

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
Scienze Biomediche e Neuromotorie

Ciclo XXXII

**Settore Concorsuale:** 06/D6

**Settore Scientifico Disciplinare:** MED/26

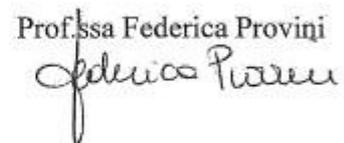
DAI RISVEGLI CONFUSI AL SONNAMBULISMO: ASPETTI CLINICI,  
VIDEOPOLISONNOGRAFICI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI DISTURBI  
DELL'AROUSAL NELL'ADULTO.

**Presentata da:** Giuseppe Loddo

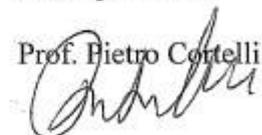
**Coordinatore Dottorato**

Prof. Pietro Cortelli  


**Supervisore**

Prof.ssa Federica Proveni  


**Co-supervisore**

Prof. Pietro Cortelli  


**Esame finale anno 2019**

# SOMMARIO

<b>GLOSSARIO</b> .....	4
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	5
1.1 <i>Disturbi dell’Arousal</i> .....	6
1.2 <i>Epidemiologia</i> .....	6
1.3 <i>Fattori favorenti e precipitanti</i> .....	7
1.4 <i>Genetica</i> .....	8
1.5 <i>Neurobiologia</i> .....	8
1.6 <i>Presentazione Clinica</i> .....	9
<i>Confusional Arousal (CA)</i> .....	9
<i>Sleep terror (ST)</i> .....	9
<i>Sleepwalking (SW)</i> .....	11
<i>Diagnosi differenziale</i> .....	12
1.7 <i>Diagnosi</i> .....	15
<i>Questionari</i> .....	15
<i>Registrazioni domiciliari</i> .....	16
<i>Polisonnografia</i> .....	17
<i>Videopolisonnografia</i> .....	20
1.8 <i>Trattamento</i> .....	22
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	24
<b>3. CARATTERIZZAZIONE CLINICA DEI DOA NELL’ADULTO</b> .....	27
3.1 <i>Obiettivo</i> .....	28
3.2 <i>Metodi</i> .....	28
3.3 <i>Analisi statistica</i> .....	28
3.4 <i>Risultati</i> .....	28
3.5 <i>Discussione</i> .....	35
3.6 <i>Conclusioni</i> .....	37
<b>4. CARATTERIZZAZIONE VIDEOPOLISONNOGRAFICA: PATTERN MOTORI SPECIFICI DEI DOA NELL’ADULTO</b> .....	38
4.1 <i>Obiettivo</i> .....	39
4.2 <i>Metodi</i> .....	39
4.3 <i>Analisi statistica</i> .....	41
4.4 <i>Risultati</i> .....	41
4.5 <i>Discussione</i> .....	54
4.6 <i>Conclusioni</i> .....	56

<b>5. CARATTERIZZAZIONE VIDEOPOLISONNOGRAFICA: GLI EPISODI MINORI DEI DOA A CONFRONTO CON GLI AROUSAL PAROSSISTICI DELL'EPILESSIA SONNO-CORRELATA CON CRISI IPERMOTORIE (SHE).</b> .....	57
5.1 <i>Obiettivo</i> .....	58
5.2 <i>Metodi</i> .....	58
5.3 <i>Analisi Statistica</i> .....	60
5.4 <i>Risultati</i> .....	60
5.5 <i>Discussione</i> .....	72
5.6 <i>Conclusioni</i> .....	75
<b>6. CARATTERIZZAZIONE POLIGRAFICA: SHE E DOA A CONFRONTO</b> .....	76
6.1 <i>Obiettivo</i> .....	77
6.2 <i>Metodi</i> .....	77
6.3 <i>Analisi statistica</i> .....	79
6.4 <i>Risultati</i> .....	79
6.5 <i>Discussione</i> .....	89
6.6 <i>Conclusioni</i> .....	91
<b>7. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE</b> .....	92
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b> .....	95

## GLOSSARIO

- ALMA: Attivazione alternante dei muscoli delle gambe
- CA: Risveglio confuso
- CAMs: Movimenti complessi associati all'arousal
- DOA: Disturbi dell'Arousal
- HSD: attività delta ipersincrona
- ICDS-3: Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno, Terza Edizione
- LMs: Movimenti degli arti
- PA: Arousal Parossistici
- PLMs: Movimenti periodici degli arti
- RAMs: Movimenti di sollevamento associati all'arousal
- RBD: Disturbo del comportamento in sonno REM
- RMMA: Attività masticatoria muscolare ritmica
- SAMs: Movimenti semplici associati all'arousal
- SHE: Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie
- ST: Terrore notturno
- SW: Sonnambulismo
- SWA: Attività ad onde lente
- SWS: Sonno ad onde lente
- SWSFI: Indice di frammentazione dello SWS
- VPSG: Video-Polisonnografia

# **1. INTRODUZIONE**

## *1.1 Disturbi dell'Arousal*

I disturbi dell'arousal (DOA) sono parasonnie del sonno NREM caratterizzate da comportamenti motori che si manifestano in seguito ad un risveglio incompleto dal sonno profondo. Tipicamente i DOA sono caratterizzati da una scarsa o assente attività cognitiva durante gli episodi, da amnesia e da una inappropriata o assente risposta ai tentativi di intervenire o di guidare i soggetti durante gli episodi. Gli eventi possono essere scatenati da rumore, dal contatto o da altri stimoli e non sono secondari a patologie psichiatriche o neurologiche o all'utilizzo di farmaci o sostanze. Tali manifestazioni, secondo la terza edizione della classificazione internazionale dei disturbi del sonno (ICSD-3), includono i Confusional Arousal o Risvegli Confusi (CA), lo Sleepwalking o Sonnambulismo (SW) e lo Sleep Terror o Terrore Notturmo (ST). Essi condividono un pattern genetico e familiare e un meccanismo fisiopatologico simile e possono essere scatenati da fattori comuni quali la privazione di sonno o la presenza di fattori stressanti (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

## *1.2 Epidemiologia*

I DOA esordiscono prevalentemente durante la prima infanzia, raggiungono un picco di frequenza intorno ai 4 e gli 8 anni e si riducono fino a scomparire attorno ai 18 anni (Sours et al. 1963; Hublin et al. 1997; Hauri et al. 2007; Petit et al. 2015; Moreno 2016). In una piccola percentuale di casi il disturbo può perdurare (1.6-2.4%) o esordire (0,6%) direttamente in età adulta (Hublin et al. 1997; Bjorvatn et al. 2010). In relazione ai singoli dati di prevalenza è stato osservato che lo ST presenta un picco di prevalenza pari al 34,4% intorno al primo anno di età. Tale prevalenza diminuisce fino al 13,4% intorno a 5 anni per poi ridursi ulteriormente a circa il 5,3% all'età di 13 anni (Petit et al. 2015).

Lo SW, raro in età prescolare, tende ad aumentare con la crescita, raggiungendo un picco del 13,4% a 10 anni, rimanendo stabile fino a 13 anni, per poi diminuire

lentamente. Circa un terzo dei pazienti affetti da ST sviluppa lo SW in tarda infanzia ( $\geq 5$  anni).

I CA, invece, presentano una prevalenza del 17% in soggetti compresi fra i 3 e i 13 anni (ICSD-3).

Secondo alcuni autori circa il 67% degli adulti può aver presentato nella vita un DOA (Hublin et al. 1997; Ohayon et al. 1999, 2012; Hublin and Kaprio 2003; Bjorvatn et al. 2010). Tale dato è di particolare rilevanza poiché, se in età infantile i DOA vengono considerati fenomeni inabituali, ma fisiologici, negli adulti, al contrario, possono avere importanti ripercussioni sulla vita del soggetto, alterando la qualità del sonno notturno e rappresentando un pericolo per il paziente e per il partner di letto (Schenck et al. 1989; Guilleminault et al. 1995; Moldofsky et al. 1995; Buskova and Sonka 2014).

### *1.3 Fattori favorenti e precipitanti*

Numerosi studi hanno evidenziato come i DOA possano essere favoriti da numerosi fattori favorenti che possono contribuire alla genesi degli episodi aumentando la quantità di sonno profondo o favorendo la sua frammentazione.

Fattori che possono aumentare la quantità di sonno profondo sono la deprivazione di sonno (Zadra et al. 2008), i farmaci quali le Z-drug (Pressman 2011), il Litio (Charney et al. 1979; Landry et al. 1999) o il Sodio Oxibato (Wang et al. 2009; Lecendreux et al. 2012).

Fattori che possono favorire la frammentazione del sonno sono i disturbi respiratori del sonno, i movimenti periodici degli arti, la febbre  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ , lo stress emotivo, i farmaci, l'alcool, gli antidepressivi (Jacobson et al. 1965; Kales et al. 1966, 1979; Lopez et al. 2013).

I fattori precipitanti sono rappresentati invece da stimoli esterni quali il rumore o il contatto fisico (Pressman 2013) o stimoli interni come la distensione vescicale, movimenti degli arti o eventi respiratori (Espa et al. 2000; Guilleminault et al. 2005).

## *1.4 Genetica*

Diversi studi hanno evidenziato che esiste una familiarità per i DOA. La maggior parte di essi riguardano principalmente i soggetti affetti da SW.

Esiste una concordanza 1.5 volte maggiore nelle coppie di bambini sonnambuli monozigoti rispetto a quelle dizigoti e 5 volte maggiore nelle coppie adulte di gemelli monozigoti rispetto a quelle dizigotiche.

E' stato dimostrato, su una coorte di gemelli finnici, che, in caso di familiarità, la prevalenza dello SW in età pediatrica cresce da un 22,5% ad un 47,4% nei bambini con 1 genitore positivo, e ad un 61,5% se entrambi i genitori hanno una storia di SW (Hublin et al. 1997).

Altri studi hanno identificato nel cromosoma 20q12-q13.12 il primo locus genetico per lo SW evidenziando una ereditarietà di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta (Licis et al. 2011).

Inoltre, la presenza di un aplotipo HLA-DQB1\*05 e HLA-DQB1\*04, determina una maggiore suscettibilità allo SW (Lecendreux et al. 2003) così come l'aplotipo HLA-DQB1\*05 determina una maggiore suscettibilità alle parasonnie NREM (Heidbreder et al. 2016).

## *1.5 Neurobiologia*

La ricerca di base sui DOA è scarsa e, al contrario di altre patologie, risente della mancanza di modelli animali sui quali poter studiare il disturbo. Alcuni autori ritengono che le parasonnie NREM siano esclusive degli umani (Kantha 2003).

Uno studio sperimentale ha evidenziato che, l'iniezione di serotonina a livello dei neuroni basali colinergici di topo, determinava la presenza di risvegli caratterizzati dalla coesistenza di attività di veglia e di sonno tipica degli stati dissociati dei sonnambuli (Cape and Jones 1998).

Il coinvolgimento della serotonina nei meccanismi dei DOA è dimostrato anche dal fatto che i pazienti con emicrania, una condizione associata ad una disregolazione del

sistema serotoninergico, presentano una maggiore incidenza di sonnambulismo (Casez et al. 2005; Juszczak and Swiergiel 2005).

Allo stesso tempo, l'utilizzo di farmaci serotoninergici come la Paroxetina, può scatenare episodi di sonnambulismo (Kawashima and Yamada 2003).

Probabilmente anche i meccanismi gabaergici sono alterati nei pazienti con DOA così come dimostrato da uno studio di stimolazione magnetica transcranica su pazienti sonnambuli (Oliviero et al. 2007).

## *1.6 Presentazione Clinica*

### *Confusional Arousal (CA)*

La prima descrizione dei CA risale all'VIII secolo a.C. quando Omero, nell'Odissea, descrisse la morte di Elpenore, uno dei compagni di Ulisse, che, in seguito ad un brusco risveglio dal sonno, cadde dal tetto dell'abitazione di Circe dove dormiva ubriaco.

I CA sono episodi durante i quali il paziente si solleva dal letto mettendosi a sedere e guardandosi intorno come se fosse confuso (American Academy of Sleep Medicine 2014). Gli episodi solitamente iniziano con movimenti automatici, vocalizzazioni, lamenti e possono progredire con comportamenti più complessi anche violenti. I soggetti solitamente appaiono poco reattivi agli stimoli esterni e con scarsa attività mentale; i tentativi di risvegliare i pazienti sono spesso infruttuosi e possono osservarsi comportamenti oppositivi. I CA vanno differenziati dall'inerzia del sonno che rappresenta uno stato di ridotta coscienza che si verifica immediatamente dopo il risveglio dal sonno (Roth et al. 1972; Tassi and Muzet 2000; American Academy of Sleep Medicine 2014; Trotti 2017).

### *Sleep terror (ST)*

Gli episodi di ST iniziano solitamente con un urlo o un pianto associato a tachicardia, tachipnea, midriasi, sudorazione o arrossamento del volto dovuti alla intensa attivazione vegetativa che si associa a tali episodi. I pazienti sono seduti sul letto e

non rispondono agli stimoli esterni. Negli adulti la durata degli eventi è di qualche secondo e dopo gli episodi i soggetti solitamente ritornano tranquillamente a dormire. In altre occasioni possono restare confusi soprattutto se il partner di letto prova a svegliarli. L'espressione del volto solitamente riflette una intensa paura. I comportamenti sono variabili con vocalizzazioni incoerenti o con una intensa attività motoria come se si dovesse reagire ad un pericolo imminente. Anche se il soggetto appare allerta, con gli occhi aperti, spesso non riconosce i compagni di letto o i familiari che provano a svegliarlo. Nei bambini il pianto è inconsolabile e ogni tentativo di tranquillizzarli è infruttuoso e può prolungare l'episodio.

Dopo il risveglio i pazienti riferiscono una sensazione di grande paura o di pericolo ma raramente riferiscono le immagini mentali tipiche dei sogni (Kales et al. 1980; Meltzer and Mindell 2006; Provini et al. 2011; American Academy of Sleep Medicine 2014).

Così una madre descrive gli episodi della figlia di 14 anni: "Solitamente non è lucida, parla in maniera incoerente, sembra spaventata talora aggressiva. A volte può scendere dal letto e mettersi a camminare. Inizialmente non risponde quando la chiamiamo. Poi si tranquillizza e ritorna a dormire dopo cinque minuti, ma mai lucida. Non ricorda gli episodi che possono verificarsi anche tre volte per notte o più spesso due o tre volte a settimana". Il padre della ragazza di 51 anni invece "è spesso violento, piange, corre ovunque, si strappa il pigiama e non risponde se interrogato. In alcune occasioni può graffiarsi anche la bocca, la lingua e provocarsi sanguinamenti al volto. Se si sveglia dopo l'episodio, di solito, è arrabbiato e non ricorda nulla"(Hällström 1972). Gli episodi di ST van differenziati dai sogni terrifici (tabella 1) che sono dei sogni vividi associati ad un intenso contenuto emozionale negativo che sveglia i soggetti dal sonno (Levin and Fireman 2002). Rispetto all'ST i sogni terrifici sono comuni durante la seconda parte della notte (poiché ricorrono durante il sonno REM) e non sono caratterizzati da attività motoria o confusione. Inoltre i pazienti ricordano gli eventi e descrivono in maniera dettagliata il contenuto onirico (Sheldon 2004; Mason and Pack 2007) (Tabella 1).

## *Sleepwalking (SW)*

Lo SW è stato per lungo tempo oggetto di dissertazioni mediche, teatrali e letterarie.

Lo SW di Lady Macbeth, da quando è stato descritto da Shakespeare, è tra i più conosciuti in ambito letterario: “Da quando sua maestà è andato a campo, l’ho vista più volte alzarsi dal letto, gettarsi la vestaglia sulle spalle, aprire lo scrittoio, prendere un foglio, piegarlo, scriverci sopra, leggerlo, poi sigillarlo e tornarsene a letto: tutto nel sonno più profondo”.

Un episodio di SW solitamente inizia con un CA oppure il soggetto può direttamente alzarsi dal letto e camminare o correre. I comportamenti possono essere semplici e non finalizzati o complessi e prolungati e possono includere attività sessuale inappropriate auto o etero-rivolte. Comportamenti inopportuni, resistivi, aggressivi o violenti sono stati descritti come riporta Mwenge et al.:” Si alzava di colpo e cercava la finestra o il mobile; una volta ha raccontato che stava cercando dei semi all’interno dell’orologio. Interrogava suo marito (soprattutto riguardo i bambini), poi, in preda all’ansia, iniziava a scuoterlo se lui non rispondeva subito per tranquillizzarla. Altre volte si metteva a scrivere, chiedeva dello zucchero, allontanava le coperte dal letto o spostava i mobili compreso il letto su cui ancora il marito stava dormendo. Molti degli episodi si associavano a sogni dal contenuto mentale angoscioso in cui riviveva catastrofi (come la caduta del tetto della casa); vedeva insetti, animali o estranei in casa; oppure viveva situazioni in cui il marito soffocava o veniva avvelenato da un gas che inquinava l’aria della stanza e la costringeva a scappare sul balcone (Mwenge et al. 2013).

La deambulazione, durante gli episodi, può terminare spontaneamente, talora in luoghi inappropriati, altre volte il paziente può ritornare a letto, privo di consapevolezza e riprende a dormire. Di solito è presente disorientamento spazio-temporale, un eloquio lento, un’attività mentale nettamente ridotta; se interrogato il soggetto può rispondere in maniera inappropriata alle domande. Nonostante la ridotta percezione degli stimoli esterni, il paziente sembra sveglio (Kavey et al. 1990; Crisp

1996; Plante and Winkelman 2006; American Academy of Sleep Medicine 2014). Spesso è presente una amnesia anterograda o retrograda. Il sogno tipicamente non è presente ma, soprattutto se svegliati, i sonnambuli possono raccontare un contenuto mentale che spieghi i loro comportamenti (Oudiette et al. 2009).

### *Diagnosi differenziale*

I DOA vanno distinti dai sogni terrifici, dal disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) e dalle crisi della Sleep Hypermotor Epilepsy o Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE).

I sogni terrifici sono dei sogni vividi che solitamente esordiscono dal sonno REM risvegliando il paziente (American Academy of Sleep Medicine 2014). Si distinguono dallo ST perché solitamente esordiscono durante la seconda parte della notte, quando il sonno REM è preminente, e perché il ricordo degli eventi è costante in assenza della confusione o dell'amnesia dei soggetti con ST. Ai sogni terrifici, inoltre, non si associa l'attivazione motoria tipica dello ST, tantomeno l'intensa attivazione autonoma (Zadra and Pilon 2011).

L'RBD è invece caratterizzato dalla mancanza di atonia durante il sonno REM che comporta una attività motoria durante il sonno associata al contenuto onirico (Schenck et al. 1986; Schenck and Mahowald 2002). Tale disturbo esordisce dopo i 50 anni di età, ed è caratterizzato dalla presenza di eventi motori ad esordio dal sonno REM che si verificano principalmente durante la seconda parte della notte. Il paziente solitamente, dopo gli episodi, ricorda il contenuto onirico e non presenta la confusione tipica dei DOA (Zadra and Pilon 2011). In rari casi RBD e DOA possono coesistere configurando il quadro di un "overlap disorder" (Kushida et al. 1995; Schenck et al. 1997).

La SHE è una forma di epilessia focale caratterizzata da comportamenti complessi, spesso bizzarri e/o violenti e posture toniche o distoniche (Provini et al. 1999; Tinuper et al. 2016). Descritta nel 1981 da Lugaresi et al. la SHE era inizialmente

chiamata distonia parossistica notturna e in seguito epilessia frontale notturna (Lugaresi and Cirignotta 1981; Tinuper et al. 1990; Provini et al. 1999).

Come evidenziato in uno studio VPSG su 100 pazienti, la SHE è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni motorie che variano in intensità e durata. Tali manifestazioni includono gli Arousal Parossistici (PA) (bruschi risvegli dal sonno associati a movimenti stereotipati), le crisi ipermotorie complesse e il sonnambulismo epilettico (Tinuper et al. 1990, 2016; Plazzi et al. 1995; Provini et al. 1999).

Tale disturbo può esordire in qualsiasi età della vita, è caratterizzato da episodi che spesso ricorrono ad alta frequenza (anche più volte per notte) e che non presentano una remissione spontanea se non trattati. Le crisi possono verificarsi in qualsiasi momento della notte, sono di breve durata (da secondi ad un massimo di tre minuti) e sono caratterizzate da un pattern motorio altamente stereotipato caratterizzato da movimenti complessi, attività bimanuale e bipedale, movimenti di pedalamento, violenti movimenti assiali e pelvici, posture tonico/distoniche che non si riscontrano nei DOA (Tinuper et al. 2005, 2007; Derry et al. 2009; Bisulli et al. 2011) (Tabella 1).

