sonno*

Si      No

A. Le è mai capitato o le hanno mai riferito di aver **camminato** durante il sonno?

1      2

B. durante tali episodi, si è mai verificato uno dei seguenti fenomeni (che dimostra la persistenza del sonno, la presenza di un alterato stato di coscienza o di ridotta capacità di giudizio durante la deambulazione) ?

1      2

- i. difficoltà a risvegliarla
- ii. confusione mentale al risveglio da un episodio
- iii. amnesia (completa o parziale) per l'episodio
- iv. comportamento routinario che si manifesta in momenti inappropriati
- v. comportamenti inappropriati o insensati
- vi. comportamenti pericolosi o potenzialmente pericolosi

A. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se sì, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?

1      2

### TERRORE NOTTURNO (PAVOR)

*Definizione: sono caratterizzati da un improvviso risveglio dal sonno profondo con un pianto o un grido acuto, accompagnato dalle manifestazioni comportamentali ed autonome che si hanno quando si prova di una intensa paura.*

Si      No

A. Le è mai capitato di aver provato all'improvviso una **intensa paura** durante il sonno? Oppure le hanno mai riferito che durante il sonno, all'improvviso, si è comportato come se avesse una grande paura (ad esempio con un pianto o un grido acuto)?

1      2

B. Questi episodi di solito presentavano almeno una delle seguenti caratteristiche?

1      2

- I. difficoltà a risvegliarla
- II. confusione mentale al risveglio da un episodio
- III. amnesia (completa o parziale) per l'epi-sodio
- IV. comportamenti pericolosi o potenzialmente pericolosi

C. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se sì, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?

1      2

## PARASONNIE DI SOLITO ASSOCIATE AL SONNO REM

TESTIMONE \_\_\_\_\_

### DISTURBO DEL COMPORTAMENTO DURANTE IL SONNO REM

**Definizione:** è caratterizzato dalla temporanea scomparsa della fisiologica atonia che caratterizza il sonno REM e dalla presenza di un'attività motoria complessa associata ad uno stato mentale riferibile ad un sogno

	Si	No
A. E' mai stato riscontrato all'EMG un eccessivo aumento, tonico o fasico, del tono del muscolo miloioideo, o di un'eccessiva attività fasica del muscolo miloioideo o dei muscoli degli arti (superiori o inferiori)?	1	2
B. Le risulta la presenza di almeno uno dei seguenti elementi ? i. storia di comportamenti lesivi o potenzialmente lesivi durante il sonno ii. comportamenti anomali durante il sonno REM documentati dal monitoraggio polisonnografico	1	2
C. E' stata dimostrata l'assenza di attività epilettiforme all'EEG durante il sonno REM ?	1	2
D.E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

### PARALISI DEL SONNO ISOLATE RICORRENTI

**Definizione:** consiste in un periodo di impossibilità ad eseguire movimenti volontari all'inizio del sonno (forma ipnagogica) o in prossimità del risveglio, sia durante la notte che al mattino (forma ipnopompica). Ricorda che il paziente durante questi episodi può avere delle allucinazioni o la sensazione di sognare.

	Si	No
A. Le è mai successo, poco prima di addormentarsi o poco dopo essersi risvegliato, <b>per pochi secondi a pochi minuti</b> , di non riuscire a muovere il tronco o gli arti ( <i>sensazione di essere paralizzato</i> )?	1	2
B. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

**Nota:** Possono essere presenti esperienze allucinatorie ma non sono essenziali per la diagnosi.  
La polisonnografia, se eseguita, documenta la presenza degli episodi in uno stato dissociato con elementi propri del sonno REM e della veglia.

## **SOGNI TERRIFICI**

**Definizione:** sono sogni spaventosi che di solito svegliano chi dorme dal sonno REM

	Si	No
A. Le è successo, almeno una volta, di essersi <b>svegliato dal sonno all'improvviso, provando una intensa paura</b> , ansia, ma anche rabbia, tristezza, disgusto?	1	2
<b>B In quella occasione si</b> è ricordato immediatamente di aver fatto un brutto sogno/ <b>di aver sognato qualcosa di pauroso e</b> quando si svegliava appariva subito lucido con poca confusione e disorientamento?	1	2
C. Almeno una delle seguenti caratteristiche associate:		
1. Dopo l'episodio aveva difficoltà a prendere sonno?	1	2
2. L'episodio si verificava nella seconda parte del suo abituale ciclo di sonno?	1	2

## **ALTRE PARASONNIE**

**TESTIMONE**\_\_\_\_\_

### **ENURESIS**

	Si	No
A. Dopo i 5 anni, ha continuato a presentare (o si sono ripresentati) episodi ricorrenti di perdita involontaria di urine durante il sonno, <u>almeno due volte a settimana</u> ?	1	2

## **DISORDINI DEL MOVIMENTO CORRELATI AL SONNO**

**TESTIMONE**\_\_\_\_\_

### **DISTURBO DEI MOVIMENTI RITMICI**

**Definizione:** comprende un gruppo di movimenti stereotipi, ripetitivi che interessano vari muscoli, di solito della testa e del collo; i movimenti tipicamente si presentano subito prima dell'inizio del sonno e possono persistere durante il sonno leggero

	Si	No
A. Le hanno mai detto se da piccolo aveva, quando si addormentava o durante il sonno, dei movimenti ritmici e stereotipati del corpo?	1	2
B. Le hanno mai detto se i <u>movimenti coinvolgono gruppi muscolari estesi</u> ?		

C. Le hanno mai detto se i movimenti comportano un disturbo significativo, come dimostrato da uno dei seguenti fattori: i. <u>impossibilità ad avere un addormentamento o un mantenimento del sonno normale</u> ii. <u>significativa compromissione dell'attività diurna</u> iii. <u>lesioni corporee auto-inflette che richiedono trattamento medico (o movimenti che potrebbero causare lesioni se non fossero usate misure preventive)</u>	1	2
D. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

## BRUXISMO

Nota: Il criterio B non è rispettato se tutte le risposte sono nel riquadro tratteggiato. E' sufficiente una risposta positiva perché il criterio sia rispettato.

	Si	No
A. Le è mai capitato di accorgersi di digrignare o stringere denti durante il sonno?	1	2
B. Questo problema è associata ad almeno una delle seguenti caratteristiche:		
1. Ha i denti consumati?	1	2
2. Avverte fastidio ai muscoli che servono per masticare?	1	2
3. E' visibile un'ipertrofia del m. massetere alla contrazione volontaria intensa?	1	2
C. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

## CRAMPI NOTTURNI ALLE GAMBE

	Si	No
A. Ha mai avuto una sensazione dolorosa alle gambe e ai piedi associata a uno stiramento/indurimento muscolare ( <i>crampo</i> ), <b>specialmente</b> durante il sonno, e la sensazione che tale dolore fosse alleviato dallo stiramento dei muscoli interessati?	1	2
B. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

## SINTOMI ISOLATI, VARIANTI APPARENTEMENTE NORMALI

TESTIMONE \_\_\_\_\_

### SONNILOQUIO

**Definizione:** consiste nel pronunciare parole o suoni durante il sonno senza che vi sia una chiara consapevolezza dell'evento/di quanto sta accadendo

	Si	No
A. Chi dorme vicino a lei le ha mai riferito di averla sentita <b>parlare</b> o emettere suoni più o meno articolati durante il sonno?	1	2

### RUSSAMENTO

	Si	No
A. Qualcuno le ha mai detto che russa?	1	2
B. Da quando russa ha notato di avere sonnolenza durante il giorno? oppure da quando russa soffre di insonnia? (R: no)	1	2

### SUSSULTI NEL SONNO

**Definizione:** brusche e brevi contrazioni delle gambe che talora possono interessare anche gli arti superiori e la testa, le quali occorrono all'inizio del sonno

	Si	No
A. Ha mai avuto o le hanno mai detto se ha avuto degli scatti improvvisi alle braccia o alle gambe all'inizio del sonno?	1	2
B. Questi scatti sono associati a almeno uno dei seguenti elementi?:		
1. Sensazione di cadere?	1	2
2. Flash?	1	2
3. Un sogno?	1	2
C. E' possibile escludere che questi episodi potevano essere meglio giustificati dalla presenza di altri disturbi del sonno (erano soddisfatti i criteri per parasonnie?), di patologie mediche (es. asma, RGE) o neurologiche (in quel periodo aveva delle crisi epilettiche? se si, questi episodi erano uguali alle crisi?), di disturbi mentali, dall'uso di farmaci o dall'abuso di sostanze ?	1	2

# ALLEGATO E

## ANAMNESI EPILETTICA

Nome e cognome paziente.....

Data di nascita:...../...../.....

Nome e cognome medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....

STATO CIVILE

- 1 Single
- 2 Coniugato
- 3 Divorziato/separato
- 4 Vedovo
- 5 De facto

NUCLEO FAMILIARE

- 1 Solo in famiglia
- 2 Con ascendenti
- 3 Con discendenti
- 4 altro

SCOLARITA'

(in anni di studio)

ATTIVITA'

- 1 Occupato
- 2 Disoccupato
- 3 Casalinga
- 4 Studente
- 5 Pensionato

INVALIDITA' CIVILE

- 1 Sì  %
- 2 No

PESO

Kg

ALTEZZA

cm

BMI

Lateralità

- 1 Destrimane
- 2 Mancino
- 3 Ambidestro
- 4 Non lateralizzato

## Patologica Remota§§

Sofferenza pre-perinatale

\_\_\_\_\_  
anno

Ritardo sviluppo psicomotorio

\_\_\_\_\_  
anno

Meningite

\_\_\_\_\_  
anno

encefalite

\_\_\_\_\_  
anno

Trauma cranico con perdita di coscienza

\_\_\_\_\_  
anno

Altro.....