**Tabella 1.** Differenti caratteristiche dei Disturbi dell’Arousal (DOA), Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE), Disturbo isolato del comportamento in sonno REM (iRBD) e sogni terrifici.

	<b>DOA</b>	<b>SHE</b>	<b>iRBD</b>	<b>Sogni terrifici</b>
<b>Età d’esordio (anni)</b>	3-8	Qualsiasi età	Dopo i 50	3-6
<b>Decorso</b>	Gli episodi tendono a scomparire	Solitamente gli episodi incrementano	Rara la remissione spontanea	Variabile
<b>Numero di episodi/notte</b>	Spesso uno	Spesso molti	Da uno a molti	Da uno a molti
<b>Tempo di occorrenza durante la notte</b>	Prima parte	Qualsiasi parte	Seconda parte	Seconda parte
<b>Durata eventi</b>	1-30 min	sec-3 min	1-2 min	sec-min
<b>Pattern motorio</b>	Variabile: atteggiamenti di esplorazione dell’ambiente, manipolazione di oggetti, spesso ad occhi aperti, urla, discorsi, deambulazione	Altamente stereotipato: movimenti complessi, attività bimanuale e bipedale, movimenti di pedalamo, violenti movimenti assiali e pelvici, posture tonico/distoniche	Comportamenti complessi in relazione al contenuto del sogno	Assente
<b>Consapevolezza dopo gli eventi</b>	Spesso assente	Variabile	Spesso presente	Spesso presente
<b>Ricordo degli episodi</b>	Spesso assente	Variabile	Usuale, con il racconto di vividi dettagli del sogno	Usuale, con il racconto di vividi dettagli del sogno

## *1.7 Diagnosi*

La diagnosi dei DOA è sostanzialmente clinica (Mason and Pack 2007) ed è basata sui cinque criteri dell'ICSD-3 che caratterizzano gli episodi e che devono essere completamente soddisfatti:

- a) Incompleto risveglio dal sonno.
- b) Inappropriata o assente responsività ai tentativi di intervenire o reindirizzare il soggetto durante l'episodio.
- c) Limitata (ad esempio la visione di una singola scena visiva) o assente consapevolezza o la presenza di un contenuto mentale tipico del sogno.
- d) Parziale o completa amnesia per l'evento.
- e) Assenza di disturbi del sonno, malattie mentali, mediche, utilizzo di farmaci o sostanze che possano determinare il disturbo (American Academy of Sleep Medicine 2014).

### *Questionari*

A differenza di altri disturbi motori in sonno non esistono questionari standardizzati e validati per la diagnosi di DOA. Il Munich Parasomnias Screening (MUPS) è un questionario autosomministrato che valuta la presenza di ventuno differenti comportamenti o disturbi del sonno tra cui anche lo SW, ST e i CA. Tale questionario valuta la frequenza passata ed attuale di ogni comportamento. Inoltre, per ogni item, viene anche indagata la presenza di un eventuale testimone che abbia assistito agli eventi. Tale strumento ha una sensibilità che varia dall'83 al 100% ed ha una specificità che varia dall'89 al 100% per la diagnosi di DOA.

Il Paris Arousal Disorders Scale (PADS) è, invece, un questionario autosomministrato ideato al fine di verificare la gravità dei DOA. Contiene 17 item riguardanti i comportamenti parasonnici (con due componenti: la presenza di deambulazione o la violenza); un item riguarda la frequenza del disturbo ogni notte e cinque item valutano le conseguenze diurne del disturbo. Il punteggio totale varia da

0 a 50. Una soglia maggiore di 13 è in grado di identificare correttamente i pazienti con SW e/o ST dai controlli (sensibilità: 83%; specificità: 98%) e dai pazienti con RBD (specificità: 89.%) (Arnulf et al. 2014).

### *Registrazioni domiciliari*

L'utilizzo di videocamere nella stanza in cui il paziente dorme è una buona opzione per provare a documentare differenti fenomeni motori in sonno quali le crisi epilettiche, psicogene o altri eventi (Johansen et al. 1999; Sartori et al. 2008; Cuppens et al. 2012). Tali strumenti si rivelano utili soprattutto quando la frequenza degli episodi è rara e rende poco probabile la documentazione degli stessi tramite VPSG oppure per documentare caratteristiche semeiologiche degli eventi che non vengono riportate dal paziente o da eventuali testimoni (Sartori et al. 2008; Ramanujam et al. 2018). Considerando il diffondersi delle videocamere o degli smartphone con videocamera, l'analisi degli home-video insieme alla storia clinica può essere dunque un utile strumento diagnostico. L'unico report che descrive l'utilizzo degli home-video per i DOA è stato realizzato nel 2013 da Mwenge et al., studiando una paziente affetta da sonnambulismo per 36 notti. La registrazione ha permesso di evidenziare comportamenti più complessi rispetto a quelli registrati con VPSG permettendo di differenziare chiaramente il disturbo dal sonnambulismo epilettico (Mwenge et al. 2013).

L'home video rappresenta dunque uno strumento utile per confermare il sospetto clinico di DOA e supporta il processo diagnostico qualora la storia clinica non sia totalmente chiara (mancanza di ricordo degli eventi, soggetti che dormono soli o che hanno testimoni poco attendibili) o tipica per un DOA (esordio in età adulta, elevata frequenza degli episodi, sospetti comportamenti stereotipi).

## *Polisonnografia*

### *Macrostruttura del sonno*

Molti degli studi che hanno esaminato la macrostruttura del sonno nei pazienti con DOA ha rivelato risultati contrastanti (Blatt et al. 1991; Zucconi et al. 1995; Schenck et al. 1998; Espa et al. 2000). Uno studio recente, sulla più grande casistica di pazienti con DOA sottoposti a VPSG, ha evidenziato che i soggetti con DOA rispetto ai controlli presentano una riduzione della percentuale delle fasi 1 e 2 di sonno NREM e un aumento della percentuale della fase REM (Lopez et al. 2018). È stata inoltre evidenziata un maggiore durata e una minore latenza del sonno ad onde lente o Slow Wave Sleep (SWS).

Studi caso-controllo hanno inoltre evidenziato che lo SWS dei pazienti con DOA presenta un maggior numero di arousal/microarousal rispetto ai controlli (Blatt et al. 1991; Schenck et al. 1998; Espa et al. 2000, 2002; Gaudreau et al. 2000; Joncas et al. 2002; Oudiette et al. 2009; Brion et al. 2012; Uguccioni et al. 2015). L'eccessiva frammentazione dello SWS rappresenta dunque un pattern polisonnografico tipico dei DOA. Uno studio recente ha fornito un metodo di scoring per quantificare tale frammentazione. Gli autori hanno definito le interruzioni dello SWS in termini di: 1) improvvisi cambiamenti della frequenza EEG sulle derivazioni centrali o occipitali con frequenze della banda theta e alpha e frequenze > 16 Hz e di durata compresa tra i 3 e i 15 secondi (es. microarousal); 2) eventi simili ma di durata maggiore di 15 secondi (es. risvegli); 3) eventi di durata maggiore di 3 secondi caratterizzati da una persistente attività delta (0.5-3 Hz) a livello delle derivazioni centrali e un aumentato tono muscolare. La somma di tutte le interruzioni dello SWS per ora di SWS è stato soprannominato SWS fragmentation index (SWSFI). Tale indice nei DOA è due volte maggiore rispetto ai sani e, con un cut off di 6.8/h, presenta una sensibilità e specificità dell'80% circa. È inoltre semplice da calcolare e ha un eccellente accordo inter-valutatori (Lopez et al. 2018).

### *Microstruttura del sonno*

Il Cyclic Alternating Pattern (CAP) è definito come un pattern EEG stereotipato e periodico del sonno NREM, caratterizzato da ripetute sequenze spontanee di eventi transienti che si stagliano chiaramente dal ritmo di fondo, con una brusca variazione della sua frequenza/ampiezza. Questi eventi transienti rappresentano la fase A del CAP, mentre il ritorno al ritmo di fondo coincide con l'intervallo che separa gli elementi ripetitivi (fase B). Sia la fase A che la fase B del CAP possono durare dai 2 ai 60 secondi. Da un punto di vista funzionale, il CAP rappresenta un indice di instabilità del livello di arousal (Parrino et al. 1998).

La microstruttura del sonno dei pazienti con DOA è caratterizzata da un incremento del CAP rate (rapporto percentuale del tempo totale di CAP sul tempo totale di sonno NREM), da un aumento dei cicli del CAP e da un aumento degli arousal (Zucconi et al. 1995). Un aumento del CAP rate è stato riscontrato anche nei bambini con SW e concomitanti disturbi respiratori (Guilleminault et al. 2005).

Studi di analisi quantitativa dell'EEG hanno documentato, nei soggetti con DOA, la presenza di un alterato corso temporale e una riduzione dell'attività ad onde lente o Slow Wave Activity (SWA) durante il primo ciclo di sonno. Durante tale ciclo di sonno è stata inoltre osservata una significativa riduzione del numero degli spindles, a conferma dell'ipotesi che il processo omeostatico del sonno nei pazienti con DOA è alterato (Espa et al. 2000; Gaudreau et al. 2000).

Un recente studio di high-density EEG, condotto su 15 soggetti con DOA, ha confermato che esiste un decremento della SWA sulle regioni centro-parietali (corteccia del cingolo e corteccia associativa motoria e sensorimotoria) durante la prima parte della notte, con pattern simili durante il sonno REM e la veglia anche in assenza di segni clinici o elettrofisiologici di arousal (Castelnovo et al. 2016).

Benché lo studio delle caratteristiche microarchitetturali del sonno dei DOA abbia messo in luce possibili meccanismi alla base del disturbo, l'analisi della microarchitettura del sonno nei soggetti con DOA, al momento, non viene utilizzata

nella normale pratica clinica. Tali analisi richiedono infatti tempo, esperienza e software dedicati, in assenza di studi che abbiano evidenziato cut-off patologici utili nel processo diagnostico.

### *Caratteristiche EEG durante gli episodi*

La polisonnografia ha evidenziato che gli episodi di DOA si verificano principalmente durante il primo ciclo di sonno, preferenzialmente durante lo SWS, ma possono verificarsi anche durante lo stadio 2 di sonno NREM o possono distribuirsi in qualsiasi parte della notte (Kavey et al. 1990; Zucconi et al. 1995; Espa et al. 2000; Guilleminault et al. 2005).

L'attività delta ipersincrona o Hypersynchronous Delta Activity (HSD) osservata in associazione agli episodi è stato il primo marker EEG descritto per i DOA. Tale pattern EEG è caratterizzato da una attività delta continua di alto voltaggio (150-uV) simile a quella che si osserva durante i risvegli parziali dei bambini. Ulteriori studi hanno dimostrato che l'HSD ha una bassa specificità per la diagnosi di DOA poiché presente anche in soggetti con disturbi respiratori in sonno o nei soggetti sani dopo deprivazione ipnica (Kavey et al. 1990; Blatt et al. 1991; Espa et al. 2000; Guilleminault et al. 2001; Pilon et al. 2006).

Studi di analisi spettrale hanno inoltre documentato, durante i 20 secondi precedenti un episodio di DOA, la presenza di una riduzione della connettività funzionale della banda delta nelle regioni parietali e occipitali e una aumentata connettività alpha a livello del network fronto-parietale (Desjardins et al. 2017).

Uno studio stereo-EEG ha inoltre documentato, durante un episodio di CA, la coesistenza di pattern EEG tipici del sonno (onde delta a livello delle aree fronto-parietali associative e spindle a livello ippocampale) e della veglia (attività rapida, di basso voltaggio a livello della corteccia motoria e delle strutture limbiche) (Terzaghi et al. 2009; Sarasso et al. 2014).

Uno studio su 38 pazienti adulti con SW e ST, analizzando le caratteristiche EEG dopo un arousal (dal sonno ad onde lente) associato ad un episodio di DOA, ha

descritto tre pattern tipici: il primo, caratterizzato da una attività diffusa e sincrona di tipo delta; il secondo, caratterizzato da un'attività diffusa e irregolare di tipo delta e theta, di medio-alto voltaggio, frammista ad un'attività alpha e beta; il terzo, caratterizzato da una prominente attività alpha e beta, talora frammista ad un'attività theta di basso voltaggio (Schenck et al. 1998).

Il valore diagnostico di tali pattern EEG è stato recentemente dimostrato in uno studio caso controllo in cui i 3 pattern EEG sono stati quantificati in relazione alla loro associazione agli episodi motori ad esordio dal sonno NREM (Lopez et al. 2018).

Sono stati dunque calcolati tre indici di arousal che rappresentano la somma di tutte le interruzioni dallo SWS associate ad un pattern EEG rapido, misto o lento per ora di SWS.

Nei pazienti con DOA, rispetto ai controlli sani, è stato trovato un maggiore indice di arousal associato ad una attività EEG lenta/mista (7.0/h contro 1.6/h). Sono stati proposti due cut-off patologici. Il primo, il più basso (2.5/h), ha un'eccellente sensibilità (94%) ed il più alto (6/h) una specificità del 100%. Anche tali indici, per essere calcolati, richiedono abilità di scoring e tempo. Il loro utilizzo potrà essere importante non tanto nella pratica clinica quanto ai fini di ricerca.

### *Videopolisonnografia*

La VPSG è considerata il gold standard per lo studio di ogni manifestazione motoria e comportamentale durante il sonno, permettendo di associare ai parametri EEG e poligrafici (es. elettrocardiogramma, respirogramma) la documentazione video degli eventi motori durante il sonno (Aldrich and Jahnke 1991).

In accordo con le indicazioni della American Academy of Sleep Medicine, per la diagnosi di DOA è richiesto l'utilizzo di un montaggio di ventuno elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20 (Kushida et al. 2005). L'utilizzo della VPSG viene inoltre consigliato per la diagnosi di DOA nei casi atipici (per escludere una SHE o un RBD) o nei casi di comportamenti violenti o pericolosi o quando si vuole

escludere la presenza di altre patologie del sonno, come le apnee ostruttive, che possono coesistere con i DOA (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Nonostante i pattern EEG siano stati studiati in maniera approfondita, soltanto pochi studi o case report sono stati effettuati al fine di descrivere le caratteristiche semeiologiche dei DOA durante la VPSG.

Il primo tentativo risale al 1990 quando Kavey et al. ha descritto i comportamenti di 10 sonnambuli con comportamenti violenti. L'autore ha descritto tre tipi di comportamenti di differente intensità. Il primo caratterizzato da movimenti bruschi che culminavano in alcuni casi con il tentativo di scendere dal letto; il secondo caratterizzato da un sollevamento improvviso dopo il quale il paziente restava seduto sul letto e poteva parlare; il terzo caratterizzato da sonniloquio, gesticolazioni e calci (Kavey et al. 1990).

Un anno dopo, Blatt e colleghi, in uno studio su 24 sonnambuli, hanno descritto comportamenti quali il sedersi sul letto, sollevare le gambe da supini, presentare gesti semifinallistici, parlare o urlare (Blatt et al. 1991). Una descrizione simile è stata riportata anche da Zucconi et al. in una popolazione di 21 soggetti con DOA (Zucconi et al. 1995). Una descrizione più accurata della semeiologia dei DOA è stata quella proposta da Derry et al. nel 2009. L'autore, analizzando 57 episodi di DOA, ha classificato gli episodi in tre pattern comportamentali. Il primo, "arousal behaviors" era caratterizzato dall'apertura degli occhi, sollevamento del capo e sguardo fisso; si potevano associare grattamento, sbadigli o lamenti; il secondo, "non agitated motor behavior" includeva azioni quali sedersi, manipolare oggetti o presentare comportamenti di ricerca. Il terzo, "distressed emotional behavior" era caratterizzato da atteggiamenti, espressioni ed eloquio tipici delle situazioni di intensa paura. Si associavano comportamenti di fuga, di ricerca frenetica o urla. Tali comportamenti ricorrevano in varie combinazioni e sequenze, con un' apparente gerarchia (Derry et al. 2009).

## *1.8 Trattamento*

### *Terapia non farmacologica*

Prima di iniziare una terapia farmacologica per i DOA vanno presi in considerazione vari fattori. In particolare, la frequenza, la cronicità degli episodi, i comportamenti potenzialmente pericolosi, le conseguenze diurne del disturbo.

Quando gli episodi sono relativamente rari e non si associano a comportamenti pericolosi, il trattamento farmacologico non è necessario (Mahowald and Schenck 1996).

Rassicurare il paziente o i genitori riguardo la natura benigna del disturbo può essere sufficiente. È importante istruire il paziente riguardo la necessità di attenersi alle regole di igiene del sonno, evitando potenziali fattori favorenti o precipitanti, come la deprivazione di sonno, l'utilizzo di alcolici, e le situazioni stressanti. È inoltre fondamentale prendere precauzioni per rendere sicuro l'ambiente in cui i pazienti dormono. A tal proposito, tra le strategie più efficaci ritroviamo:

1. rimuovere gli ostacoli in camera da letto
2. proteggere le finestre
3. dormire al piano terra/prevedere barriere sulle scale qualora il paziente non dorma al piano terra
4. installare allarmi o serrature alle porte esterne
5. coprire le finestre con tende che non facciano filtrare la luce
6. utilizzare una luce notturna
7. rimuovere tutti gli oggetti taglienti o altamente pericolosi (Zadra and Pilon 2011).

Qualora i DOA siano associati a disturbi del sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive in sonno, il trattamento consiste nella cura del disturbo all'origine dei DOA (Guilleminault et al. 2005).

Un'altra tipologia di trattamento non farmacologico, proposta soprattutto per i bambini, consiste nell'adozione di risvegli programmati prima dell'orario in cui solitamente si verificano gli eventi parasonnici. Tale procedura dev'essere ripetuta ogni notte per un mese. Il rischio è che i bambini possano sviluppare una insonnia secondaria a tali risvegli programmati (Lask 1988, 1993).

La psicoterapia può essere un'utile strategia nel trattamento dei DOA (Kales et al. 1982).

L'ipnosi è il trattamento che più ha ricevuto attenzione e che si è rivelato efficace sia nei bambini che negli adulti (Clement 1970; Eliseo 1975; Reid and Gutnik 1980; Koe 1989; Hurwitz et al. 1991; Kohen et al. 1992).

La terapia cognitivo-comportamentale o la mindfulness possono risultare efficaci nel migliorare la qualità del sonno nei pazienti in cui è frequente l'associazione tra gli episodi, lo stress o l'ansia (Winbush et al. 2007; Hofmann et al. 2012; Black et al. 2015; Drakatos et al. 2019).

### *Terapia farmacologica*

La terapia farmacologica comprende l'utilizzo di benzodiazepine (in particolare basse dosi di Clonazepam o Diazepam) o antidepressivi (Fisher et al. 1973; Reid 1975; Cameron and Thyer 1985; Cooper 1987; Schenck and Mahowald 1996; Remulla and Guilleminault 2004; Drakatos et al. 2019). In uno studio retrospettivo su 241 pazienti con DOA trattati con benzodiazepine la percentuale di successo terapeutico riportata era dell'80% (Drakatos et al. 2019). Nei bambini con ST il 5-Idrossi-Triptofano è stato utilizzato con efficacia (Bruni et al. 2004). Alcuni report hanno sottolineato che la melatonina può essere efficace nei bambini con DOA mentre recenti studi evidenziano la sua efficacia anche negli adulti (Jan et al. 2004; Drakatos et al. 2019).

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Il primo obiettivo dello studio è quello di valutare le caratteristiche cliniche dei DOA negli adulti. I dati epidemiologici riportano, infatti, che circa 6 adulti su 10 abbia presentato un DOA almeno una volta nella vita (Bjorvatn et al. 2010). Inoltre, nonostante i pochi studi a riguardo (Bušková et al. 2015; Bargiotas et al. 2017), sembra che, negli adulti, tali disturbi possano essere caratterizzati da comportamenti violenti, pericolosi per sé o per il compagno di letto o possano associarsi a conseguenze diurne come l'eccessiva sonnolenza diurna (Schenck et al. 1989; Broughton et al. 1994; Guilleminault et al. 1995; Bušková et al. 2015; Bargiotas et al. 2017).

Il secondo obiettivo dello studio è quello di caratterizzare la semeiologia dei DOA in età adulta. Anche tale obiettivo nasce dalla constatazione che sono pochi gli studi VPSG che abbiano permesso di definire con accuratezza la semeiologia degli episodi dei DOA (Kavey et al. 1990; Blatt et al. 1991; Zucconi et al. 1995; Derry et al. 2009).

Spesso la descrizione degli eventi si basa soltanto sulla storia clinica poiché non è facile registrare gli episodi con la VPSG (Guilleminault et al. 2005; Derry et al. 2009; Terzaghi and Manni 2015). Inoltre, benché la maggiore casistica di eventi analizzati (57 episodi, in 23 pazienti) abbia premesso di descrivere i comportamenti durante gli episodi (Derry et al. 2009), l'aspetto motorio degli eventi rimane ancora non ben definito.