\_\_\_\_\_  
anno

Altro.....

\_\_\_\_\_  
anno

## Anamnesi Epilettologica Generale§§

Convulsioni Febrili

Sì

\_\_\_\_\_

Specificare tipo

Età esordio      Età fine      N totale

No

Dubbio

Non noto

Epilessia non EFN

Ha mai sofferto di epilessia?

Sì

\_\_\_\_\_  
Tipo crisi

\_\_\_\_\_

Specificare dettagliando sintomi

\_\_\_\_\_  
Sindrome      Eziologia specificare

Età esordio      Età fine      Frequenza  
COD

No

dubbio

Non noto

**PSG**

Ha mai avuto crisi convulsive?

1 Sì

Età  
esordio

Età  
fine

Frequenza  
Esordio

Frequenza  
dopo terap.

2 No

**STATO DI MALE**

1 Sì

Età  
primo

Età  
ultimo

2 No



b) Il paziente ha mai girovagato fuori dal letto durante l'episodio?	Si	- 2
	No (o certo)	0
c) Il paziente attua dei comportamenti complessi durante l'episodio (es. raccogliere oggetti, vestirsi) ?	<b>Si</b>	- 2
	No (o incerto)	0
d) C'è un'anamnesi positiva per posture distoniche, estensione tonica degli arti o crampi durante gli episodi?	<b>Si</b>	+1
	No (o incerto)	0
<b>(Criterio Maggiore QBologna):</b> Le è mai capitato (o qualcuno le ha mai detto) di avere, mentre dorme, il seguente fenomeno: improvvisa e rapida contrazione delle braccia e/o delle gambe che sposta gli arti in una posizione strana e sostenuta nel tempo. E' una contrazione molto forte ed incoercibile (che non si può contrastare con la volontà)		
<b>Stereotipia</b>		
Gli episodi sono molto stereotipati o variabili?	- Molto stereotipati	+1
	- Abbastanza variabili/incerti	0
	- Molto variabili	-1
<b>Ricordo</b>		
Il paziente ricorda gli episodi?	- Si, in modo lucido	+1
	- No o ricordo vago	0
<b>Vocalizzi</b>		
Il paziente parla durante gli episodi, e se si, ricorda il discorso?	- No	0
	- <b>Si, suoni o singole parole (Criterio Minore1 QBologna: Durante questi episodi può emettere suoni o parole semplici, poco articolate?)</b>	0
	- Si, discorso coerente con ricordo incompleto o assente	-2
	- Si, discorso coerente e ricordo	+2
<b>Punteggio totale</b>		

## Criteri aggiuntivi QBologna

	Sì	No
Le è mai capitato (o qualcuno le ha mai detto) di avere, mentre dorme, il seguente fenomeno: risveglio improvviso con espressione impaurita seguito da movimenti violenti e rapidi delle braccia e/o delle gambe come scalcciare, pedalare; spesso anche associati al tentativo di afferrare qualcosa (cuscino, materasso, testata del letto, un braccio o una gamba) e a movimenti di dondolamento del corpo)? <b>(Criterio Maggiore QBologna)</b>	1	2
Ha mai avuto una convulsione nel sonno <b>(Criterio Minore5 QBologna) ?</b>	1	2
La sequenza iniziale dei movimenti che fa durante questi episodi è sempre la stessa <b>(Criterio Minore4 QBologna)?</b>	1	2

Se positivo (uno dei due maggiori Qbologna)

Numero tot episodi nel corso della vita (approssimativo)

Età esordio

Età fine

**Se le stesse cose sono capitate nell'ultimo anno indicare:**

Frequenza

Durata

Fase della notte

N° medio per notte

### EFN dettagli

Stereotipia episodi  1 Sì  2 No

Sensazione premonitrice "Aura"  1 Sì  2 No

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Descrivere con le parole del paziente

Fattori scatenanti es: stress, alcool, privazione ipnica, mestruazioni, febbre  1 Sì  2 No

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Specificare

### PRIMA DIAGNOSI

(in riferimento agli episodi notturni)

Età diagnosi NFLE  anni

Cosa le hanno detto che sono questi episodi?