Un altro obiettivo dello studio è quello di confrontare gli episodi minori dei DOA (i SAMs) con gli episodi minori della SHE (gli Arousal Parossistici o AP) al fine di evidenziare possibili differenze semeiologiche e VPSG che facilitino la diagnosi fra i due disturbi.

Infatti, benché in letteratura esistano studi che abbiano già messo a confronto gli episodi maggiori dei DOA e della SHE (Derry et al. 2009) non è così per gli episodi minori.

Infine, l'ultimo obiettivo dello studio è quello di analizzare lo stadio d'esordio e il periodo di insorgenza durante la notte degli episodi maggiori e minori dei DOA e

della SHE al fine di testarne il valore diagnostico. La necessità di raggiungere tale obiettivo è legata al fatto che la SHE ha una prognosi e necessita di una terapia del tutto differente dai DOA.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale in data 20/12/17 (n°17176). Il consenso informato dei pazienti e dei controlli è stato acquisito secondo la Dichiarazione di Helsinki.

### **3. CARATTERIZZAZIONE CLINICA DEI DOA NELL'ADULTO**

### *3.1 Obiettivo*

Descrivere le caratteristiche cliniche di una popolazione adulta di pazienti con DOA con particolare attenzione alle caratteristiche semeiologiche degli episodi, ai fattori favorenti e precipitanti e al decorso del disturbo nel tempo.

### *3.2 Metodi*

Ho analizzato il database elettronico di 1600 pazienti di età maggiore di 15 anni che, dal 1995 al 2016, avevano eseguito una VPSG presso il nostro centro a causa del riferito clinico di comportamenti motori complessi in sonno. Ho identificato tutti i pazienti che avevano presentato almeno un episodio di DOA in accordo con i criteri dell'ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine 2014), escludendo quei pazienti di cui non era possibile reperire una storia clinica, familiare o medica completa.

Tutti i pazienti sono stati richiamati e sottoposti ad intervista telefonica (con eventuali testimoni degli eventi), con particolare attenzione alla descrizione degli episodi di DOA. Ai pazienti è stato chiesto di riferire quale fosse la frequenza degli episodi nei differenti periodi della vita (5-15 anni; 15-25 anni; 25-35 anni; 35-50 anni). Per ogni periodo della vita i pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi: il primo gruppo, che presentava un'elevata frequenza di episodi (>1 episodio/settimana) ed il secondo gruppo che presentava una bassa frequenza di episodi (<1 episodio/settimana). Per ogni periodo della vita è stato chiesto se fossero presenti eventuali eventi stressanti.

### *3.3 Analisi statistica*

Le variabili continue sono riportate come media  $\pm$  deviazione standard e le variabili categoriali come frequenza assoluta e relativa (%).

### *3.4 Risultati*

Ho arruolato 45 pazienti con DOA (25 maschi), la cui età media era di  $33 \pm 17$  anni (range: 15-76) al momento della VPSG. L'esordio del disturbo era intorno ai  $13 \pm 11$  anni (range: 5-58), senza differenze tra i due sessi.

Sulla base dell'età d'esordio è stato possibile distinguere pazienti con esordio in età adulta e pazienti con esordio in età infantile. 40 pazienti (89%) presentavano un esordio in età infantile. In tale gruppo la durata media di malattia era di  $21 \pm 14$  anni (range: 1-64) e l'età media, durante la prima VPSG, era di  $31 \pm 16$  anni (range: 13-74 anni).

I restanti 5 pazienti con esordio in età adulta (11%), riferivano che il disturbo era esordito in media intorno ai  $36 \pm 15$  anni (range 19-58); nessuno dopo i 65 anni. Durante la prima osservazione tali pazienti avevano una età media di  $40 \pm 14$  anni (range: 24-76), con una durata media di malattia intorno ai  $10 \pm 11$  anni (range: 2-20). Non vi erano differenze per quanto riguarda la frequenza di episodi fra i due gruppi.

#### *Anamnesi familiare e patologica*

20 pazienti (44%) riferivano di avere uno o più di un parente di primo, secondo o terzo grado affetto da DOA. Nei parenti, il disturbo era descritto come sporadico, ad esordio in età infantile e persistente in età adulta solo in due casi. 6 pazienti avevano un'anamnesi familiare positiva per ST (13%), 10 per SW (22%) e 4 per CA (8%). Un solo paziente aveva una anamnesi familiare positiva per epilessia. Tutti i pazienti avevano avuto un regolare sviluppo psicomotorio. 2 pazienti avevano presentato convulsioni infantili; uno era stato sottoposto alla rimozione di un astrocitoma pilocitico del IV ventricolo all'età di 4 anni, dopo l'esordio dei DOA. 12 pazienti (26%) avevano sofferto di un disturbo psichiatrico. 7 pazienti (15%) riferivano altri disturbi del sonno oltre ai DOA. Ulteriori patologie concomitanti sono descritte nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti

<b>Patologie mediche concomitanti</b>	<b>Numero di pazienti (%)</b>
Patologie allergiche	6 (13)
Patologie tiroidee	5 (11)
Gastrite	3 (6)
Ipertensione	3 (6)
Pregressa neoplasia	2 (4)
<b>Patologie neurologiche concomitanti</b>	
Emicrania	4 (8)
Cefalea tensiva	4 (8)
<b>Patologie psichiatriche concomitanti</b>	
Depressione	5 (11)
Ansia	5 (11)
Disturbo Post-traumatico da stress	2 (4)
<b>Patologie del sonno concomitanti</b>	
Insonnia	3 (6)
Bruxismo	2 (4)
Sindrome delle apnee Ostruttive in sonno	2 (4)

*Descrizione degli episodi secondo il riferito dei pazienti e dei testimoni*

Il tipo di attivazione motoria, l'interazione con l'ambiente, l'attività mentale durante gli episodi sono descritte nella Tabella 2.

**Tabella 2.** Caratteristiche degli episodi riportate dai pazienti.

<b>Attività motoria</b>	<b>Numero di pazienti (%)</b>
Sonnambulismo	39 (86)
<i>Lasciare la stanza</i>	15 (33)
<i>Lasciare la casa</i>	6 (13)
Sedersi sul letto	39 (86)
<b>Comportamenti e grado di interazione</b>	
Sonniloquio	44 (97)
Azioni semplici	20 (44)
Comportamenti bizzarri	23 (51)
Comportamenti violenti	24 (53)
Interazione con altre persone	29 (64)
<i>Interazione verbale</i>	17 (33)
<i>Interazione fisica</i>	12 (26)
<b>Attività mentale</b>	
Paura/angoscia	29 (64)
Attività mentale tranquilla	6 (13)
Ricordo episodio	35 (77)

### *Attività motoria*

39 pazienti (86%) riferivano che potevano lasciare il letto e camminare durante un episodio. 15 pazienti (33%) potevano andar via dalla stanza in cui dormivano e 6 (13%) potevano anche uscire fuori di casa. 39 (86%) riferivano inoltre che potevano rimanere a letto seduti, parlare o urlare, guardarsi attorno, accendere o spegnere la luce o prendere degli oggetti. 20 pazienti (44%), secondo il riferito dei compagni di letto, potevano mostrare un'espressione spaventata.

### *Comportamenti e interazione con l'ambiente*

20 pazienti (44%) potevano compiere azioni semplici o comportamenti che mimavano normali azioni della vita quotidiana, come accendere la luce, guardare il cellulare, aprire la porta o guardare fuori dalla finestra, scostare le tende, controllare se la porta era chiusa a chiave, suonare il campanello o bussare alla porta di un vicino, vestirsi, preparare la colazione, sistemare tavola, compiere azioni simili a quelle fatte in ambiente di lavoro, lavare i vestiti, preparare le valigie, truccarsi, scendere o salire le scale, salire sulla bici nel garage. 23 pazienti (51%) hanno riferito inoltre comportamenti più bizzarri, come lanciare oggetti, utilizzare gli oggetti della stanza da letto nella maniera più disparata (es. prendere la lampada accanto al letto, staccarne la spina e buttarla sul pavimento, spostare un guardaroba o il letto, staccare una mensola, lanciare a terra un compact disc, ruotare il comodino, provare a scardinare la porta, andare a cercare una volpe all'interno del guardaroba, prendere a pugni la porta o la serranda), tagliare qualcosa con un coltello o con le forbici (un cavo elettrico o il cuscino), rimuovere le coperte o il cuscino dal letto e buttarlo a terra, arrampicarsi su una scala a chiocciola, saltare dalla finestra, agitare le braccia e sbatterle sul letto o a terra, tirare calci o pugni contro il muro, saltare sul divano, lanciare delle cose (ad es. acqua) vicino alla lampada.

24 pazienti (53%) riferivano comportamenti violenti o pericolosi per sé o per il compagno di letto, come colpire o inciampare su oggetti presenti nella stanza (la porta, il cane, un bicchiere) cadere a terra, cadere dal letto, tentare di buttarsi giù dalla

finestra. In tre casi, gli episodi avevano provocato fratture costali; in uno, la distorsione del ginocchio, in un altro, una ferita al mento che ha richiesto l'applicazione di punti di sutura e, più frequentemente, lesioni minori quali escoriazioni o lividi. Tutti i pazienti, eccetto uno, riferivano inoltre di parlare compiendo discorsi più o meno comprensibili o articolati (anche cantare) o emettere dei lamenti o delle urla. 29 pazienti (64%) riferivano di poter interagire con il compagno di letto o altre persone presenti, esprimendosi con semplici parole o frasi più articolate. L'interazione fisica (spesso violenta e aggressiva) era riportata nel 26% dei soggetti.

### *Conclusione degli episodi*

Il risveglio, dopo gli episodi, era possibile (benché non costante) in almeno il 51% dei pazienti e poteva essere causato da stimoli interni o esterni. Una volta svegli, la maggior parte dei pazienti riferiva di essere confusa e disorientata. 21 pazienti (46%) riferivano, come conseguenza diurna degli episodi, un sonno non ristoratore e astenia diurna.

### *Attività mentale associata agli episodi*

35 pazienti (77%) riportavano che, anche se non sempre, potevano ricordare l'attività mentale alla fine dell'episodio. 29 di questi pazienti (64%) riferivano la presenza di un contenuto mentale angosciante o di paura, alternato in maniera variabile, in 4 casi, ad un contenuto mentale neutro. I contenuti mentali di paura includevano: il timore di essere aggrediti da qualcuno, la paura che il tetto della stanza potesse crollare o di essere investiti da un camion, la presenza di animali (topi, volpi) che infestavano la casa, incendi, muri che cadevano a causa di terremoti o la paura di essere rinchiusi in stanze o scatole da cui non si poteva scappare. A causa di tali contenuti mentali, i pazienti potevano sollevarsi improvvisamente dal letto, saltare dal letto, correre o avere comportamenti di difesa, come scalciare o muovere le braccia. Infine, 6 pazienti (13%) riferivano un contenuto mentale tranquillo, legato a eventi accaduti durante il giorno.

### *Frequenza del disturbo e occorrenza nel corso della vita*

La maggior parte dei pazienti riferiva che gli episodi si verificavano durante la prima parte o durante la parte centrale della notte. Tutti i pazienti riferivano che la frequenza del disturbo e l'intensità era variabile, alternando periodi ad elevata frequenza (episodi giornalieri o settimanali) con periodi liberi di settimane o anni. 4 pazienti hanno riferito di aver avuto un periodo libero da episodi di circa 5 anni.

Al momento della VPSG, 18 pazienti (40%) riportavano episodi ogni notte; 17 pazienti (38%) avevano più di un episodio a settimana; 7 pazienti (15%) avevano meno di un episodio a settimana ma più di uno al mese; 3 pazienti (7%) riferivano di avere meno di un episodio al mese.

La descrizione dettagliata delle frequenze del disturbo nei vari periodi della vita è descritta nella Tabella 3.

**Tabella 3.** Frequenza degli episodi nei vari periodi della vita

<b>Periodo della vita</b>	<b>Numero pazienti (%) con elevata frequenza ≥ 1/settimana (episodi notturni o settimanali)</b>	<b>Numero pazienti (%) con bassa frequenza &lt; 1/settimana (episodi mensili o annuali)</b>
<b>5-15 anni</b>	10 (30)	23 (70)
<b>15-25 anni</b>	17 (51)	16 (49)
<b>25-35 anni</b>	13 (50)	13 (50)
<b>35-50 anni</b>	2 (20)	8 (80)

### *Fattori predisponenti o scatenanti*

2 pazienti (4%) riferivano di aver subito un trauma psicologico prima dell'esordio dei DOA. 36 pazienti (80%) riferivano che la frequenza del disturbo poteva aumentare in relazione ad eventi stressanti o forti emozioni mentre il dormire in luoghi familiari o con la luce accesa poteva ridurre gli episodi.

### *3.5 Discussione*

I dati dello studio evidenziano che i DOA possono rappresentare un disturbo cronico, che esordisce durante l'età infantile/adolescenziale (nel nostro caso intorno ai 13 anni di età) e persiste in età adulta con un diverso grado di intensità. La frequenza degli episodi è inoltre estremamente variabile nel corso della vita. Molto spesso il disturbo presenta un andamento fluttuante, alternando periodi ad elevata frequenza e intensità di episodi a periodi liberi della durata di mesi o anni. Tali fluttuazioni di frequenza possono spiegare il lungo periodo esistente tra l'esordio del disturbo e la sua diagnosi. La frequente associazione degli episodi con lo stress dimostra inoltre che esiste una componente legata all'umore che influenza il disturbo e la frequenza con cui si manifesta.

Mentre alcuni autori negano la presenza di una psicopatologia nei pazienti affetti da DOA, altri riportano un'associazione tra DOA e disturbo d'ansia o dell'umore, o con un profilo di personalità schizoide o paranoide o ancora tra DOA e trauma e profilo di dissociazione (Sours et al. 1963; Kales et al. 1980; Hartman et al. 2001; Guilleminault et al. 2005; Labelle et al. 2013). La nostra casistica evidenzia che il 26% dei pazienti aveva sofferto di un disturbo psichiatrico. Il dato, purtroppo, è solo anamnestico non avendo utilizzato questionari specifici volti ad indagare il profilo di personalità o il tono dell'umore dei pazienti.

La descrizione degli episodi fornita dai pazienti o da eventuali testimoni ha inoltre evidenziato che, negli adulti, gli episodi hanno un'estrema variabilità non solo in termini di frequenza, ma anche in termini di comportamento. La presenza di episodi

caratterizzati da comportamenti pericolosi per il paziente o per il compagno di letto sembra essere un aspetto peculiare del disturbo negli adulti, come evidenziato in studi recenti (Bargiotas et al. 2017), ponendo problemi di inquadramento diagnostico e di terapia.

Comportamenti bizzarri e/o violenti si possono riscontrare, infatti, anche nella SHE, benché la minore frequenza degli episodi nel corso della notte e la mancanza di stereotipie e/o posture toniche o distoniche indirizzi la diagnosi verso i DOA (Tinuper et al. 2007; Derry et al. 2009; Bisulli et al. 2011, 2012; Provini et al. 2011). Inoltre, se durante l'età infantile il disturbo spesso non richiede terapia, i nostri dati evidenziano che, per evitare traumatismi, (tre pazienti, ad esempio, hanno presentato fratture costali in seguito agli episodi), è importante trattare precocemente il disturbo.

Un altro aspetto importante che emerge dal nostro studio riguarda il ricordo degli episodi. L'ICSD-3 considera l'amnesia parziale o totale dell'evento come elemento diagnostico imprescindibile per la diagnosi di DOA (American Academy of Sleep Medicine 2014). I nostri dati evidenziano invece che il 77% dei pazienti, anche se non sempre, poteva ricordare l'attività mentale, alla fine degli eventi. Inoltre, 29 di questi pazienti (64%), riferivano un contenuto mentale angoscioso o di paura. Tali dati, insieme a precedenti report (Schenck et al. 1989; Pillmann 2009; Zadra et al. 2013), dimostrano che, negli adulti, la totale amnesia degli eventi non è una caratteristica costante, al contrario di quanto si verifica nei bambini (Busby et al. 1994).

La descrizione del contenuto mentale associato agli episodi dimostra, inoltre, che, come per l'RBD, anche per i DOA è presente una ricca "dreamlike mentation" che sembra modulare il comportamento motorio durante gli episodi.

Un altro dato che emerge dal nostro studio è che quasi la metà dei pazienti riferiva di avere un sonno non ristoratore e astenia diurna. Tali dati sono in linea con quelli di letteratura che, attraverso l'utilizzo di questionari come la Epworth Sleepiness Scale, hanno evidenziato la presenza di sonnolenza diurna negli adulti con DOA (Oudiette

et al. 2009; Lopez et al. 2018). La sonnolenza non sembra essere correlata alla frequenza degli episodi notturni (Montplaisir et al. 2011), essendo probabilmente dovuta alle alterazioni della struttura del sonno che si riscontrano in questi pazienti (Zucconi et al. 1995).

La presenza di conseguenze diurne come la sonnolenza o il sonno non ristoratore rappresentano dunque un'altra peculiarità del disturbo negli adulti.

### *3.6 Conclusioni*

I risultati del nostro studio documentano che i DOA possono esordire o perdurare in età adulta. La frequenza del disturbo è oscillante, con episodi plurinotturni nei periodi di massima espressione, spesso favoriti dallo stress.

La presenza di episodi pericolosi per sé o per i compagni di letto, la possibilità di ricordare in parte gli episodi, la presenza di sonno non ristoratore e/o conseguenze diurne come l'astenia caratterizzano il disturbo in età adulta.

## **4. CARATTERIZZAZIONE VIDEOPOLISONNOGRAFICA: PATTERN MOTORI SPECIFICI DEI DOA NELL'ADULTO**

## *4.1 Obiettivo*

Descrivere i pattern motori dei DOA nell'adulto e verificare la loro specificità in confronto ad una popolazione di soggetti adulti sani.

## *4.2 Metodi*

Ho analizzato le registrazioni VPSG di 40 pazienti consecutivi con una storia clinica compatibile con DOA secondo i criteri ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine 2014) e che avevano presentato durante la VPSG almeno un episodio attribuibile ad un DOA.

Ho poi confrontato i dati ottenuti con quelli di un gruppo di controllo composto da 14 soggetti sani, di età compresa fra i  $24 \pm 3$  anni (range: 20-30 anni), sottoposti ad uno specifico e dettagliato colloquio per escludere qualsiasi pregresso o attuale disturbo del sonno.

Lo studio di video-polisonnografia è stato effettuato con una registrazione EEG bipolare standard basata sul sistema internazionale 10-20, un canale ECG, l'elettro-oculogramma destro e sinistro, tre canali elettromiografici di cui uno a livello del muscolo miloioideo e due a livello degli arti (muscoli tibiali destro e sinistro oppure deltoidi destro e sinistro) e il respirogramma toraco-addominale.

Le registrazioni VPSG sono state eseguite con un monitoraggio audio-video sincronizzato a circuito chiuso.

Dall'analisi integrata di video e tracciati degli episodi è stato possibile distinguere e descrivere tre differenti e specifiche tipologie di pattern motori di complessità ed intensità crescenti:

1. Movimenti semplici associati all'arousal o Simple Arousal Movements (SAMs) o Pattern I (Figura 1, 2, 3);
2. Movimenti di sollevamento associati all'arousal o Rising arousal Movements (RAMs) o Pattern II (Figura 4);

3. Movimenti complessi associati all'arousal o Complex Arousal Movements (CAMs) o Pattern III (Figura 5);

Gli episodi sono stati poi ulteriormente caratterizzati sulla base di:

- a) esordio: improvviso, lento o di velocità simile a quella dei movimenti di un risveglio fisiologico;
- b) progressione del movimento;
- c) durata, calcolata dall'inizio alla fine dell'attività motoria osservata sul video.

Per ogni episodio, ho inoltre considerato:

- a. la fase di insorgenza degli episodi, individuando eventuali modifiche nel tracciato EEG
- b. posizione corporea all'inizio ed alla fine del movimento
- c. modificazioni autonome cardio-respiratorie.

Infine, ho calcolato le variabili del sonno notturno (percentuale delle varie fasi di sonno; tempo totale di sonno -Total Sleep Time-, TST; efficienza del sonno e latenza REM).

### *4.3 Analisi statistica*

Le variabili continue sono presentate come media  $\pm$  deviazione standard (SD), mentre le variabili categoriali come frequenza assoluta e frequenza relativa (%).

Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per valutare l'associazione tra i differenti pattern ed il comportamento.

L'analisi statistica è stata svolta tramite Stata SE 14.0 (Stata Corp., Tulsa, OK, USA).

### *4.4 Risultati*

La popolazione comprendeva 23 maschi con un'età di  $32 \pm 15$  anni (range:15-73).