Ritardo di diagnosi  anni

Età prima diagnosi-età onset



## Neuroradiologia§§ dall'ultimo ric ha fatto accertamenti neuroradiologici?

**TAC encefalo**

1 Sì  anno

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ risultato

2 No

**RMN encefalo**

1 Sì  anno

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ risultato

2 No

**SPECT encefalo**

1 Sì  anno

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ risultato

2 No

**PET encefalo**

1 Sì  anno

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ risultato

2 No

# QUESTIONARIO MEDICO§§

1. Lei ha attualmente, o ha avuto in passato, una della seguenti malattie ?

	Si	No
a) Ipertensione ( <b>talvolta chiamata pressione alta</b> )	1	2
b) <b>Attacco cardiaco</b> nell'ultimo anno (infarto)	1	2
c) Insufficienza cardiaca ( <b>scompenso cardiaco</b> )	1	2
d) <b>Diabete</b> (troppo zucchero nel sangue)	1	2
e) <b>Angina</b> (crisi anginose, dolore al cuore che passa con i farmaci)	1	2
f) <b>Cancro</b> (tumore maligno)	1	2

2. Lei ha attualmente qualcuno dei seguenti sintomi o problemi ?

	Si	No
a) <b>Qualche forma di</b> allergia cronica o sinusite	1	2
b) <b>Artrite o altri</b> problemi di tipo reumatico <b>alle articolazioni</b>	1	2
c) Sciatica <b>o mal di schiena cronico</b>	1	2
d) Cecità <b>o difficoltà a vedere anche quando porta gli occhiali</b>	1	2
e) <b>Malattia cronica del polmone, come</b> bronchite cronica, asma o enfisema	1	2
f) Dermatite <b>o altri disturbi cronici della pelle</b>	1	2
g) Sordità <b>o altri problemi di udito</b>	1	2
h) Limitazioni <b>all'uso di</b> braccia o gambe <b>per debolezza, paralisi o altri problemi</b>	1	2
i) <b>E' stato in cura per</b> depressione nervosa <b>con farmaci</b> <u>nell'ultimo anno</u> ?	1	2
j) <b>E' mai stato in cura per gravi</b> disturbi psichici <b>nel corso</b> <u>della Sua vita</u> ?	1	2

3. Lei ha qualche altra malattia che in questo momento Le sta creando problemi alla vita di tutti i giorni ? Se "SI" può indicare quale o quali altre malattie ha in questo momento ?

**SI**, ho attualmente altre malattie e cioè

---

---

---

---

**NO**, non ho altre malattie

# CODIFICHE

## Testimone

- 1 Paziente per se
- 2 Testimone indiretto
- 3 Testimone diretto
- 4 Pz per se + testimone diretto

## Frequenza

- 1 Tutti i giorni
- 2 2-3 a settimana
- 3 2-3 al mese
- 4 Pluriannuale
- 5 Sporadica
- 6 Unica
- 7 Non so

## Durata

- 1 1-20 secondi
- 2 20 secondi-2 minuti
- 3 2-5 minuti
- 4 5-15 minuti
- 5 15-30 minuti
- 6 Più di 30 minuti
- 7 Non so

## Fase della notte

- 1 All'addormentamento
- 2 10 minuti dopo l'addormentamento
- 3 1 o 2 ore dopo l'addormentamento
- 4 Nel cuore della notte
- 5 Al mattino presto
- 6 Durante tutta la notte
- 7 Non so



# ALLEGATO F QUESTIONARIO SULLA SONNOLENZA

Numero di reclutamento

INIZIALI

       
nome                      cognome

Data di compilazione     
gg      mm      aa

## ISTRUZIONI

Gentile Signora/e,

in questo fascicolo troverà il seguente questionario che indaga la presenza di sonnolenza diurna, di disturbi del sonno notturno, di fenomeni presenti in alcune malattie del sonno.

La preghiamo di rispondere a tutte le domande (a meno che non diversamente indicato); se non si sente certo della risposta effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.

Per ciascuna domanda barri una sola casella di risposta.

La ringraziamo per la gentile collaborazione.

---

## DOMANDE SULLA SONNOLENZA

1. Negli ultimi 3 mesi le è capitato di sentirsi stanco o fiacco o intontito o con difficoltà a concentrarsi e a prestare attenzione durante la giornata?

0 No → Passare alla domanda 2 (pag. 2)

Sì → Proseguire nella compilazione di questa pagina

a. Quante volte Le è capitato di avere questa sensazione?

1-2 volte al mese  1

1-2 volte alla settimana  2

Quasi tutti i giorni  4

Tutti i giorni  5

2. Negli ultimi 3 mesi ha mai sentito il bisogno o la voglia di dormire durante la giornata, riuscendo però a resistere e a non addormentarsi?

0 No → Passare alla domanda 3 (pag. 3)

Sì → Proseguire nella compilazione di questa pagina

a. Quante volte Le è capitato di avere questa sensazione?

1-2 volte al mese  1

1-2 volte alla settimana  2

Quasi tutti i giorni  3

Tutti i giorni  4

---

3. Negli ultimi 3 mesi ha mai sentito il bisogno o la voglia di dormire durante la giornata, senza riuscire a resistere e quindi addormentandosi?

0 No → Passare alla domanda 4 (pag. 4)

Sì → Proseguire nella compilazione di questa pagina

a. Quante volte Le è capitato di avere questo bisogno?

1-2 volte al mese  1

1-2 volte alla settimana  2

Quasi tutti i giorni  3

Tutti i giorni  4

4. Negli ultimi 3 mesi Le è capitato di essersi addormentato all'improvviso, di colpo, durante la giornata?

0 No → Passare alla domanda 5 (pag. 5)

Sì → Proseguire nella compilazione di questa pagina

a. Quante volte Le è capitato?

1-2 volte al mese  1

1-2 volte alla settimana  2

Quasi tutti i giorni  3

Tutti i giorni  4

---

**5. Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?**

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di appisolarmi

2 = ho una discreta probabilità di appisolarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

**Situazioni**

- |   |                      |
|---|----------------------|
| <b>a.</b> Seduto mentre leggo   | <input type="text"/> |
| <b>b.</b> Guardando la TV   | <input type="text"/> |
| <b>c.</b> Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza) | <input type="text"/> |
| <b>d.</b> Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta                    | <input type="text"/> |
| <b>e.</b> Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione      | <input type="text"/> |
| <b>f.</b> Seduto mentre parlo con qualcuno                                    | <input type="text"/> |
| <b>g.</b> Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcoolici    | <input type="text"/> |
| <b>h.</b> In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico                  | <input type="text"/> |
-

## DOMANDE SUL SONNO NOTTURNO

### 6. E' soddisfatto del Suo sonno notturno?

1 Sì

2 No, perché (specificare) \_\_\_\_\_

### 7. Di solito, in quanto tempo si addormenta la sera?

Meno di 10 minuti circa  1

Tra 10 e 20 minuti circa  2

Tra 20 e 30 minuti circa  3

Tra 30 e 40 minuti circa  4

Più di 40 minuti circa  5

Non so  6

### 8. Negli ultimi 3 mesi ha avuto problemi ad addormentarsi?

Mai  1

1-2 volte al mese  2

1-2 volte alla settimana  3

Quasi tutte le notti  4

Tutte le notti  5

### 9. Negli ultimi 3 mesi Le è capitato di svegliarsi la notte?

Mai  1

1-2 volte al mese  2

1-2 volte alla settimana  3

Quasi tutte le notti  4

Tutte le notti  5

---

**10. Negli ultimi 3 mesi Le è capitato di svegliarsi presto alla mattina e di non riuscire più a dormire?**

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Mai                      | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte al mese        | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte alla settimana | <input type="checkbox"/> |
| Quasi tutte le notti     | <input type="checkbox"/> |
| Tutte le notti           | <input type="checkbox"/> |

**11. Fa uso di farmaci per dormire?**

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Mai                      | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte al mese        | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte alla settimana | <input type="checkbox"/> |
| Quasi tutte le notti     | <input type="checkbox"/> |
| Tutte le notti           | <input type="checkbox"/> |

Quale farmaco o farmaci usa?

---

---

---

## DOMANDE SUL RUSSAMENTO

Le seguenti domande indagano la presenza di russamento durante il sonno notturno o di fattori correlati.

### 12. Russa durante il sonno?

Sì  1

No  2

Non so  3

### 13. Il suo russamento è *(risponda solo se russa)*

Lievemente più rumoroso di un respiro  1

Rumoroso come il parlare  2

Più rumoroso del parlare  3

Molto rumoroso (lo si può sentire dalla stanza vicina)  4

### 14. Russa spesso? *(risponda solo se russa)*

Più o meno tutte le notti  5

3-4 notti alla settimana  4

1-2 notti alla settimana  3

1-2 notti al mese  2

Mai o quasi mai  1

### 15. Il suo russamento ha mai disturbato altre persone? *(risponda solo se russa)*

Sì  1

No  2

---

**16. Qualcuno ha notato che interrompe il respiro durante il sonno?**

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Più o meno tutte le notti | <input type="checkbox"/> |
| 3-4 notti alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 notti alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 notti al mese         | <input type="checkbox"/> |
| Mai o quasi mai           | <input type="checkbox"/> |

**17. Quante volte si sente stanco o affaticato dopo aver dormito?**

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Più o meno tutti i giorni | <input type="checkbox"/> |
| 3-4 volte alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte al mese         | <input type="checkbox"/> |
| Mai o quasi mai           | <input type="checkbox"/> |

**18. Durante la giornata si sente stanco, affaticato, non in forma?**

- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Più o meno tutti i giorni | <input type="checkbox"/> |
| 3-4 volte alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte alla settimana  | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 volte al mese         | <input type="checkbox"/> |
| Mai o quasi mai           | <input type="checkbox"/> |
-