I parametri poligrafici non hanno evidenziato alterazioni a carico della macrostruttura del sonno nei pazienti con DOA, anche rispetto alla popolazione di controllo (Tabella 1).

**Tabella 1.** Dati polisonnografici dei pazienti affetti da Disturbo dell’Arousal (DOA) e controlli.

	<b>DOA</b>	<b>Controlli</b>
<b>Tempo totale di sonno (TST), minuti</b>	411 ± 103	370 ± 72
<b>Efficienza del sonno, %</b>	86 ± 11	87 ± 9
<b>Latenza REM, minuti</b>	102 ± 56	101 ± 40
<b>Fase N1, %</b>	8 ± 6	9 ± 5
<b>Fase N2, %</b>	45 ± 10	46 ± 8
<b>Fase N3, %</b>	25 ± 10	28 ± 8
<b>Fase REM, %</b>	22 ± 7	17 ± 6

## *Episodi*

Sono state analizzate 93 VPSG. 10 pazienti hanno effettuato una sola VPSG; i restanti, da due a quattro; un solo paziente ha eseguito 5 VPSG. Complessivamente ho identificato 300 episodi di DOA, in media  $4 \pm 3$  eventi a notte (range: 1-14).

219 episodi (73%) si sono manifestati nel primo terzo della notte; 241 episodi (80%) hanno avuto origine dalla fase 3 di sonno NREM.

Gli episodi avevano una durata di  $33 \pm 35$  secondi (range: 2-275 secondi).

La maggior parte degli episodi (218 episodi, 73%) si sono manifestati spontaneamente; 77 episodi (25%) erano invece preceduti da un rumore (27 episodi), da una inspirazione profonda (5 episodi), da un russamento particolarmente intenso (28 episodi) o da un movimento degli arti (17 episodi).

L'esordio era brusco nella maggior parte degli eventi (183 episodi, 61%) o presentava una velocità simile a quella dei movimenti in veglia (89 episodi, 30%); più raramente era lento (28 episodi, 9%).

## *Pattern motori*

Abbiamo identificato tre tipologie di pattern motori differenti.

### *Pattern I: Movimenti semplici associati all'arousal o Simple Arousal Movements (SAMs).*

Tale pattern è il pattern motorio più semplice e frequente (riscontrato in 248 episodi, 83%) e comprende a sua volta tre tipologie:

A. flessione/estensione del capo (46 episodi, 18%) (Figura 1);

B. flessione/estensione del capo associata ad un movimento di un arto (118 episodi, 48%) (Figura 2);

C. flessione/estensione del capo associata a flessione/estensione del tronco (84 episodi, 34%) (Figura 3).

**Figura 1.** Sequenza fotografica di un SAM, pattern IA: flessione del capo.



**Figura 2.** Sequenza fotografica di un SAM, pattern IB: flessione del capo e movimento di un arto.



**Figura 3.** Sequenza fotografica di un SAM, pattern IC: flessione del capo e parziale flessione del tronco.



La durata media dei SAMs era di  $26 \pm 26$  secondi (range: 2-275) e per la maggior parte avevano un esordio dalla fase 3 di sonno NREM (207 episodi, 83%) e, solo in minima parte, dalla fase 2 di sonno NREM (41 episodi, 17%).

In 248 episodi i SAMs hanno coinciso con l'intero episodio, mentre in 23 episodi sono poi evoluti in RAMs ed in 14 in CAMs (Figura 6).

L'esordio era improvviso in 152 episodi (61%) o aveva una velocità intermedia (73 episodi, 30%), mentre più raramente era lento (23 episodi, 9%). La progressione del movimento non sempre seguiva la velocità di esordio, come si evince dalla Tabella 2.

I pazienti durante gli eventi frequentemente aprivano gli occhi (177 episodi, 71%), esploravano l'ambiente circostante (71%) o portavano le mani al capo (51%). In 69 episodi (28%) il movimento era accompagnato da vocalizzazioni comprensibili (24 episodi, 35%) o incomprensibili (45 episodi, 65%).

Nella Tabella 3 sono riportate le frequenze dei diversi comportamenti durante i SAMs.

#### *Pattern II: Movimenti di sollevamento associati all'Arousal o Rising Arousal Movements (RAMs).*

Sono stati registrati 34 RAMS (11%). In 11 casi non erano preceduti o seguiti da altri episodi (Figura 6). In 23 casi erano preceduti da SAMs (figura 6).

La durata media degli episodi era di  $51 \pm 41$  secondi (range: 10-199 secondi).

Anche per questo pattern l'esordio era principalmente improvviso (20 episodi, 59%).

Una velocità intermedia è stata riscontrata in 10 episodi (29%) e lenta in 4 episodi (12%). Anche per i RAMs la velocità di progressione del movimento non seguiva quella di esordio, come riportato in Tabella 2.

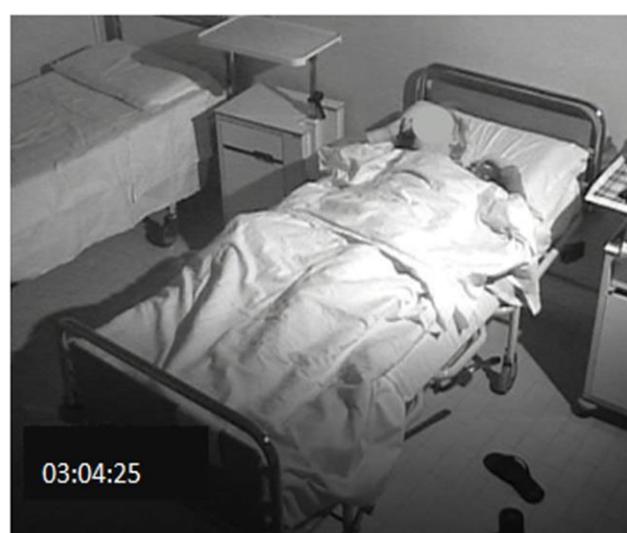
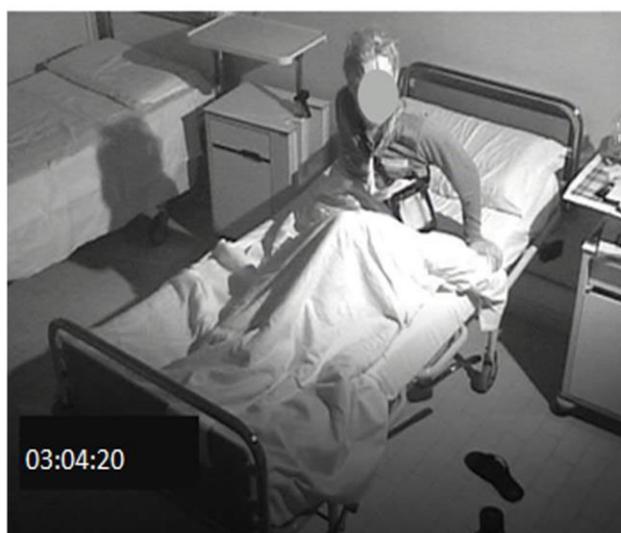
L'esordio avveniva principalmente dalla fase 3 di sonno NREM (32 episodi, 94%).

Durante tali episodi l'apertura degli occhi era frequente (33 episodi, 97%). I pazienti potevano esplorare l'ambiente circostante (53%) o portare le mani al capo (51%). Il

movimento era accompagnato da vocalizzazioni in 16 episodi (47%), comprensibili in 8 episodi (50%) ed incomprensibili negli altri 8 (50%).

Nella Tabella 3 sono riportate in dettaglio le differenti tipologie di comportamento messe in atto dai pazienti durante i RAMs.

**Figura 4.** Sequenza fotografica di un RAM, pattern II: il paziente solleva il tronco e si mette a sedere sul letto.



*Pattern III: Movimenti complessi associati all'arousal o Complex Arousal Movements (CAMs).*

Sono stati osservati 18 CAMs (6%) la cui durata media era  $95 \pm 50$  secondi (range: 20-180 secondi).

Tale pattern era quello con il maggior grado di complessità, il cosiddetto SW, durante il quale il paziente si alzava dal letto iniziando a camminare nella stanza o anche fuori da essa (Figura 5).

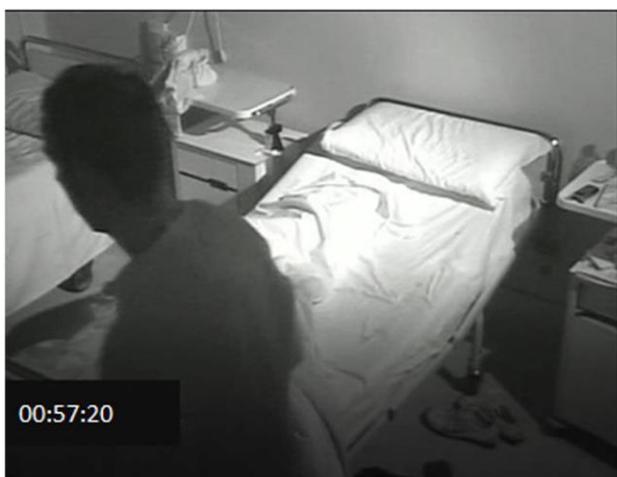
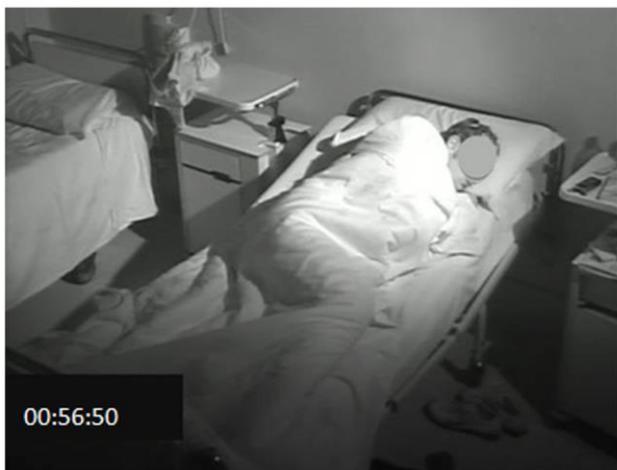
Nella maggior parte dei casi (14 episodi) i CAMs erano preceduti da SAMs che evolvevano in RAMs. In 4 episodi erano preceduti soltanto da RAMs (Figura 6).

L'esordio era principalmente improvviso (11 episodi, 61%), aveva velocità intermedia in 6 episodi (33%) e, in un solo episodio (6%), era lento (Tabella 2).

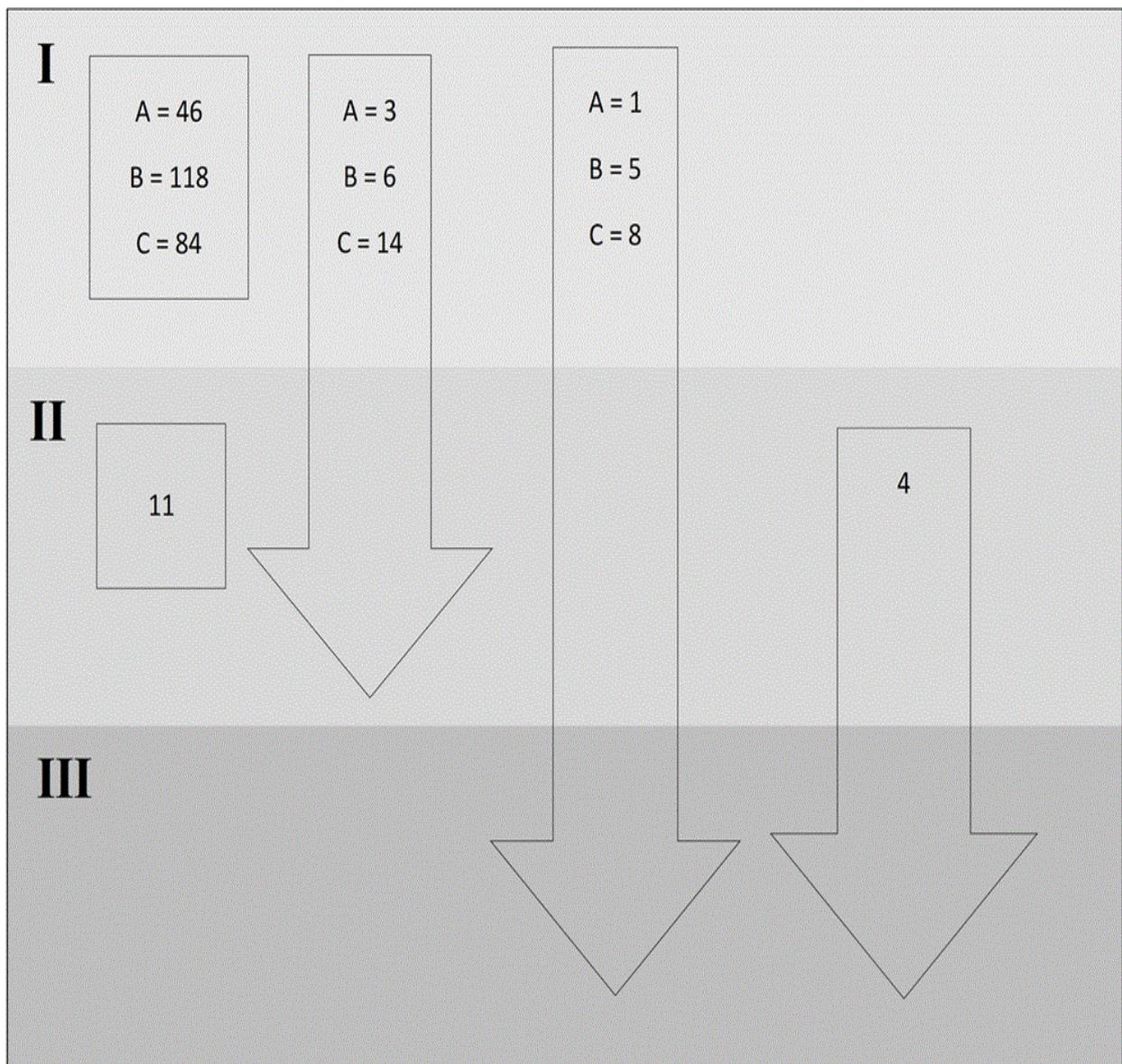
Anche per i CAMs l'esordio avveniva principalmente dalla fase 3 di sonno NREM (17 episodi, 94%); in un solo episodio (6%) dalla fase 2.

In tutti gli episodi era presente l'apertura degli occhi e, accanto ad atteggiamenti di esplorazione dell'ambiente, i pazienti potevano manipolare oggetti (12 episodi, 67%) o parlare (14 episodi, 78%), in maniera comprensibile (9 episodi, 64%) o incomprensibile (5 episodi, 36%). La Tabella 3 descrive le differenti tipologie di comportamento messe in atto dai pazienti durante i CAMs.

**Figura 5.** Sequenza fotografica di un pattern III, CAM: il paziente si alza dal letto, inizia a deambulare e poi ritorna a dormire.



**Figura 6.** Rappresentazione schematica della distribuzione degli episodi registrati in relazione ai differenti pattern motori e alla progressione del movimento. Gli episodi all'interno dei rettangoli sono gli episodi che non progrediscono in altri pattern. Gli episodi all'interno delle frecce rappresentano gli episodi che iniziano con un pattern semplice e progrediscono in un pattern più complesso. I: Pattern I: Movimenti semplici associati all'arousal o Simple Arousal Movements (SAMs). II: Pattern II: Movimenti di sollevamento associati all'arousal o Rising Arousal Movements (RAMs). III: Pattern III: Movimenti complessi associati all'arousal o Complex Arousal Movements (CAMs).



**Tabella 2.** Velocità di progressione dei Simple Arousal Movements (SAMs), Rising Arousal Movements (RAMs) e Complex Arousal Movements (CAMs) in base al differente tipo di esordio.

<b>Velocità</b>	<b>SAMs, n (%)</b>	<b>RAMs, n (%)</b>	<b>CAMs, n (%)</b>
<b>Esordio improvviso</b>	<b>152</b>	<b>20</b>	<b>11</b>
Riduzione	107 (70)	10 (50)	4 (36)
Riduzione-aumento	18 (12)	4 (20)	1 (9)
Costante	16 (11)	0	0
Aumento-riduzione	9 (6)	6 (30)	6 (55)
Aumento	2 (1)	0	0
<b>Esordio intermedio</b>	<b>73</b>	<b>10</b>	<b>6</b>
Costante	32 (44)	5(50)	0
Riduzione	16 (22)	1 (12)	0
Aumento-riduzione	10 (14)	4 (40)	0
Riduzione-aumento	9 (12)	0	4 (67)
Crescente	6 (8)	0	2 (33)
<b>Esordio lento</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
Aumento	10 (44)	2 (50)	0
Aumento-riduzione	6 (26)	2 (50)	1(100)
Costante	4 (17)	0	0
Riduzione	3 (13)	0	0
Riduzione-aumento	0	0	0

**Tabella 3.** Tipologie di comportamento riscontrate durante i Simple Arousal Movements (SAMs), Rising Arousal Movements (RAMs) e Complex Arousal Movements (CAMs).

<b>Comportamento</b>	<b>SAMs numero episodi (%)</b>	<b>RAMs numero episodi (%)</b>	<b>CAMs numero episodi (%)</b>
Occhi aperti	177 (71)	33 (97)	18 (100)
Esplorare l'ambiente con lo sguardo	132 (53)	28 (82)	17 (94)
Portare le mani al capo	126 (51)	23 (68)	10 (56)
Grattamento	94 (38)	16 (47)	7 (39)
Puntellarsi sui gomiti	73 (29)	18 (53)	9 (50)
Vocalizzazione	69 (28)	16 (47)	14 (78)
Sistemare le coperte o i vestiti	59 (24)	13 (38)	9 (50)
Inspirare profondamente	49 (20)	3 (9)	3 (17)
Manipolare oggetti	47 (19)	20 (59)	12 (67)
Stiracchiarsi	29 (12)	5 (15)	1 (6)
Deglutire	16 (6)	0	0
Schioccare le labbra	14 (6)	0	1 (6)
Oscillazione pelvi e corpo	11 (4)	0	0
Masticare	10 (4)	1 (3)	1 (6)
Tossire	5 (2)	0	1 (6)
Sbadigliare	2 (1)	0	0

### *Confronto con il gruppo di controllo*

Non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda i parametri poligrafici dei pazienti con DOA e dei soggetti di controllo, come si evince dalla Tabella 1.

Nessuno dei movimenti osservati presentava un pattern motorio sovrapponibile a quello dei pazienti con DOA. Sono stati osservati esclusivamente 8 movimenti di flessione/estensione del capo in 4 soggetti, inseriti, tuttavia, in un cambiamento di posizione corporea. In un solo caso si osservava l'apertura degli occhi.

### *4.5 Discussione*

Il nostro studio ha descritto in maniera dettagliata la semeiologia dei DOA nell'adulto identificando tre specifici pattern motori durante gli episodi. Tali pattern non sono stati identificati nel gruppo di controllo e presentano una complessità ed una intensità crescente (Figura 6).

In passato la semeiologia dei DOA era stata descritta su casistiche minori e in pochi studi (Kavey et al. 1990; Blatt et al. 1991; Zucconi et al. 1995; Derry et al. 2009; Mwenge et al. 2013). Inoltre, se in passato la descrizione dei DOA è stata incentrata principalmente sull'individuazione di comportamenti (Derry et al. 2009), per la prima volta abbiamo descritto dei pattern prettamente motori. L'importanza di aver individuato dei pattern motori semplici nei DOA è legata al fatto che la loro documentazione alla VPSG può facilitare la diagnosi del disturbo soprattutto in quei casi in cui, in presenza di una storia clinica suggestiva per DOA, la VPSG non documenta eventi motori maggiori.

Il pattern più comune, ricorrente in tutti i pazienti e individuato nel 93% delle VPSG, è rappresentato dai SAMs. Tale pattern è il più breve e il più semplice e spesso rappresenta l'inizio di eventi più complessi. Tutti i pattern hanno spesso un esordio brusco e i movimenti dopo l'esordio sono caratterizzati da arresti motori, come se il

paziente si bloccasse di colpo durante l'evento e poi riprendesse a muoversi normalmente. A differenza di altri studi (Crisp et al. 1990; Derry et al. 2009; Terzaghi et al. 2009), abbiamo osservato una chiara e distinta conclusione degli episodi nella maggior parte degli eventi registrati. Tale discrepanza potrebbe essere legata al fatto che all'interno degli episodi dei DOA abbiamo incluso anche i SAMs che rappresentano eventi di minore complessità motoria e di minore durata.

Tali eventi rappresentano probabilmente la manifestazione motoria di un meccanismo fisiopatologico sempre attivo (instabilità del sonno ad onde lente, alterazione del CAP) (Zucconi et al. 1995), che, in relazione a determinate circostanze, può diventare più intenso e determinare la comparsa di eventi motori più complessi come i RAMs o i CAMs. Il perché tale meccanismo possa persistere anche in età adulta rimane sconosciuto ed è probabilmente legato a meccanismi genetici o alla storia naturale della patologia (Hublin and Kaprio 2003; Licitis et al. 2011).

La differente complessità e durata dei pattern motori riflette dunque, a nostro avviso, differenti gradi di alterazione del meccanismo dell'arousal (Zucconi et al. 1995; Derry et al. 2009). La presenza di tali alterazioni rappresenta un "cancello" attraverso cui si manifestano differenti tipi di movimento (Tassinari et al. 2005; Parrino et al. 2006). I SAMs rappresenterebbero dunque i pattern motori più semplici all'interno di un network motorio organizzato in maniera gerarchica in cui gli episodi di sonnambulismo rappresentano invece gli eventi motori più complessi (Lydic 1989; Hikosaka 1998; Marder and Bucher 2001).

Tali eventi, in accordo con la teoria di Revonsuo, potrebbero rappresentare una risposta ad una potenziale minaccia vissuta durante i sogni (Revonsuo 2000). I pattern di tipo IA rappresenterebbero dunque quella risposta motoria (sollevamento del capo) legata al riconoscimento della minaccia (apertura occhi e osservazione). I pattern più complessi rappresenterebbero invece una risposta di evitamento della minaccia tramite la fuga (movimento arti, sollevamento tronco, deambulazione). Altri comportamenti quali il grattarsi, il deglutire, lo schioccare la bocca o il masticare

rappresenterebbero comportamenti stereotipati e innati associati all'arousal e mediati da un "generatore centrale di movimento" o "central pattern generator" situato a livello sottocorticale e non controllato dalla neocorteccia durante il sonno (Tassinari et al. 2003, 2005).

La differente complessità e durata degli eventi potrebbe quindi essere legata ad un coinvolgimento progressivo di differenti strutture cerebrali durante gli episodi. Strategie comportamentali passive (freezing) tipiche del pattern IA potrebbero rappresentare il coinvolgimento di aree corticali coinvolte nella risposta primaria alla minaccia e nel controllo della paura. Strategie comportamentali più complesse (combattimento e fuga dette anche "fight and flight"), tipiche dei RAMs o CAMs, potrebbero essere dovute al coinvolgimento di aree cerebrali responsabili di comportamenti di fuga o del controllo autonomico (Mobbs et al. 2009; Löw et al. 2015), come dimostrato dal fatto che, la presenza di cambiamenti del respiro o della frequenza cardiaca, sono spesso associati ai DOA (Schenck et al. 1998; Espa et al. 2000; Sforza et al. 2000; Halász et al. 2004).

#### *4.6 Conclusioni*

Il nostro studio ha permesso di individuare, per la prima volta, dei pattern motori specifici dei DOA negli adulti con complessità ed intensità crescente. Tali pattern si manifestano interindividualmente e intraindividualmente senza stereotipia, con un esordio spesso brusco e con una tipica progressione in "waxing and waning" associata ad arresti motori. L'individuazione e caratterizzazione di tali pattern potrà rivelarsi utile, da un punto di vista diagnostico, nei casi atipici o nei casi in cui la storia clinica del paziente è suggestiva per un DOA, ma la VPSG non permette di confermare tale diagnosi attraverso la registrazione di episodi maggiori.

**5. CARATTERIZZAZIONE VIDEOPOLISONNOGRAFICA: GLI EPISODI MINORI DEI DOA A CONFRONTO CON GLI AROUSAL PAROSSISTICI DELL'EPILESSIA SONNO-CORRELATA CON CRISI IPERMOTORIE (SHE).**

## *5.1 Obiettivo*

Descrivere le caratteristiche dei PA e dei Simple Arousal Movements (SAMs) in una popolazione di pazienti con diagnosi certa di SHE e DOA; identificare possibili elementi semeiologici e caratteristiche videopolisonnografiche che possano essere utili nella diagnosi dei due disturbi.

## *5.2 Metodi*

Il campione comprende 15 pazienti consecutivi affetti da SHE e 30 affetti da DOA che, tra Gennaio 2018 e Maggio 2019, hanno eseguito almeno una registrazione VPSG presso il laboratorio di polisonnografia del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie dell'Università di Bologna.

La diagnosi di SHE è stata definita in accordo con i criteri diagnostici della Consensus Conference del 2014. Tali criteri richiedono la documentazione VPSG di almeno una crisi ipermotoria in associazione ad una chiara scarica epilettiforme o alla presenza di anomalie intercritiche (Tinuper et al. 2016).

La diagnosi di DOA è stata definita in accordo ai criteri clinici riportati nella Terza Edizione della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-3) e alla documentazione VPSG di almeno un episodio di ST o SW (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Lo studio ha inoltre coinvolto 15 soggetti sani che sono stati sottoposti ad una VPSG e ad una intervista clinica volta ad escludere la presenza di rilevanti patologie mediche o di disturbi del sonno.

La VPSG comprendeva una registrazione EEG bipolare standard basata sul sistema internazionale 10-20, un canale ECG, l'elettro-oculogramma destro e sinistro, tre canali elettromiografici di cui uno a livello del muscolo miloioideo e due a livello degli arti (muscoli tibiali destro e sinistro oppure deltoidi destro e sinistro) e il respirogramma toraco-addominale.

Le VPSG sono state analizzate da 2 neurologi con esperienza in disturbi del sonno ed epilessia che hanno identificato tutti i movimenti durante il sonno.

I movimenti sono stati classificati in 3 gruppi: 1) movimenti fisiologici: cambiamenti di posizione, movimenti di aggiustamento, grattamento, stiracchiamento, sistemazione delle coperte o dei vestiti; 2) movimenti codificati dall'ICSD-3: movimenti degli arti (LMs); movimenti periodici degli arti (PLMs); attivazione alternata dei muscoli delle gambe (ALMA); hypnic jerks; attività masticatoria muscolare ritmica (RMMA); tremore ipnagogico dei piedi; movimenti ritmici; 3) movimenti non codificati nell'ICSD-3 ma descritti in letteratura: mioclono del collo, automatismi oroalimentari (Frauscher et al. 2010; Giuliano et al. 2017).

In ogni paziente con SHE i PA sono stati identificati come pattern motori stereotipi, di durata < 20 sec., di semeiologia identica a quella dell'inizio delle crisi maggiori registrate durante la VPSG (Provini et al. 1999).

In ogni paziente con DOA gli episodi minori sono stati identificati come SAMs in accordo con la classificazione proposta nel capitolo precedente. Nello specifico: movimenti di flesso/estensione del capo (SAMs con pattern IA); movimenti di flesso/estensione del capo associati al movimento di un arto (SAMs con pattern IB); movimenti di flesso/estensione del capo associati a parziale flessione/estensione del tronco (SAMs con pattern IC).

Per ogni PA e SAMs sono state identificate: fase di sonno; durata (l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio e la fine del movimento visibile sulla registrazione video); segmenti corporei interessati all'esordio: focale (interessamento di una singola regione del corpo); segmentale (coinvolgimento di due regioni corporee contigue); multifocale (interessamento di due regioni non contigue); generalizzato (coinvolgimento di tre o più regioni non contigue o di tutto il corpo). Per ogni episodio è stato valutato l'interessamento uni o bilaterale; modalità di progressione del movimento; comportamenti.

Anche nelle registrazioni VPSG dei soggetti sani sono stati ricercati e descritti eventuali episodi a semeiologia motoria complessa di durata inferiore ai 20 sec.

### *5.3 Analisi Statistica*

Le variabili continue sono presentate come mediana e range interquartile (IQR), e le variabili categoriali come frequenza assoluta e frequenza relativa (%).

Il test di Kruskal-Wallis è stato utilizzato per valutare le differenze tra i gruppi (SHE, DOA, controlli) in termini di parametri poligrafici, numero di movimenti in sonno, numero di episodi e durata degli stessi.

Il test esatto di Fisher è stato utilizzato per valutare le differenze fra gruppi (SHE e DOA) in relazione ai differenti pattern motori, in relazione allo stadio d'esordio, distribuzione topografica all'inizio degli eventi, comportamenti, progressione del movimento. I valori della p erano basati su test a due code. L'analisi statistica è stata svolta tramite Stata SE 14.2 (Stata Corp., Tulsa, OK, USA).

### *5.4 Risultati*

#### *SHE*

Il campione includeva 8 maschi (età mediana: 41 anni; IQR:5-56). La mediana dell'età di esordio del disturbo era di 14 anni (IQR: 9-21). La Risonanza Magnetica Nucleare Cerebrale era anormale in 4 pazienti, di cui 3 presentavano una displasia corticale frontale e uno una malformazione vascolare frontale. I dati clinici sono riportati nella Tabella 1.

Tutti i pazienti, eccetto uno, erano in terapia antiepilettica al momento della VPSG. 5 assumevano Carbamazepina in monoterapia (200-800 mg die). 5 assumevano Carbamazepina (400-800 mg die) in associazione in tre casi a Topiramato (100-200 mg die), in un altro a Lamotrigina (100 mg die) e in un altro a Lacosamide (100 mg die). 3 pazienti assumevano Oxcarbazepina (600-1200 mg die) di cui uno in associazione ad Acido Valproico (1000 mg die), uno in associazione ad Acido Valproico (500 mg die) e Lacosamide (100 mg die) e un altro in associazione a

Topiramato (150 mg die) e Lamotrigina (50 mg die). Un paziente assumeva Lacosamide (100 mg die) in monoterapia.

I parametri poligrafici hanno evidenziato una riduzione dell'efficienza del sonno e una riduzione significativa della percentuale della fase 3 di sonno NREM (Tabella 2). Abbiamo registrato un totale di 3127 movimenti sonno-correlati (mediana per notte: 174; IQR: 107-310) di cui 1943 (62%) erano movimenti codificati nell'ICSD-3. Gli LMs erano i movimenti di più frequente riscontro. Il numero dei movimenti, fisiologici e non, era significativamente maggiore rispetto ai controlli (Tabella 3).

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE) e Disturbo dell’Arousal (DOA).

	<b>SHE</b> Numero pazienti (%)	<b>DOA</b> Numero pazienti (%)
<b>Storia familiare</b>		
<i>Epilessia</i>	<b>3 (20)</b>	<b>1 (3)</b>
<i>DOA</i>	<b>1 (6)</b>	<b>7 (23)</b>
<b>Disturbi neurologici</b>		
<i>Emicrania</i>	<b>0</b>	<b>3 (10)</b>
<i>Cefalea</i>	<b>0</b>	<b>4 (13)</b>
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
<i>Depressione</i>	<b>2 (13)</b>	<b>2 (6)</b>
<i>Ansia</i>	<b>2 (13)</b>	<b>3 (10)</b>
<i>Disturbo da stress post-traumatico</i>	<b>0</b>	<b>1 (3)</b>
<b>Frequenza episodi</b>		
<i>Notturna</i>	<b>7 (46)</b>	<b>13 (43)</b>
<i>Settimanale</i>	<b>2 (14)</b>	<b>9 (30)</b>
<i>Mensile</i>	<b>5 (34)</b>	<b>7 (24)</b>
<i>Non definita</i>	<b>1 (6)</b>	<b>1 (3)</b>

**Tabella 2.** Dati polisonnografici dei pazienti affetti da Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE), Disturbo dell’Arousal (DOA) e controlli.

	<b>SHE</b> <b>Mediana (IQR)</b>	<b>DOA</b> <b>Mediana (IQR)</b>	<b>Controlli</b> <b>Mediana (IQR)</b>	<b>p</b>
<b>Tempo di sonno totale (min)</b>	333 (287-358)	377 (325-444)	366 (317-403)	0.214
<b>Efficienza sonno (%)</b>	82 (76-86)	90 (77-94)	90 (81-92)	0.069
<b>Latenza REM (min)</b>	86 (66-146)	79 (56-131)	89 (70-135)	0.731
<b>NREM 1 (%)</b>	11 (7-15)	7 (4-11)	6 (4-12)	0.143
<b>NREM 2 (%)</b>	50 (43-57)	45 (41-52)	48 (41-52)	0.259
<b>NREM 3 (%)</b>	13 (6-24)	23 (19-31)	27 (24-30)	0.003*
<b>REM (%)</b>	17 (9-23)	21 (15-25)	17 (12-20)	0.219

**Tabella 3.** Numero per notte e tipo di movimenti sonno-correlati nei pazienti affetti da Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE), Disturbo dell’Arousal (DOA) e controlli.

	<b>SHE Mediana movimenti per notte (IQR)</b>	<b>DOA Mediana movimenti per notte (IQR)</b>	<b>CONTROLLI Mediana movimenti per notte (IQR)</b>	<b>p</b>
<b>Movimenti per notte</b>	174 (107-310)	63 (46-120)	66 (44-85)	<0.001*
<b>Movimenti degli arti (LMs)</b>	66 (23-90)	25 (18-39)	12 (6-27)	<0.001*
<b>Movimenti periodici degli arti (PLMs)</b>	24 (0-79)	0 (0-3)	0 (0-4)	0.033
<b>Movimenti ritmici</b>	8 (1-13)	0 (0-1)	0 (0)	<0.001*
<b>Tremore ipnagogico dei piedi</b>	0 (0)	0 (0-2)	0 (0)	0.433
<b>Attività muscolare alternante delle gambe</b>	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0)	0.539
<b>Hypnic jerk</b>	2 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.026*
<b>Attività masticatoria alternante</b>	0 (0)	0 (0-1)	0 (0)	0.451
<b>Mioclono del collo</b>	4 (2-9)	1 (0-3)	2 (0-3)	0.085
<b>Automatismi oroalimentari</b>	4 (2-11)	2 (0-3)	1 (0-1)	0.021*
<b>Movimenti fisiologici</b> (cambi di posizione, grattamento, stiracchiamento, sistemazione delle coperte o dei vestiti)	51 (43-101)	19 (4-49)	40 (32-50)	0.003*

## *PA*

Abbiamo registrato 121 PA (mediana per notte: 4; IQR: 2-16) di durata mediana di 5 secondi (IQR: 4-8). Soltanto 13 PA presentavano una durata > 10 sec. Il 90% dei PA emergevano dallo stadio 1 e 2 di sonno NREM (Tabella 4). 78 PA (64%) erano caratterizzati da movimenti ipercinetici e 43 (36%) da posture tonico/distoniche.

Il coinvolgimento degli arti all'esordio era caratterizzato principalmente da movimenti generalizzati (71%) spesso con un coinvolgimento bilaterale degli arti inferiori (33%) o di entrambi gli arti inferiori e superiori (24%).

Negli episodi caratterizzati da movimenti ipercinetici era frequente l'interessamento simultaneo degli arti inferiori con movimenti di adduzione o estensione delle gambe (44 episodi, 56%) (Figura 1).

Gli episodi associati a posture tonico/distoniche erano caratterizzati, invece, all'esordio, da movimenti generalizzati che coinvolgevano simultaneamente il capo, il tronco (con una contrazione dei muscoli addominali) e gli arti (con movimenti di adduzione/abduzione) (20 episodi, 46%) (Figura 2).

La progressione del movimento era costante durante gli eventi senza arresti motori.

Durante gli eventi i pazienti potevano aprire gli occhi (42%) o portare le mani al capo (31%). L'espressione era spesso indifferente, ma sono state osservate anche "grimace" faciali (8%) (Tabella 5).

**Figura 1.** Arousal parossistico con movimenti ipercinetici.



**Figura 2.** Arousal parossistico con postura tonico/distonica.



## *DOA*

Il campione comprendeva 19 maschi (età mediana: 26 anni; IQR: 23-43). La mediana dell'età di esordio del disturbo era di 11 anni (IQR: 8-15). Nessun paziente era in terapia al momento della VPSG. I dati clinici sono riportati nella Tabella 1. EEG e Risonanza Magnetica Nucleare Cerebrale erano normali in tutti i soggetti.

I parametri poligrafici non evidenziavano differenze significative rispetto ai controlli (Tabella 2).

Durante la VPSG abbiamo registrato un totale di 2509 movimenti (mediana per notte: 63; IQR: 46-120): più della metà dei movimenti (1413 movimenti, 56%) erano codificati nell'ICSD-3. Il numero degli LMs era significativamente maggiore rispetto ai controlli (Tabella 3).

## *SAMs*

Abbiamo registrato 140 SAMs (mediana per notte: 2; IQR: 46-120), di durata mediana di 12 secondi (IQR: 8-16) principalmente ad esordio dalla fase 3 di sonno NREM (Tabella 4).

I SAMs con pattern di tipo I A erano 31 (22%) e avevano un esordio focale nel 64% degli eventi.

I SAMs con pattern di tipo IB rappresentavano la maggioranza degli episodi (77 episodi, 55%) ed erano caratterizzati, all'esordio, da movimenti multifocali (57%) con flessione del capo ed estensione dell'avambraccio (40%) o della gamba (24%).

Infine, il pattern IC è stato osservato in 32 eventi (23%) ed era caratterizzato da un coinvolgimento generalizzato degli arti all'esordio (75%) con movimenti di flessione/estensione del capo e parziale flessione/estensione del tronco.

Durante gli episodi i pazienti potevano aprire gli occhi (61%), esplorare l'ambiente (40%), portare le mani al capo (37%) o parlare (22%) (Tabella 5).

Dopo l'esordio la velocità del movimento diminuiva in 75 episodi (54%), rimaneva costante in 39 (28%), aumentava in 8 (5%) aumentava e diminuiva in 10 (8%),

diminuiva ed aumentava in 8 (5%). Arresti motori sono stati osservati in 61 episodi (43%).

**Tabella 4.** Caratteristiche dei Paroxysmal Arousal (PA), Simple Arousal Movements (SAMs) ed eventi motori durante i cambi di posizione (ECP) in pazienti affetti da Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE), Disturbi dell’Arousal (DOA) e controlli.

	PA (SHE)	SAMs (DOA)	ECP (CONTROLLI)	p
<b>Numero totale di episodi registrati</b>	121	140	11	< 0.001
<b>Durata mediana, sec (IQR)</b>	5 (4-8)	12 (8-16)	16 (15-27)	< 0.001
<b>Stadio d’esordio, numero (%)</b>				< 0.001
<i>1 NREM</i>	33 (27)	0 (0)	1 (9)	
<i>2 NREM</i>	77 (63)	37 (26)	5 (45)	
<i>3 NREM</i>	9 (8)	103 (74)	3 (27)	
<i>REM</i>	2(2)	0 (0)	1 (9)	
<b>Coinvolgimento arti all’esordio, numero (%)</b>				< 0.001
<i>Focale</i>	0 (0)	20 (14)	2 (18)	
<i>Segmentale</i>	4 (3)	11 (7)	2 (18)	
<i>Multifocale</i>	31 (26)	52 (38)	5 (45)	
<i>Generalizzato</i>	86 (71)	57 (40)	2 (18)	
<b>Episodi con arresto motorio, numero (%)</b>	0 (0)	61 (43)	1 (9)	< 0.001
<b>Progressione del movimento, numero (%)</b>				< 0.001
<i>Diminuzione velocità</i>	0 (0)	75 (54)	1 (9)	
<i>Riduzione velocità</i>	0 (0)	8 (5)	0 (0)	
<i>Aumento-riduzione velocità</i>	0 (0)	10 (8)	0 (0)	
<i>Riduzione-aumento velocità</i>	0 (0)	8 (5)	0 (0)	
<i>Costante</i>	121 (100)	39 (28)	10 (90)	

**Tabella 5.** Comportamenti osservati durante i Paroxysmal Arousal (PA), Simple Arousal Movements (SAMs) ed eventi motori durante i cambi di posizione (ECP) in pazienti affetti da Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE), Disturbi dell’Arousal (DOA) e controlli.

<b>Comportamento</b>	<b>PA (SHE) Numero episodi (%)</b>	<b>SAMs (DOA) Numero episodi (%)</b>	<b>ECP (Controlli) Numero episodi (%)</b>	<b>p</b>
<i>Portare le mani al viso</i>	38 (31)	53 (37)	5 (45)	0.299
<i>Masticare</i>	4 (3)	5 (3)	3 (27)	1.00
<i>Tossire</i>	1 (1)	3 (2)	0 (0)	0.626
<i>Esplorazione dell’ambiente</i>	0 (0)	56 (40)	0 (0)	<0.001
<i>Apertura occhi</i>	52 (42)	86 (61)	2 (18)	<0.001
<i>Grimace</i>	10 (8)	0 (0)	0 (0)	<0.001
<i>Espressione impaurita</i>	1 (1)	17 (12)	0 (0)	<0.001
<i>Espressione indifferente</i>	71 (58)	37 (26)	6 (54)	<0.001
<i>Manipolazione oggetti</i>	0 (0)	8 (5)	0 (0)	0.008
<i>Parlare</i>	3 (3)	32 (22)	0 (0)	<0.001
<i>Deglutire</i>	11 (9)	9 (6)	0 (0)	0.488
<i>Strofinare il naso</i>	8 (6)	19 (13)	0 (0)	0.070
<i>Sbadigliare</i>	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0.214

### *Gruppo di controllo*

Il gruppo era costituito da 8 maschi (mediana di età: 24; IQR: 23-29).