**19. Si è mai appisolato o addormentato mentre era alla guida?**

Sì  1

No  2

**20. Le succede spesso?** *(risponda solo se ha risposto Sì alla domanda precedente)*

Più o meno tutti i giorni  5

3-4 volte alla settimana  4

1-2 volte alla settimana  3

1-2 volte al mese  2

Mai o quasi mai  1

**21. Ha la pressione arteriosa alta?**

Sì  1

No  2

Non so  3

---

# ALLEGATO G QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE

Numero di reclutamento

INIZIALI

       
nome                      cognome

Data di compilazione  |  |   
gg      mm      aa

*ISTRUZIONI: questo questionario intende valutare cosa Lei pensa della Sua salute. Le informazioni raccolte permetteranno di essere sempre aggiornati su come si sente e su come riesce a svolgere le Sue attività consuete.*

*Risponda a ciascuna domanda del questionario indicando la Sua risposta come mostrato di volta in volta. Se non si sente certo della risposta effettui la scelta che comunque Le sembra migliore.*

1. In generale, direbbe che la sua salute è:

(Indichi un numero)

Eccellente	1
Molto buona	2
Buona	3
Passabile	4
Scadente	5

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?

(Indichi un numero)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa	1
Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa	2
Più o meno uguale rispetto ad un anno fa	3
Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa	4
Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa	5

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

(Indichi per ogni domanda il numero 1, 2, o 3)

	<b>Sì, mi limita parecchio</b>	<b>Sì, mi limita parzialmente</b>	<b>No, non mi limita per nulla</b>
A. <b>Attività fisicamente impegnative</b> , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
B. <b>Attività di moderato impegno fisico</b> , come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	1	2	3
C. Sollevare o portare le borse della spesa	1	2	3
D. Salire <b>qualche</b> piano di scale	1	2	3
E. Salire <b>un</b> piano di scale	1	2	3
F. Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	1	2	3
G. Camminare <b>per un chilometro</b>	1	2	3
H. Camminare <b>per qualche centinaia di metri</b>	1	2	3
I. Camminare <b>per circa cento metri</b>	1	2	3
L. Fare il bagno o vestirsi da soli	1	2	3

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica? Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
A. Ha ridotto il <b>tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività fisiche	1	2
B. Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
C. Ha dovuto limitare alcuni <b>tipi</b> di lavoro o di altre attività	1	2
D. Ha avuto <b>difficoltà</b> nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(Indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
Ha ridotto il <b>tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività fisiche	1	2
Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	1	2
Ha avuto un calo di <b>concentrazione</b> sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?

(Indichi un numero)

Per nulla	1
Leggermente	2
Un po'	3
Molto	4
Moltissimo	5

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(Indichi un numero)

Nessuno	1
Molto lieve	2
Lieve	3
Moderato	4
Forte	5
Molto forte	6

(Indichi un numero)

8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori di casa)?

Per nulla	1
Molto poco	2
Un po'	3
Molto	4
Moltissimo	5

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane.

Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso.

Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane si è sentito...

(Indichi un numero per ogni domanda)

	<b>Sempre</b>	<b>Quasi sempre</b>	<b>Molto Tempo</b>	<b>Una parte del tempo</b>	<b>Quasi mai</b>	<b>Mai</b>
A. vivace e brillante?	1	2	3	4	5	6
B. molto agitato?	1	2	3	4	5	6
C. così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su?	1	2	3	4	5	6
D. calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
E. pieno di energia?	1	2	3	4	5	6
F. scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
G. sfinito?	1	2	3	4	5	6
H. felice?	1	2	3	4	5	6
I. stanco?	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(indichi un numero)

<u>Sempre</u>	<u>1</u>
<u>Quasi sempre</u>	<u>2</u>
<u>Una parte del tempo</u>	<u>3</u>
<u>Quasi mai</u>	<u>4</u>
<u>Mai</u>	<u>5</u>

11. Scelga la risposta che meglio descrive quanto siano **VERE** o **FALSE** le seguenti affermazioni.

(Indichi un numero per ogni affermazione)

	<b>Certamente vero</b>	<b>In gran parte vero</b>	<b>Non so</b>	<b>In gran parte falso</b>	<b>Certamente falso</b>
--	----------------------------	-------------------------------	---------------	--------------------------------	-----------------------------