Durante il sonno abbiamo registrato un totale di 972 movimenti (mediana per notte: 66; IQR: 44-85) che erano costituiti soprattutto da movimenti fisiologici (608 movimenti, 61%) (Tabella 3).

Soltanto 11 movimenti in 6 soggetti erano caratterizzati da una flessione del capo e del tronco come i pattern IA e IC (durata mediana: 16 secondi; IQR: 15-17). A differenza dei SAMs tali movimenti non erano isolati, ma apparivano nel contesto di un cambio di posizione (45%) o durante movimenti di aggiustamento (55%). Inoltre, questi 11 episodi esordivano principalmente dallo stadio 1 e 2 NREM (54%).

Ulteriori dettagli sono riportati nella Tabella 4. Non sono state osservate posture tonico/distoniche o movimenti ipercinetici.

### *Confronto fra SHE e DOA*

Il confronto fra gli episodi ha evidenziato che le posture tonico/distoniche e i movimenti ipercinetici erano presenti soltanto nei PA.

Il numero di episodi per notte era maggiore nelle SHE rispetto ai DOA. I PA erano eventi brevi, principalmente ad esordio dalla fase 2 di sonno NREM, caratterizzati da un coinvolgimento generalizzato degli arti all'esordio. L'espressione durante tali eventi era spesso indifferente (58%) e la progressione del movimento era costante, senza arresti motori (Tabella 4).

I SAMs avevano una durata maggiore ed esordivano principalmente dalla fase 3 di sonno NREM. All'esordio il coinvolgimento degli arti era in più della metà dei casi focale o multifocale. L'apertura degli occhi, l'esplorazione dell'ambiente, espressioni di paura, il parlare o la manipolazione degli oggetti erano significativamente più frequenti nei SAMs rispetto ai PA (Tabella 5). Tipicamente la progressione del movimento nei SAMs, dopo l'esordio, non era costante e gli arresti motori erano frequenti.

La qualità del sonno era alterata nei pazienti con SHE che avevano una peggiore efficienza del sonno ed una minore percentuale di sonno ad onde lente (Tabella 2).

L'attività motoria durante il sonno era inoltre nettamente aumentata nei pazienti con SHE che avevano un maggior numero di movimenti per notte.

### *5.5 Discussione*

Il nostro lavoro è il primo lavoro che ha descritto e confrontato gli episodi minori della SHE e dei DOA.

I nostri dati evidenziano che i PA sono episodi di breve durata, principalmente ad esordio dalla fase 1-2 di sonno NREM, caratterizzati da movimenti ipercinetici o posture tonico/distoniche, con un coinvolgimento prevalentemente generalizzato degli arti all'esordio, senza arresti motori durante gli eventi.

In letteratura non esiste un accordo comune sul significato clinico dei PA anche dopo la Consensus tenutasi a Bologna nel 2014 che ha ridefinito le caratteristiche della SHE (Tinuper et al. 2016). Ciò è dovuto, probabilmente, alla difficoltà di classificazione di tali eventi motori e alla difficoltà di differenziarli dai movimenti fisiologici in sonno (Vignatelli et al. 2007).

Nonostante ciò una corretta identificazione dei PA è importante perché consente di definire realmente la frequenza delle crisi dei pazienti e quindi di indirizzare il trattamento farmacologico.

Nel 1986, Peled e Lavie per primi hanno ipotizzato che i PA avessero una origine epilettica in uno studio su 14 pazienti con risvegli parossistici dal sonno e ipersonnolenza (Peled and Lavie 1986). 4 anni più tardi Montagna et al. (Montagna et al. 1990), descrivendo 6 pazienti con frequenti risvegli parossistici dal sonno, hanno ipotizzato una possibile natura epilettica dei PA per la loro elevata frequenza, stereotipia e per i loro pattern motori inusuali. 2 anni più tardi, in uno studio su 3 pazienti che riferivano risvegli parossistici durante il sonno, venne ipotizzato che i PA fossero il frammento iniziale di eventi motori critici più complessi. Episodi

minori e maggiori originavano dunque da una scarica epilettica a partenza dallo stesso focus epilettogeno e la loro differente manifestazione motoria era legata alla differente durata, ampiezza e progressione della scarica stessa (Sforza et al. 1993). Tale ipotesi venne poi confermata dalle registrazioni con elettrodi intracerebrali (Nobili et al. 2005).

Tuttavia, benché la registrazione degli episodi maggiori permetta di definire facilmente la diagnosi di SHE (Tinuper et al. 2016) anche per medici non esperti in epilessia o disturbi del sonno (Vignatelli et al. 2007), non è così per i PA (Tinuper and Bisulli 2017).

Per gli eventi maggiori la documentazione VPSG di movimenti ipercinetici o posture tonico/distoniche è stata da sempre considerata uno dei criteri principali per distinguere la SHE da altre manifestazioni motorie in sonno inclusi i DOA (Zucconi and Ferini-Strambi 2000; Derry et al. 2006, 2009; Tinuper et al. 2007; Bisulli et al. 2012).

Il nostro studio ha permesso di dimostrare che tali criteri valgono anche per gli episodi minori se messi a confronto con gli episodi minori dei DOA.

Tali eventi differiscono inoltre per il differente coinvolgimento degli arti all'esordio che è prevalentemente generalizzato per i PA e focale o multifocale per i SAMs.

L'espressione del volto, durante i PA, è solitamente indifferente e possono essere osservate delle "grimace".

Non tutti i dati di letteratura concordano con i nostri dati. In uno studio su 34 pazienti con risvegli parossistici notturni, in cui i PA sono stati distinti in minimi, minori e maggiori (in relazione al comportamento e alla durata degli eventi), è stato evidenziato che durante i PA si poteva riscontrare una espressione di paura negli episodi maggiori che avevano una durata di 5-30 secondi (Zucconi et al. 1997).

Tali divergenze, rispetto ai nostri dati, possono essere spiegate considerando il minor numero di pazienti da noi arruolati o considerando che la presenza di espressioni di paura sono più tipiche di eventi di maggiore durata rispetto ai PA.

Il nostro studio evidenzia, invece, che la presenza di un'espressione di paura o la presenza di comportamenti complessi come la manipolazione degli oggetti o atteggiamenti di esplorazione dell'ambiente sono tipici dei SAMs.

E' possibile che tali comportamenti siano legati all'attivazione di aree cerebrali come la corteccia frontale anteriore coinvolte nell'organizzazione e nel controllo dei comportamenti finalistici e nelle risposte emozionali (Szczepanski and Knight 2014).

Come riportato per gli episodi maggiori (Provini et al. 1999; Derry et al. 2009) il nostro studio conferma che, un altro elemento importante per differenziare gli episodi minori dei DOA e della SHE, è rappresentato dalla fase d'esordio dal sonno: i PA esordiscono principalmente dalla fase 1 e 2 del sonno NREM mentre i SAMs esordiscono principalmente dalla fase 3.

Anche la durata degli episodi è utile per distinguere i SAMs dai PA. In accordo con i dati recenti di letteratura (Nobili et al. 2005, 2007; Terzaghi et al. 2007) i nostri dati confermano che i PA sono brevi e solitamente di durata inferiore ai 10 secondi. I SAMs invece hanno una maggiore durata probabilmente per la presenza di arresti motori dopo l'esordio che non sono stati osservati nei PA.

Infine, l'analisi dei movimenti sonno-correlati ha evidenziato che l'attività motoria dei pazienti con SHE è nettamente maggiore rispetto ai pazienti con DOA e ai controlli. Tale dato potrebbe essere spiegato considerando l'alterazione del sistema dell'arousal che è stata riscontrata in tali pazienti (Parrino et al. 2006). È stato infatti ipotizzato che le scariche epilettiche intercritiche agiscano come un trigger interno che induce una alterazione del sistema dell'arousal che a sua volta determina un incremento dell'attività motoria in sonno sia di tipo critico che non (Gibbs et al. 2016).

Va comunque sottolineato che, nella nostra popolazione, l'instabilità del sonno possa essere determinata, a sua volta, dall'alta frequenza delle crisi presentata. Inoltre, nel gruppo SHE, il ruolo degli antiepilettici nell'indurre alterazioni del sistema dell'arousal non può essere esclusa. È infatti ben noto che vari farmaci antiepilettici possano influenzare il sonno e gli arousal (Bazil 2003; Legros and Bazil 2003).

L'elevato numero di movimenti in sonno e di episodi critici registrati, l'assunzione di farmaci antiepilettici può anche spiegare perché la percentuale di sonno N3 fosse ridotta nei pazienti con SHE rispetto ai pazienti con DOA e ai controlli.

### *5.6 Conclusioni*

In conclusione, il nostro studio evidenzia che gli episodi minori della SHE e dei DOA presentano caratteristiche semeiologiche e VPSG differenti. L'individuazione di tali caratteristiche è importante da un punto di vista diagnostico soprattutto nei casi in cui la storia clinica è altamente indicativa di un DOA o di una SHE, ma la VPSG non permetta di evidenziare eventi motori maggiori. Le maggiori limitazioni dello studio consistono nelle limitate dimensioni della popolazione studiata. Il punto di forza dello studio è rappresentato dai severi criteri di inclusione impiegati per definire la diagnosi di SHE e DOA.

## **6. CARATTERIZZAZIONE POLIGRAFICA: SHE E DOA A CONFRONTO**

## *6.1 Obiettivo*

Analizzare lo stadio d'esordio e il periodo di insorgenza durante la notte degli episodi maggiori e minori dei DOA e della SHE al fine di testarne il valore diagnostico.

## *6.2 Metodi*

### *Soggetti*

I pazienti sono stati reclutati retrospettivamente dal Centro di Medicina del Sonno dell'Ospedale Niguarda di Milano e dell'Ospedale Bellaria di Bologna. Tutte le VPSG eseguite nel sospetto di un disturbo parossistico del sonno sono state riviste in cieco per selezionare i pazienti < 15 anni attraverso i seguenti criteri:

- presenza di una VPSG con registrazione completa di una notte
- almeno un episodio maggiore o minore registrato
- diagnosi definita di SHE o DOA
- assenza di altri disturbi del sonno

Nello specifico abbiamo incluso soltanto i pazienti con una diagnosi confermata di SHE in accordo con i criteri correnti (Tinuper et al. 2016). I pazienti con DOA sono stati selezionati soltanto se:

- soddisfacevano i criteri diagnostici correnti (American Academy of Sleep Medicine 2014).
- se era presente un consenso diagnostico da parte di tutti i medici che hanno diagnosticato ed eventualmente trattato il disturbo sulla base delle caratteristiche cliniche, videopolisonnografiche e delle eventuali registrazioni casalinghe, del follow-up e della risposta terapeutica.

Pazienti con una comorbidità di epilessia e DOA sono stati esclusi. Inoltre, abbiamo escluso i pazienti epilettici con una storia familiare e personale positiva per parasonnia prima dell'inizio delle crisi.

### *Analisi VPSG*

Lo studio di video-polisonnografia è stato effettuato con una registrazione EEG bipolare standard basata sul sistema internazionale 10-20, un canale ECG, l'elettro-oculogramma destro e sinistro, tre canali elettromiografici di cui uno a livello del muscolo miloioideo e due a livello degli arti (muscoli tibiali destro e sinistro oppure deltoidi destro e sinistro) e il respirogramma toraco-addominale.

Tutte le VPSG sono state riviste da esperti in epilessia e medicina del sonno al fine di definire gli eventi maggiori e minori.

In particolare, sulla base della classificazione proposta nel capitolo 4, abbiamo definito come episodi minori i SAMs e i RAMs e come episodi maggiori i CAMs.

Nei pazienti con SHE gli episodi minori sono stati considerati i “minor motor events” (Oldani et al. 1996; Nobili et al. 2007; Terzaghi et al. 2007) ed i PA (Provini et al. 1999; Nobili et al. 2007; Tinuper et al. 2016) mentre le crisi ipermotorie (Nobili et al. 2007; Tinuper et al. 2016) sono state considerate episodi maggiori.

Per ogni evento maggiore o minore abbiamo analizzato lo stadio e il tempo di occorrenza (prima o seconda parte del periodo di sonno). In particolare, abbiamo calcolato l’“indice di distribuzione degli eventi” basato sulla ricorrenza degli eventi durante la prima o la seconda parte del tempo di sonno ( $[\text{numero di eventi durante la prima parte} - \text{numero di eventi durante la seconda parte del tempo di sonno}] / \text{numero totale di eventi}$ ).

Inoltre, abbiamo indagato la distribuzione del sonno profondo (N3) nel corso della notte calcolando “l’indice di distribuzione N3” definito come il  $[\text{numero di epoche di N3 durante la prima parte del tempo di sonno} - \text{numero di epoche di N3 durante la seconda parte del tempo di sonno}] / \text{numero totale di epoche di N3}$ . L’ “indice di distribuzione N3” è stato calcolato anche in una popolazione di 22 controlli di simile età e sesso.

### *6.3 Analisi statistica*

Inizialmente, l'analisi di gruppo è stata eseguita sui soggetti con DOA e SHE per identificare eventuali predittori dei disturbi. Il test U di Mann-Whitney con correzione per valori identici è stato utilizzato per le variabili continue o discrete fra i due gruppi. Il test chi quadro è stato utilizzato per le variabili categoriche binarie.

Le differenze fra i tre gruppi sono state valutate con il test di Kruskal-Wallis, con una comparazione attraverso il criterio di Turkey. La significatività statistica è stata fissata al 5%.

In seguito, la performance degli specifici predittori (continui o discreti) è stata calcolata attraverso la valutazione dell'area sottesa alla curva ROC (Area under Curve, AUC).

Qualora un cut-off fosse statisticamente rilevante abbiamo riportato la performance, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) e quello negativo (NPV).

Infine, abbiamo esaminato la performance delle combinazioni dei predittori attraverso un classificatore binario basato sulla regressione logistica multivariata ed una validazione crociata a 10 parti. Tutte le analisi sono state eseguite con Matlab 2017a (Statistics and Machine Learning Toolbox).

### *6.4 Risultati*

#### *Soggetti*

Sono stati inclusi nello studio 89 soggetti di cui 38 (43%) erano donne. La loro età era di  $29 \pm 11$  anni (range: 14-66). Due terzi dei pazienti presentavano un DOA ( $59/89 = 66.3\%$ ; 42% donne; età media:  $28 \pm 10$ ) e un terzo era affetto da SHE ( $30/89 = 33.7\%$ ; 47% donne; età media:  $30 \pm 14$ ) (Tabella 1). Il gruppo di controllo era costituito da 22 soggetti paragonabili per età e sesso (15 uomini, età media: 27 anni, range: 19-40).

Al momento della VPSG 51/59 pazienti con DOA e 6/30 pazienti con SHE non erano in terapia (Tabella 2). 11 pazienti con SHE erano farmaco-resistenti. Nessuno dei pazienti con DOA presentava episodi di alimentazione o di sexomnia durante gli episodi. In totale sono stati identificati 394 eventi (range: 1-34 /paziente), di cui 198 (50%) erano eventi maggiori. Tutti i pazienti con SHE avevano almeno un evento maggiore, mentre 24 (40%) pazienti con DOA non avevano eventi maggiori ( $p=5.6 \times 10^{-5}$ ). Non vi erano differenze di età ( $p = 0.81$ ) o sesso ( $p=0.70$ ) tra i gruppi (Tabella 1).

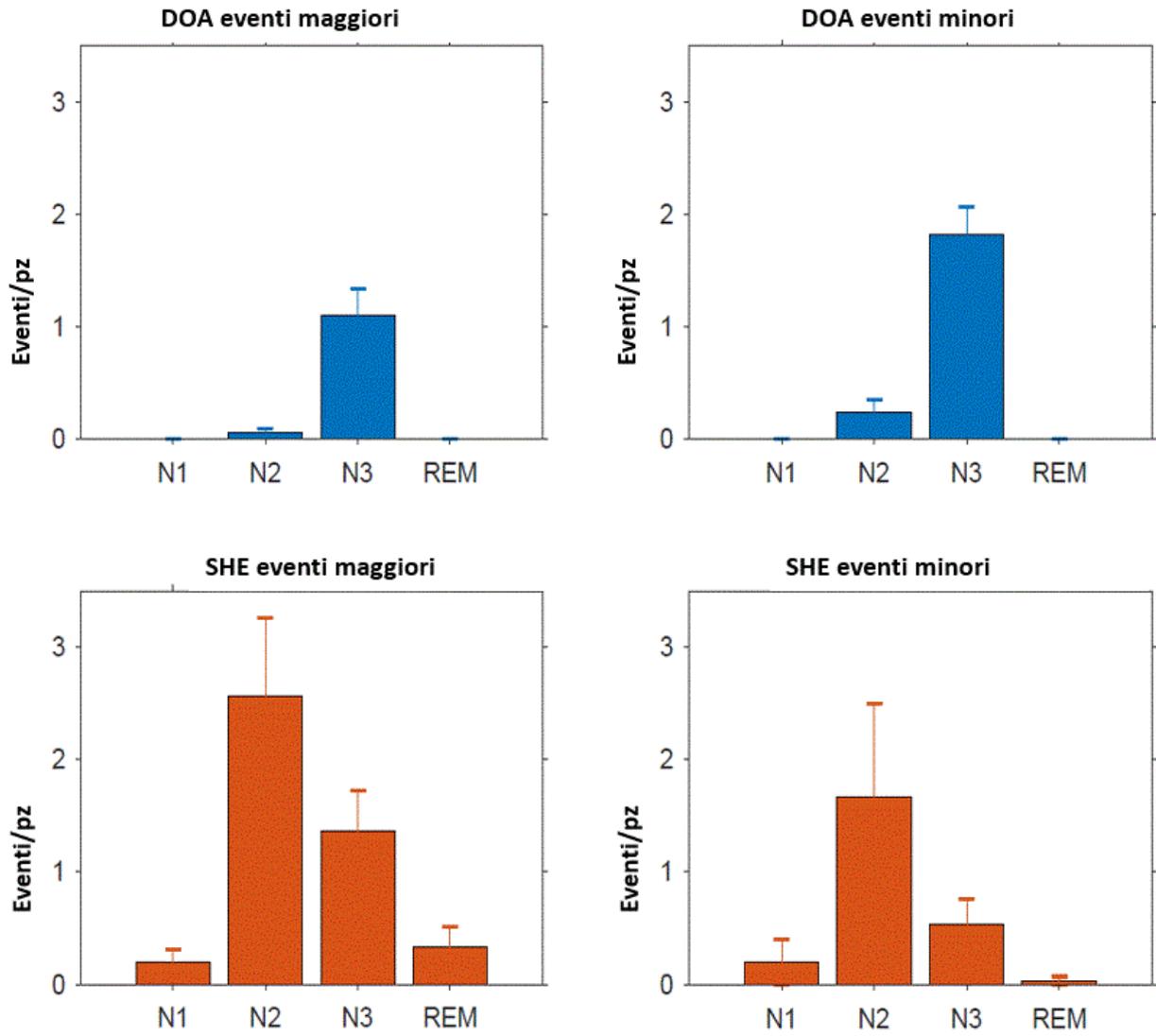
### *Analisi di gruppo*

Numero di eventi: il numero di eventi totali registrati era significativamente minore nel gruppo con DOA ( $3 \pm 2$ ) rispetto al gruppo SHE ( $6 \pm 8$ ;  $p = 0.03$ ).

Il numero di eventi maggiori era significativamente più basso nei DOA ( $1 \pm 1$  vs.  $4 \pm 5$ ;  $p=1.2 \times 10^{-6}$ ). La differenza era significativa anche se venivano presi in considerazione i pazienti con solo un evento maggiore ( $p = 0.017$ ). Al contrario, non vi erano differenza in termini di eventi minori (DOA =  $2 \pm 2$ , SHE =  $2 \pm 5$ ;  $p=0.07$ ). (Tabella 1).

Stadio d'esordio: gli eventi non erano distribuiti in maniera uguale nelle differenti fasi di sonno (Figura 1). In particolare, sia per gli eventi maggiori che minori, nel gruppo con DOA, esordivano prevalentemente durante la fase 3 di sonno NREM; nel gruppo con SHE durante la fase 2. L'analisi statistica ha evidenziato che il numero totale di eventi ad esordio dalla fase 3 di sonno NREM era leggermente maggiore nel gruppo DOA ( $3 \pm 2$  vs  $2 \pm 2$ ,  $p=0.0036$ ) mentre gli eventi al di fuori della fase 3 di sonno NREM erano nettamente maggiori nel gruppo SHE (DOA:  $0.2 \pm 0.8$ , SHE  $5 \pm 7$ ;  $p = 8 \times 10^{-11}$ ). Considerando gli eventi maggiori la ricorrenza al di fuori della fase 3 di sonno NREM era rara nei DOA ( $0,05 \pm 0.22$ ) ma nettamente maggiore e quindi specifica del gruppo SHE ( $3 \pm 5$ ;  $p = 2 \times 10^{-13}$ ). Gli eventi minori, in contrasto, si presentavano più frequentemente durante la fase 3 di sonno NREM nel gruppo DOA (DOA  $2 \pm 2$ , SHE  $0.5 \pm 1$ ,  $p = 4 \times 10^{-5}$ ) (Tabella 1).

**Figura 1.** Distribuzione degli eventi in relazione allo stadio d'esordio dal sonno.



Distribuzione degli eventi nel corso della notte: gli episodi del gruppo DOA ricorrevano prima nel corso della notte rispetto al gruppo SHE. L' "indice di distribuzione degli eventi" infatti era maggiore per i DOA in relazione al numero di eventi totali registrati (DOA:  $0.5 \pm 0.6$ , SHE:  $0.1 \pm 0.7$ ,  $p = 0.012$ ) e di eventi maggiori (DOA:  $0.5 \pm 0.7$ , SHE:  $-0.01 \pm 0.7$ ,  $p = 0.0026$ , dopo aver escluso i pazienti senza eventi maggiori); non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda la distribuzione degli eventi minori (DOA:  $0.3 \pm 0.6$ , SHE:  $0.2 \pm 0.52$ ,  $p = 0.21$ ) (Tabella 1).

"Indice di distribuzione N3": tale indice era significativamente differente tra i gruppi ( $p = 0.002$ ) (Figura 2). L'analisi post-hoc ha evidenziato che l'indice era maggiore (quindi la percentuale di sonno profondo era maggiore durante la prima parte della notte) nei pazienti con DOA ( $0.3 \pm 0.2$ ) rispetto ai pazienti con SHE ( $0.1 \pm 0.3$ ,  $p = 0.01$ ). Sia il gruppo con DOA ( $p = 0.04$ ) che il gruppo con SHE ( $p = 0.003$ ) avevano un indice più basso rispetto ai controlli ( $0.4 \pm 0.2$ ).

### *Performance dei singoli predittori*

In seguito all'analisi di gruppo è stata quantificata le performance di 5 differenti predittori.

I primi due avevano valori maggiori nel gruppo con SHE in particolare il predittore 1, costituito dal numero di eventi maggiori al di fuori della fase 3 di sonno NREM (AUC = 0.89) e il predittore 2, costituito dal numero totale di eventi maggiori (AUC = 0.81) (Figura 3). Al contrario, gli altri predittori avevano valori maggiori nel gruppo con DOA: predittore 3, ovvero il numero di eventi minori durante la fase 3 di sonno NREM (AUC = 0.75); predittore 4, ovvero l'"indice di distribuzione degli eventi" (AUC = 0.656); predittore 5, ovvero l'"indice di distribuzione N3" (AUC = 0.684).

Per i predittori 1 e 3 il cut-off di 1 aveva un buon valore predittivo per SHE e DOA rispettivamente. La presenza di almeno un evento maggiore al di fuori della fase 3 di sonno NREM era suggestivo di SHE (accuratezza = 0.898, sensibilità = 0.793,

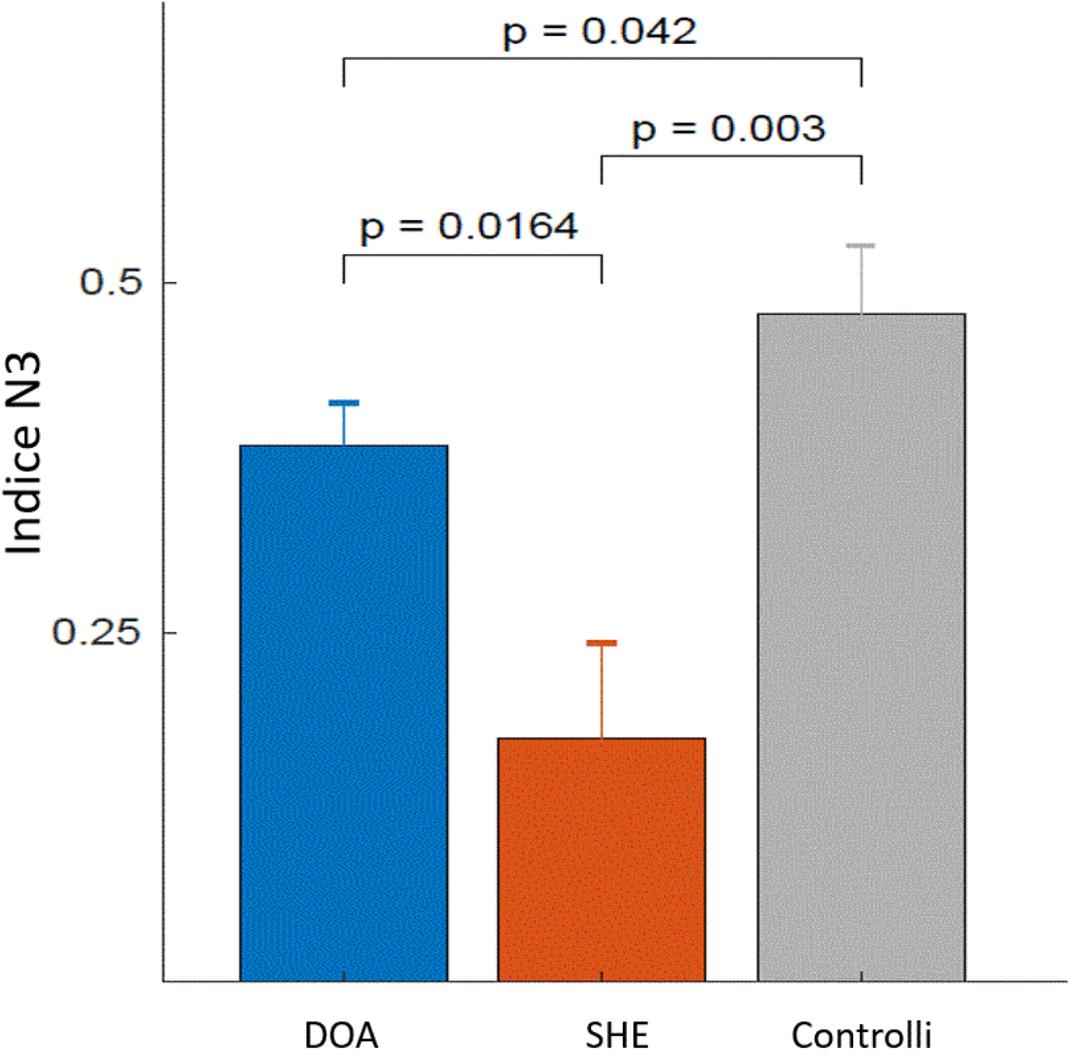
specificità = 0.949, PPV = 0.885, NPV = 0.903). La presenza di almeno un evento minore durante la fase 3 di sonno NREM era suggestiva di DOA (accuratezza = 0.73, sensibilità = 0.733, specificità = 0.723, PPV = 0.843, NPV = 0.579).

#### *Performance dei modelli di analisi multivariata*

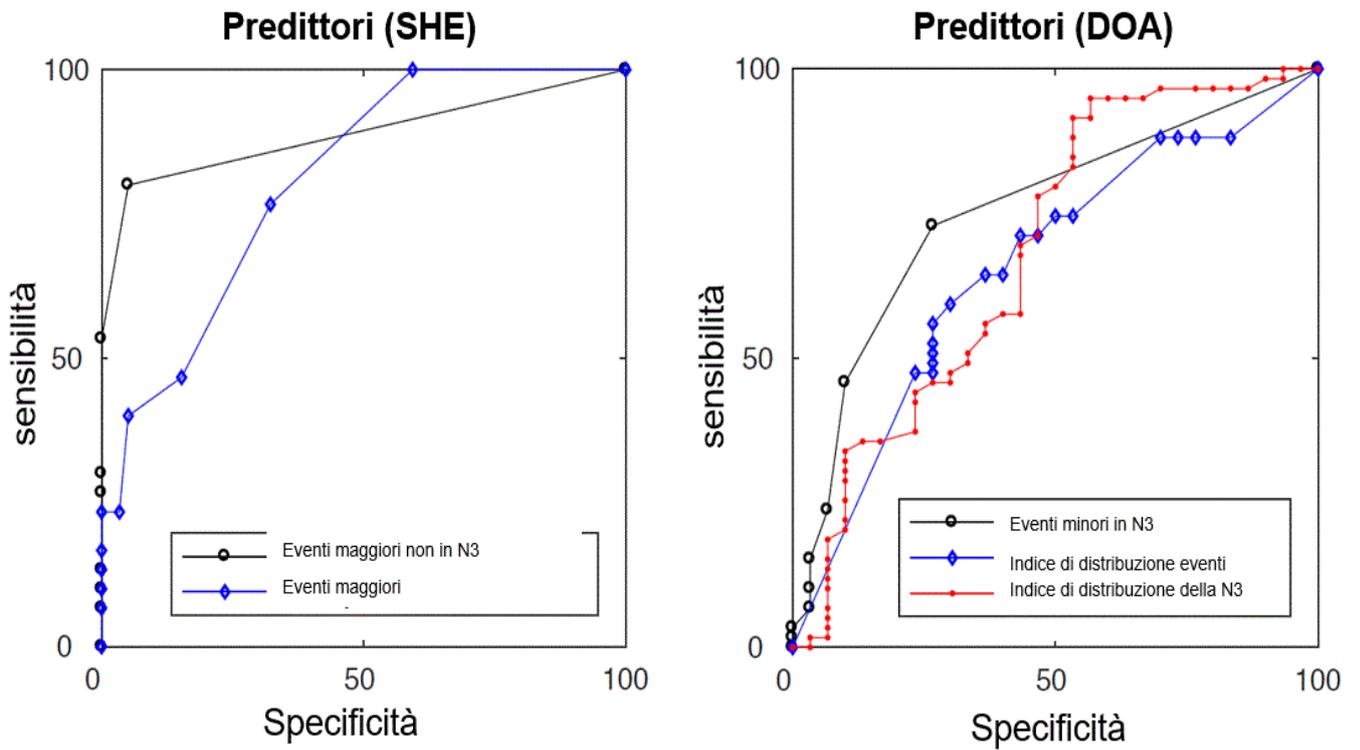
I 5 predittori sono stati valutati in varie combinazioni con un classificatore binario multivariato. Per ognuno sono state valutate 31 differenti combinazioni di predittori e la performance del classificatore (Tabella 3).

La massima accuratezza ha raggiunto l'89.9%. Essa è stata ottenuta da 11 differenti combinazioni ognuna delle quali conteneva il primo predittore (numero di eventi maggiori al di fuori della fase 3 di sonno NREM). La combinazione del singolo predittore da solo raggiungeva comunque la massima accuratezza. Inoltre, 10/11 combinazioni nel primo rango avevano lo stesso valore predittivo (90% per DOA, 89% per SHE), benché l'ultima avesse un valore predittivo dell'89% per DOA e 92% per SHE).

**Figura 2.** Indice di distribuzione N3. Confronto fra pazienti e controlli.



**Figura 3.** Performance dei singoli predittori. A sinistra i predittori con valore maggiore per l’Epilessia Sonno-Correlata con Crisi Ipermotorie (SHE); a destra i predittori con valore maggiore per il Disturbo dell’Arousal (DOA).



**Tabella 1.** Performance dei classificatori: caratteristiche dei pazienti e differenze tra pazienti con Disturbo dell’Arousal (DOA) e Epilessia sonno-correlata con crisi ipermotorie (SHE) (\* solo un paziente con almeno un evento maggiore).

	<b>DOA</b>	<b>SHE</b>	<b>p</b>
<b>Pazienti (n)</b>	59	30	
<b>Sesso (donna %)</b>	25 (42%)	14 (47%)	0.7
<b>Età (anni ± DS)</b>	28.4 ± 10.1	30.4 ± 14.4	0.81
<b>Eventi totali (numero ± DS)</b>	3.2 ± 2.4	6.9 ± 8.2	0.03
<b>Eventi maggiori (numero ± DS)</b>	1.15 ± 1.30	4.47 ± 5.20	1.25E-06
<b>Eventi minori (numero ± DS)</b>	2.05 ± 2.27	2.43 ± 5.81	0.07
<b>Eventi totali in N3 (numero ± DS)</b>	2.92 ± 2.21	1.90 ± 2.41	0.0036
<b>Eventi totali non in N3 (numero ± DS)</b>	0.29 ± 0.83	5.00 ± 7.43	8.56E-11
<b>Eventi maggiori in N3 (numero ± DS)</b>	1.10 ± 1.26	1.37 ± 1.96	0.91
<b>Eventi maggiori non in N3 (numero ± DS)</b>	0.05 ± 0.22	3.10 ± 4.89	2.19E-13
<b>Eventi minori in N3 (numero ± DS)</b>	1.81 ± 1.94	0.53 ± 1.25	4.62E-05
<b>Eventi minori non in N3 (numero ± DS)</b>	0.24 ± 0.82	1.90 ± 4.71	0.0023
<b>Indice di eventi totali a metà notte</b>	0.50 ± 0.66	0.14 ± 0.71	0.0119
<b>Indice di eventi maggiori a metà notte</b>	0.55 ± 0.77*	-0.01 ± 0.78	0.0026
<b>Indice di eventi minori a metà notte</b>	0.36 ± 0.67	0.25 ± 0.52	0.2015
<b>Indice di distribuzione N3</b>	0.38 ± 0.24	0.17 ± 0.37	0.0048

**Tabella 2.** Terapia praticata dai pazienti al momento della VPSG.

<b>Pazienti (numero)</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Terapia</b>
8	SHE	CBZ (200-800 mg)
1	SHE	CBZ (200 mg) + CNZ (1 mg)
1	SHE	CBZ (800 mg) + LTG (100 mg)
1	SHE	CBZ (400 mg) + TPM (100 mg)
1	SHE	CBZ (1200 mg) + PB (150 mg)
1	SHE	CBZ (1200 mg) + PHT (300 mg) + LEV (2000 mg)
1	SHE	CBZ (1400 mg) + LTG (150 mg) + LEV (2000 mg)
1	SHE	CBZ + LEV + PB (nd mg)
1	SHE	OXC (1500 mg)
1	SHE	OXC (1500 mg) + LTG (400 mg)
2	SHE	OXC (1200-2400 mg) + LEV (1000-1250mg)
1	SHE	OXC (1200 mg) + TPM (500 mg) + VPA (500 mg) + CNZ (1 mg) + LTG (300 mg)
1	SHE	PB (200 mg) + LEV (3000 mg)
1	SHE	LCM (400 mg)
1	SHE	LTG (550 mg)
1	SHE	OXC + VPA (nd mg)
1	DOA	Amitriptilina (10 mg)
1	DOA	Pregabalin (300 mg)
2	DOA	Melatonina (2 mg)
2	DOA	L-5-idrossitriptofano (200-400 mg)
1	DOA	CNZ (0,5 mg)
1	DOA	Mirtazapina (15 mg)

CBZ: Carbamazepina; OXC: Oxcarbazepina; CNZ: Clonazepam; LTG: Lamotrigina; TPM: Topiramato; PB: Fenobarbitale; PHT: Fenitoina; LEV: Levetiracetam; VPA: Valproato

**Tabella 3.** Performance dei classificatori tramite regressione logistica su 31 differenti combinazioni dei 5 predittori. Ogni linea corrisponde ad una combinazione, la x indica che il predittore fa parte della combinazione. Per le combinazioni che hanno la massima accuratezza (89.9%) è riportato il valore predittivo positivo (PPV). Predittori: 1) numero di eventi maggiori non in 3; 2) numero di eventi maggiori; 3) numero di eventi minori in N3; 4) indice di distribuzione degli eventi (prima parte vs seconda parte del tempo di sonno); 5) indice di distribuzione N3 (prima parte vs seconda parte del tempo di sonno).

Predittori					Accuratezza	PPV DOA	PPV SHE
1	2	3	4	5			
<i>Un predittore</i>							
x					89.9	90	89
	x				74.4		
		x			67.4		
			x		64.4		
				x	74.2		
<i>Due predittori</i>							
x	x				89.9	90	89
x		x			89.9	90	89
x			x		89.9	90	89
x				x	87.6		
	x	x			74.2		
	x		x		77.5		
	x			x	77.5		
		x	x		71.9		
		x		x	74.2		
			x	x	73		
<i>Tre predittori</i>							
x	x	x			89.9	90	89
x	x		x		89.9	90	89
x	x			x	87.6		
x		x	x		89.9	90	89
x		x		x	89.9	90	89
x			x	x	88.8		
	x	x	x		74.2		
	x	x		x	77.5		
	x		x	x	78.7		
		x	x	x	75.3		
<i>Quattro predittori</i>							
x	x	x	x		89.9	90	89
x	x	x		x	89.9	89	92
x	x		x	x	88.8		
x		x	x	x	88.8		
	x	x	x	x	80.9		
<i>Cinque predittori</i>							
x	x	x	x	x	88.8	90	86

## 6.5 *Discussione*

Il nostro studio conferma che lo stadio e il periodo di insorgenza nel corso della notte degli episodi maggiori e minori rappresenta un'utile informazione per discriminare le manifestazioni dei DOA e della SHE.

Tali informazioni risultano di particolare importanza nei casi in cui la sola descrizione semeiologica degli eventi non permetta di discriminare con chiarezza i due disturbi (Derry et al. 2009). Inoltre, considerando che l'interpretazione della semeiologia degli eventi è strettamente legata all'esperienza e all'abilità dei clinici che analizzano le VPSG (Vignatelli et al. 2007), i nostri dati possono essere di utilità anche per i clinici meno esperti.

La nostra analisi evidenzia che gli episodi maggiori e minori esordiscono più frequentemente dalla fase 3 di sonno NREM nei pazienti con DOA e dalla fase 2 di sonno NREM nei pazienti con SHE. Inoltre, gli episodi dei DOA si verificano più frequentemente durante la prima parte del sonno rispetto alle crisi epilettiche.

La presenza di eventi ad esordio dalla fase 3 di sonno NREM, soprattutto durante la prima parte della notte, è stata da sempre considerata una delle caratteristiche principali utili nella differenziazione dei DOA rispetto alla SHE come evidenziato anche nell'ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine 2014).

In ogni caso, questo è stato il primo studio che ha valutato in maniera sistematica tali parametri. I risultati dello studio sono in accordo con studi precedenti condotti su pazienti con DOA (Jacobson and Kales 1967; Zucconi et al. 1995). Al contrario, studi su pazienti con SHE hanno evidenziato risultati contrastanti (Parrino et al. 2012).

Ciò che abbiamo evidenziato è che nei pazienti con DOA, gli eventi minori si verificavano più frequentemente durante la fase 3 di sonno NREM rispetto a quelli con SHE, benché la distribuzione degli eventi minori durante il sonno fosse simile fra i due gruppi.

La registrazione di eventi motori minori durante la fase 3 di sonno NREM, quindi, è altamente suggestiva per un DOA, mentre la registrazione di un evento maggiore al di fuori della fase 3 di sonno NREM è altamente suggestiva per una SHE.

Considerando il numero di eventi registrati, la nostra analisi ha evidenziato che nei pazienti con DOA il numero di eventi era minore rispetto a quelli con SHE.

Tale dato potrebbe essere spiegato in relazione al fatto che, un terzo della nostra popolazione con SHE, fosse farmaco-resistente, benché anche i pazienti non trattati presentassero un alto numero di crisi. Un'altra spiegazione potrebbe essere legata al fatto che nei laboratori, in assenza di protocolli definiti, è più difficile registrare eventi tipici dei DOA (Pilon et al. 2008). Inoltre, le manifestazioni dei DOA durante la VPSG sono meno intense e complesse rispetto alla varietà e al numero di comportamenti riferiti in anamnesi o dimostrati dagli home-video (Derry et al. 2009; Nobili 2009; Mwenge et al. 2013).

Considerando i parametri poligrafici, abbiamo evidenziato che nei DOA l'“indice di distribuzione N3” era minore rispetto al gruppo di controllo a causa di una ridotta percentuale di sonno profondo durante la prima parte della notte rispetto ai controlli.

Analizzando la struttura del sonno dei pazienti con SHE, alcuni autori hanno sottolineato che la macrostruttura del sonno di tali pazienti non differisce dai controlli (Oldani et al. 1996, 1998). Al contrario, è spesso presente un'alterazione della microstruttura del sonno, come l'aumento degli eventi fasici associati agli arousal (Zucconi et al. 2000).