---

A. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

---

B. La mia salute è come quella degli altri

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

---

C. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

---

D. Godo di ottima salute

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

---

## **ALLEGATO H TEST NEUROPSICOLOGICI**

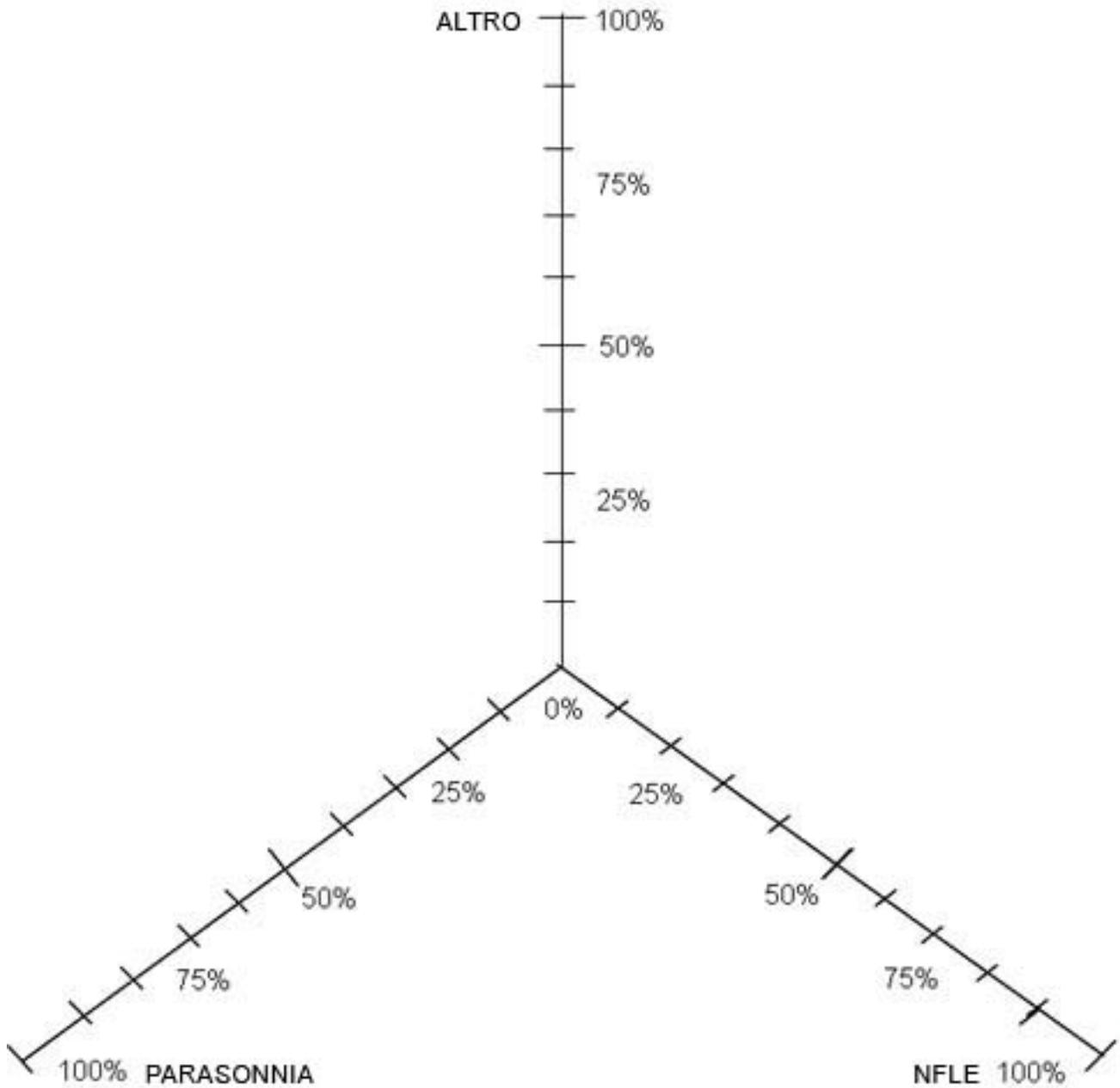
- BBDM (Batteria Breve per il Deterioramento Mentale) Coppie Associate di Parole
- Trail Making
- Wisconsin Card Sorting Test
- Matrici Progressive di Raven
- Figura Complessa di Rey
- Span Verbale
- Span di Cubi di Corsi
- Apprendimento Supra Span Verbale-Visuospaziale
- Frontal Assessment Battery (FAB)
- Beck Depression Inventory
- Stai State - Trait

# ALLEGATO I ANAMNESI

Nome e cognome paziente.....

Nome e cognome Medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....



Motivazioni

.....  
.....

## ALLEGATO L HOME-MADE VIDEO

Nome e cognome paziente.....

Nome e cognome Medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....

1. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Arousal Parossistici?

si ■

no ■

2. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Crisi Ipercinetiche?

si ■

no ■

3. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Crisi Toniche Bilaterali

Asimmetriche?

si ■

no ■

4. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Wandering Notturmi Epilettici?

si ■

no ■

## ALLEGATO M EEG intercritico

Nome e cognome paziente.....

Nome e cognome Medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....

1. Il tracciato intercritico è normale?

si

no

2. Il tracciato intercritico presenta anomalie aspecifiche?

si

no

3. Il tracciato intercritico presenta anomalie epilettiformi?

si

no

# ALLEGATO N VEPSPG

Nome e cognome paziente.....

Nome e cognome Medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....

## A) SEMEIOLOGIA

1. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Arousal Parossistici?

si ■

no ■

2. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Crisi Ipercinetiche?

si ■

no ■

3. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Crisi Toniche Bilaterali

Asimmetriche?

si ■

no ■

4. Il paziente ha presentato episodi compatibili con Wandering Notturmi Epilettici?

si ■

no ■

## B) EEG CRITICO

da compilarsi in caso una o più risposte positive nella parte A

1. Il tracciato critico è normale?

si

no

2. Il tracciato critico non è giudicabile?

si

no

3. Il tracciato critico presenta anomalie epilettiformi?

si

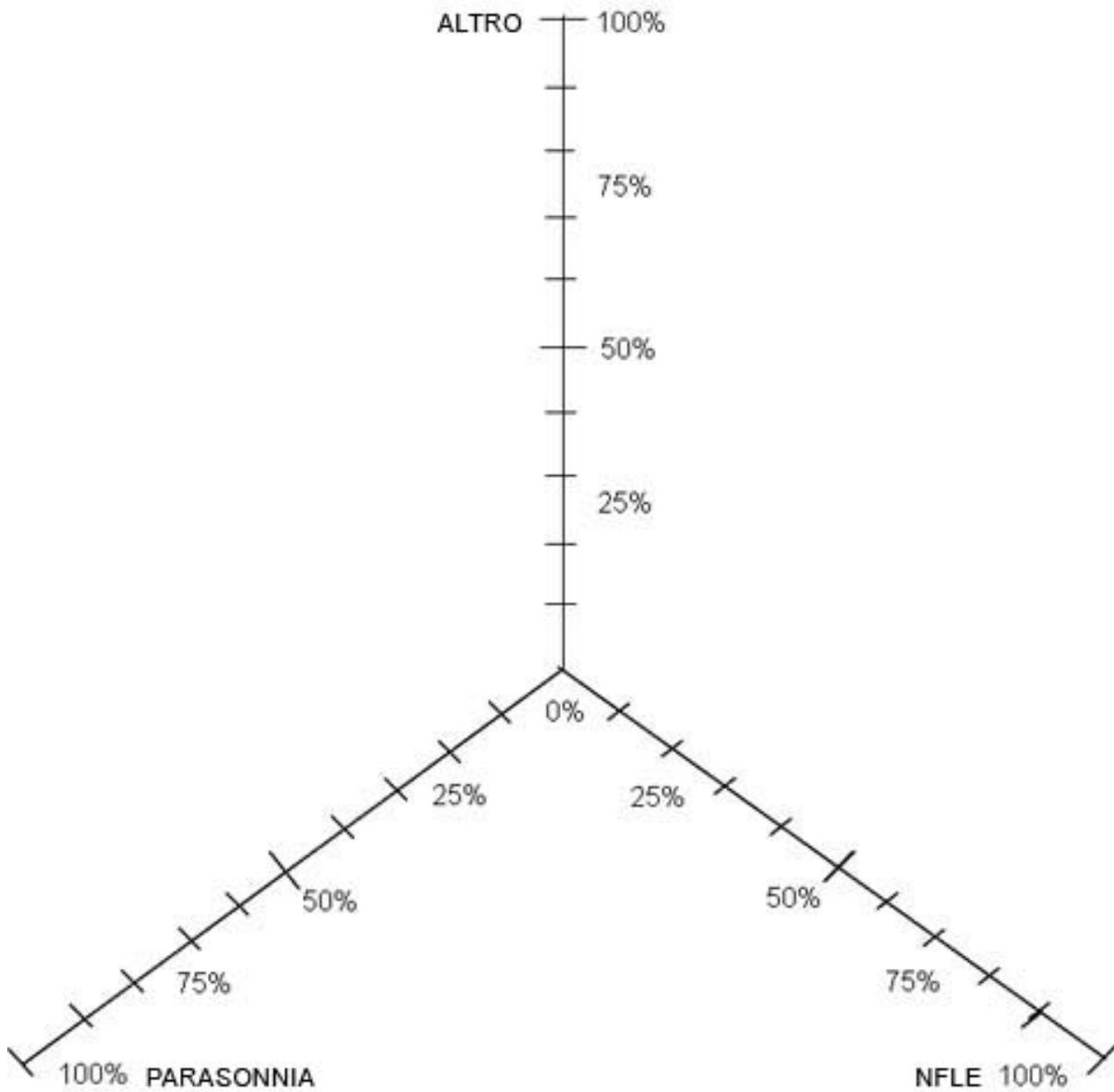
no

# ALLEGATO O: ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO DEFINITIVO

Nome e cognome paziente.....

Nome e cognome Medico compilatore:.....

Data di compilazione: ...../...../.....



**Tra il materiale fornito, può indicare qual'è stato lo strumento più utile ai fini**

**diagnostici?** \_\_\_\_\_