Il nostro studio evidenzia che l'“indice di distribuzione N3” è più basso nei pazienti con SHE rispetto ai pazienti con DOA. Possiamo ipotizzare che l'alta percentuale di episodi che occorrono durante il sonno leggero possa determinare una frammentazione del sonno che impedisce la consolidazione del sonno profondo, interferendo con il declino dell'SWA. Infine, va ricordato che l'utilizzo cronico di antiepilettici può influenzare la struttura del sonno (Jain and Glauser 2014).

## *6.6 Conclusioni*

In conclusione, la nostra analisi ha evidenziato che gli episodi maggiori e minori esordiscono più frequentemente nella fase 3 di sonno NREM nei pazienti con DOA e nella fase 2 di sonno NREM nei pazienti con SHE. Inoltre, gli episodi dei DOA si verificano più frequentemente durante la prima parte del sonno rispetto alle crisi epilettiche. Nello specifico, la presenza di almeno un evento maggiore al di fuori della fase 3 di sonno NREM è altamente suggestiva di una SHE, mentre la presenza di almeno un evento minore durante la fase 3 di sonno NREM è altamente suggestiva per un DOA.

## **7. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

Il nostro lavoro ha permesso di delineare le caratteristiche cliniche e videopolisonnografiche dei DOA negli adulti.

Da un punto di vista clinico abbiamo riscontrato che tali disturbi negli adulti non sempre presentano le caratteristiche di benignità descritte nei bambini.

La presenza di episodi pericolosi per sé o per i compagni di letto, la presenza di conseguenze diurne come il sonno non ristoratore o l'astenia, sembrano caratterizzare il disturbo in età adulta. L'associazione con lo stress appare presente, invece, in tutti i periodi della vita.

Da un punto di vista videopolisonnografico il nostro studio ha permesso di identificare 3 pattern motori specifici dei DOA che non si riscontrano nel sonno dei soggetti sani. La loro individuazione è utile da un punto di vista diagnostico, in particolar modo nei casi atipici o nei casi in cui la storia clinica del paziente è suggestiva per un DOA, ma la VPSG non permetta di confermare tale diagnosi per la mancata registrazione di episodi maggiori.

Il confronto con i pattern motori degli episodi minori della SHE (Paroxysmal Arousal) ha inoltre permesso di identificare una serie di caratteristiche come la durata degli eventi, il coinvolgimento degli arti all'esordio, la progressione del movimento o il comportamento che differiscono fra DOA e SHE.

Infine, il confronto VPSG fra episodi maggiori e minori dei DOA e della SHE ha permesso di dimostrare, per la prima attraverso uno studio sistematico e una rigorosa metodologia statistica, che lo stadio d'esordio e il periodo di occorrenza nel corso della notte sono elementi essenziali nella diagnosi differenziale tra SHE e DOA.

I limiti dello studio sono sostanzialmente legati alle dimensioni del campione studiato "relativamente" piccolo e alla mancanza di un confronto con popolazioni di pazienti affetti da altri disturbi del sonno oltre alla SHE.

Tale confronto potrebbe essere utile per stabilire l'effettiva specificità dei risultati ottenuti e, di conseguenza, per gettare le basi per una nuova classificazione delle parasonnie NREM in età adulta.

Le prospettive future sono svariate e spaziano dalla possibilità di effettuare una Consensus internazionale per la stesura di criteri diagnostici condivisi per la diagnosi di DOA fino all'esecuzione di studi prospettici su ampie popolazioni che definiscano con esattezza il decorso clinico dei DOA negli adulti.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

Aldrich MS, Jahnke B. Diagnostic value of video-EEG polysomnography. *Neurology*. 1991;41(7):1060–6.

American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.

Arnulf I, Zhang B, Uguccioni G, Flamand M, de Fontréaux AN, Leu-Semenescu S, et al. A Scale for Assessing the Severity of Arousal Disorders. *Sleep*. 2014;37(1):127–136.

Bargiotas P, Arnet I, Frei M, Baumann CR, Schindler K, Bassetti CL. Demographic, Clinical and Polysomnographic Characteristics of Childhood- and Adult-Onset Sleepwalking in Adults. *European Neurology*. 2017;78(5–6):307–11.

Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep structure: are all drugs equal? *CNS Drugs*. 2003;17(10):719–28.

Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Pittau F, Provini F, Plazzi G, et al. Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): A proposal for developing diagnostic criteria. *Sleep Medicine*. 2012;13(1):81–87.

Bisulli F, Vignatelli L, Provini F, Leta C, Lugaresi E, Tinuper P. Parasomnias and nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): lights and shadows—controversial points in the differential diagnosis. *Sleep medicine*. 2011;12 Suppl 2: S27–32.

Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S ale. Prevalence of different parasomnias in the general population. *Sleep Medicine*. 2010;11(10):1031–1034.

Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness Meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(4):494–501.

- Blatt I, Peled R, Gadoth N, Lavie P. The value of sleep recording in evaluating somnambulism in young adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991;78(6):407–412.
- Brion A, Flamand M, Oudiette D, Voillery D, Golmard J-L, Arnulf I. Sleep-related eating disorder versus sleepwalking: a controlled study. *Sleep Med*. 2012;13(8):1094–101.
- Broughton R, Billings R, Cartwright R, Doucette D, Edmeads J, Edwardh M, et al. Homicidal somnambulism: a case report. *Sleep*. 1994;17(3):253–64.
- Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in “dreaming sleep”. *Science*. 1968;159(3819):1070–8.
- Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European Journal of Pediatrics*. 2004;163(7):402–7.
- Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology*. 1994;31(2):182–8.
- Bušková J, Piško J, Pastorek L, Šonka K. The Course and Character of Sleepwalking in Adulthood: A Clinical and Polysomnographic Study. *Behavioral Sleep Medicine*. 2015;13(2):169–177.
- Buskova J, Sonka K. Adult NREM parasomnia associated with lancinating throat pain. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(8):925–926.
- Cameron OG, Thyer BA. Treatment of pavor nocturnus with alprazolam. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(11):504.
- Cape EG, Jones BE. Differential modulation of high-frequency gamma-electroencephalogram activity and sleep-wake state by noradrenaline and

serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons. *Journal of Neuroscience*. 1998;18(7):2653–66.

Casez O, Dananchet Y, Besson G. Migraine and somnambulism. *Neurology*. 2005;65(8):1334–5.

Castelnovo A, Riedner BA, Smith RF, Tononi G, Boly M, Benca RM. Scalp and Source Power Topography in Sleepwalking and Sleep Terrors: A High-Density EEG Study. *Sleep*. 2016;39(10):1815–1825.

Charney DS, Kales A, Soldatos CR, Nelson JC. Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment. *British Journal of Psychiatry*. 1979; 135:418–24.

Cooper AJ. Treatment of coexistent night-terrors and somnambulism in adults with imipramine and diazepam. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1987;48(5):209–10.

Crisp AH. The sleepwalking/night terrors syndrome in adults. *Postgrad Medical Journal*. 1996; 72:599–604.

Crisp AH, Matthews BM, Oakey M, Crutchfield M. Sleepwalking, night terrors, and consciousness. *BMJ Clinical Research*. 1990;300(6721):360–2.

Cuppens K, Chen C, Wong KB, Vel AV de, Lagae L, Ceulemans B, et al. Using spatio-temporal interest points (STIP) for myoclonic jerk detection in nocturnal video. In: 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2012:4454–7.

Derry CP, Davey M, Johns M, Kron K, Glencross D, Marini C, et al. Distinguishing sleep disorders from seizures. *Archives of neurology*. 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(12):1637–44.

Desjardins M-È, Carrier J, Lina J-M, Fortin M, Gosselin N, Montplaisir J, et al. Eeg functional connectivity prior to sleepwalking: evidence of interplay between sleep and wakefulness. *Sleep*. 2017; 40(4)

Drakatos P, Marples L, Muza R, Higgins S, Gildeh N, Macavei R, et al. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients. *Sleep Medicine*. 2019; 53:181–8.

Espa F, Dauvilliers Y, Ondze B, Billiard M, Besset A. Arousal reactions in sleepwalking and night terrors in adults: the role of respiratory events. *Sleep*. 2002;25(8):871–5.

Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(5):929–939.

Fisher C, Kahn E, Edwards A, Davis DM. A psychophysiological study of nightmares and night terrors. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1973;157(2):75–98.

Frauscher B, Brandauer E, Gschliesser V, Falkenstetter T, Furtner MT, Ulmer H, et al. A descriptive analysis of neck myoclonus during routine polysomnography. *Sleep*. 2010;33(8):1091–1096.

Gaudreau H, Joncas S, Zadra A, Montplaisir J. Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects. *Sleep*. 2000;23(6):755–60.

Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, Pigorini A, Sarasso S, Lo Russo G, et al. Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 25:4–20.

Giuliano L, Uccello D, Fatuzzo D, Mainieri G, Zappia M, Sofia V. Electroclinical findings of minor motor events during sleep in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(7):1261–1267.

Guilleminault C, Kirisoglu C, Bao G, Arias V, Chan A, Li KK. Adult chronic sleepwalking and its treatment based on polysomnography. *Brain*. 2005;128(5):1062–1069.

Guilleminault C, Moscovitch A, Leger D. Forensic sleep medicine: nocturnal wandering and violence. *Sleep*. 1995;18(9):740–8.

Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R. The nature of arousal in sleep. *Journal of Sleep Research*. 2004;13(1):1–23.

Hällström T. Night terror in adults through three generations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1972;48(4):350–2.

Hartman D, Crisp AH, Sedgwick P, Borrow S. Is there a dissociative process in sleepwalking and night terrors? *Postgraduate medical journal*. 2001;77(906):244–249.

Hauri PJ, Silber MH, Boeve BF. The treatment of parasomnias with hypnosis: A 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3(4):369–373.

Heidbreder A, Frauscher B, Mitterling T, Boentert M, Schirmacher A, Hörtnagl P, et al. Not only sleepwalking but NREM parasomnia irrespective of the type is associated with HLA DQB1\*05:01. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(4):565–570.

Hikosaka O. Neural systems for control of voluntary action—a hypothesis. *Advances in biophysics*. 1998; 35:81–102.

Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*. 2012;36(5):427–40.

Hublin C, Kaprio J. Genetic aspects and genetic epidemiology of parasomnias. *Sleep Medicine Reviews*. 2003;7(5):413–421.

Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 1997;48(1):177–81.

Jacobson A, Kales A. Somnambulism: all-night EEG and related studies. *Association for Research in Nervous and Mental Disease*. 1967; 45:424–55.

Jacobson A, Kales A, Lehmann D, Zweizig JR. Somnambulism: all-night electroencephalographic studies. *Science*. 1965;148(3672):975–7.

Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*. 2014;55(1):26–37.

Jan JE, Freeman RD, Wasdell MB, Bomben MM. A child with severe night terrors and sleepwalking responds to melatonin therapy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2004;46(11):789.

Johansen JR, Lindahl G, Sandstedt P. Home-video observation of seizures in children with epilepsy—impact on quality of family life. *Seizure*. 1999;8(6):356–7.

Joncas S, Zadra A, Paquet J, Montplaisir J. The value of sleep deprivation as a diagnostic tool in adult sleepwalkers. *Neurology*. 2002;58(6):936–40.

Juszczak GR, Swiergiel AH. Serotonergic hypothesis of sleepwalking. *Medical Hypotheses*. 2005;64(1):28–32.

Kales A, Jacobson A, Paulson MJ, Kales JD, Walter RD. Somnambulism: psychophysiological correlates. I. All-night EEG studies. *Archives of General Psychiatry*. 1966;14(6):586–94.

Kales JD, Cadieux RJ, Soldatos CR, Kales A. Psychotherapy with Night-Terror Patients. *American Journal of Psychotherapy*. 1982;36(3):399–407.

Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, Charney DS, Martin ED. Night terrors. Clinical characteristics and personality patterns. *Archives of General Psychiatry*. 1980;37(12):1413–7.

Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Chamberlin K, Martin ED. Sleepwalking and night terrors related to febrile illness. *American Journal of Psychiatry*. 1979;136(9):1214–5.

Kantha SS. Is somnambulism a distinct disorder of humans and not seen in non-human primates? *Medical Hypotheses*. 2003;61(5–6):517–8.

Kavey NB, Whyte J, Resor SR, Gidro-Frank S. Somnambulism in adults. *Neurology*. 1990;40(5):749–52.

Kawashima T, Yamada S. Paroxetine-induced somnambulism. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(4):483.

Kushida CA, Clerk AA, Kirsch CM, Hotson JR, Guilleminault C. Prolonged confusion with nocturnal wandering arising from NREM and REM sleep: a case report. *Sleep*. 1995;18(9):757–64.

Labelle MA, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Psychopathologic correlates of adult sleepwalking. *Sleep Medicine*. 2013;14(12):1348–1355.

- Landry P, Warnes H, Nielsen T, Montplaisir J. Somnambulistic-like behaviour in patients attending a lithium clinic. *International Clinical Psychopharmacology*. 1999;14(3):173–5.
- Lask B. Novel and non-toxic treatment for night terrors. *BMJ*. 1988 Sep 3;297(6648):592.
- Lask B. Sleep disorders. “Working treatment” best for night terrors. *British Medical Journal*. 1993;306(6890):1477.
- Lecendreux M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Mayer G, Neidhart E, Tafti M. HLA and genetic susceptibility to sleepwalking. *Molecular Psychiatry*. 2003;8(1):114–117.
- Lecendreux M, Poli F, Oudiette D, Benazzouz F, Donjacour CEHM, Franceschini C, et al. Tolerance and efficacy of sodium oxybate in childhood narcolepsy with cataplexy: a retrospective study. *Sleep*. 2012;35(5):709–11.
- Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Medicine*. 2003;4(1):51–5.
- Levin R, Fireman G. Nightmare prevalence, nightmare distress, and self-reported psychological disturbance. *Sleep*. 2002;25(2):205–12.
- Licis AK, Desruisseau DM, Yamada KA, Duntley SP, Gurnett CA. Novel genetic findings in an extended family pedigree with sleepwalking. *Neurology*. 2011;76(1):49–52.
- Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep*. 2013;36(3):345–51.
- Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassin AL, Evangelista E, Barateau L, et al. Diagnostic criteria for disorders of arousal: A video-polysomnographic assessment: Disorders of Arousal. *Annals of Neurology*. 2018;83(2):341–51.

Löw A, Weymar M, Hamm AO. When threat is near, get out of here: Dynamics of defensive behavior during freezing and active avoidance. *Psychological Science*. 2015;26(11):1706-16.

Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep*. 1981;4(2):129–38.

Lydic R. Central pattern-generating neurons and the search for general principles. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1989;3(13):2457–68.

Mahowald MW, Schenck CH. NREM sleep parasomnias. *Neurologic Clinics*. 1996;14(4):675–96.

Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Current biology: CB*. 2001;11(23): R986–96.

Mason TBA, Pack AI. Pediatric parasomnias. *Sleep*. 2007;30(2):141–51.

Meltzer LJ, Mindell JA. Sleep and sleep disorders in children and adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*. 2006;29(4):1059–76.

Mobbs D, Marchant JL, Hassabis D, Seymour B, Tan G, Gray M, et al. From threat to fear: The neural organization of defensive fear systems in humans. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(39):12236–12243.

Moldofsky H, Gilbert R, Lue FA, MacLean AW. Sleep-related violence. *Sleep*. 1995;18(9):731–9.

Montagna P, Sforza E, Tinuper P, Cirignotta F, Lugaresi E. Paroxysmal arousal during sleep. *Neurology*. 1990;40(7):1063–1066.

Montplaisir J, Petit D, Pilon M, Mongrain V, Zadra A. Does sleepwalking impair daytime vigilance? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7(2):219.

Moreno MA. Sleep Terrors and Sleepwalking Common Parasomnias of Childhood. *JAMA pediatrics*. 2016;169(7):2016.

Mwenge B, Brion A, Ugucioni G, Arnulf I. Sleepwalking: Long-term home video monitoring. *Sleep Medicine*. 2013;14(11):1226–1228.

Nobili L. Can homemade video recording become more than a screening tool? *Sleep*. 2009;32(12):1544–5.

Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130(2):561–573.

Nobili L, Sartori I, Terzaghi M, Tassi L, Mai R, Francione S, et al. Intracerebral recordings of minor motor events, paroxysmal arousals and major seizures in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurological Sciences*. 2005;26(Suppl. 3):215–219.

Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG. Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 1999;60(4):268–76.

Ohayon MM, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Krystal AD, Léger D, Leger D. Prevalence and comorbidity of nocturnal wandering in the US adult general population. *Neurology*. 2012;78(20):1583–1589.

Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121 (Pt 2):205–23.

Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia*. 1996;37(10):964–76.

Oliviero A, Della Marca G, Tonali PA, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking. *Journal of Neurology*. 2007;254(8):1066–1072.

Oudiette D, Leu S, Pottier M, Buzare M-A, Brion A, Arnulf I. Dreamlike mentations during sleepwalking and sleep terrors in adults. *Sleep*. 2009;32(12):1621–7.

Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;107(6):439–50.

Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Medicine Reviews*. 2006;10(4):267–85.

Parrino L, Paolis FD, Milioli G, Gioi G, Grassi A, Riccardi S, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(7):1178–84.

Peled R, Lavie P. Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence: a form of nocturnal epilepsy. *Neurology*. 1986;36(1):95–8.

Petit D, Pennestri M-H, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(7):653.

Pillmann F. Complex dream-enacting behavior in sleepwalking. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):231–4.

Pilon M, Montplaisir J, Zadra A. Precipitating factors of somnambulism: impact of sleep deprivation and forced arousals. *Neurology*. 2008;70(24):2284–90.

Plante DT, Winkelman JW. Parasomnias. *Psychiatric Clinics of North America*. 2006;29(4):969–987.

Plazzi G, Tinuper P, Montagna P, Provini F, Lugaresi E. Epileptic nocturnal wanderings. *Sleep*. 1995;18(9):749–756.

Pressman MR. Sleep driving: sleepwalking variant or misuse of z-drugs? *Sleep medicine reviews*. 2011;15(5):285–92.

Pressman MR. Sleepwalking, amnesia, comorbid conditions and triggers: effects of recall and other methodological biases. *Sleep*. 2013;36(11):1757–8.

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(6):1017–1031.

Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugaresi E. Arousal disorders. *Sleep Medicine*. 2011;12(Suppl. 2): S22–S26.

Ramanujam B, Dash D, Tripathi M. Can home videos made on smartphones complement video-EEG in diagnosing psychogenic nonepileptic seizures? *Seizure*. 2018; 62:95–8.

Reid WH. Treatment of somnambulism in military trainees. *American Journal of Psychotherapy*. 1975;29(1):101–6.

Remulla A, Guilleminault C. Somnambulism (sleepwalking). Expert opinion on pharmacotherapy. 2004;5(10):2069–2074.

Revonsuo A. The reinterpretation of dreams: an evolutionary hypothesis of the function of dreaming. *The Behavioral and brain sciences*. 2000;23(6):877–901.

Roth B, Nevsimalova S, Rechtschaffen A. Hypersomnia with “sleep drunkenness.” *Archives of General Psychiatry*. 1972;26(5):456–62.

Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, Gibbs SA, Massimini M, Nobili L. Fluid boundaries between wake and sleep: experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Archives Italienne de Biologie*. 2014;152(2–3):169–77.

Sartori S, Vecchi M, Toldo I, Boniver C, Bernardina BD, Laverda AM. Benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood: The first clinical report with paroxysmal events home-video recordings. *Movement Disorders*. 2008;23(11):1605–8.

Schenck CH, Boyd JL, Mahowald MW. A parasomnia overlap disorder involving sleepwalking, sleep terrors, and REM sleep behavior disorder in 33 polysomnographically confirmed cases. *Sleep*. 1997;20(11):972–981.

Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986;9(2):293–308.

Schenck CH, Mahowald MW. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *American Journal of Medicine*. 1996;100(3):333–337.

Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in sleep. *Sleep*. 2002;25(2):120–138.

Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW. A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *The American Journal of Psychiatry*. 1989;146(9):1166–1173.

Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1998;15(2):159–66.

Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: Further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(9):1611–1619.

Sforza E, Montagna P, Rinaldi R, Tinuper P, Cerullo A, Cirignotta F, et al. Paroxysmal periodic motor attacks during sleep: clinical and polygraphic features. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1993;86(3):161–166.

Sheldon SH. Parasomnias in childhood. *Pediatrics Clinical of North America*. 2004;51(1):69–88.

Sours JA, Frumkin P, Indermill RR. Somnambulism: its clinical significance and dynamic meaning in late adolescence and adulthood. *Archives of general psychiatry*. 1963; 9:400–13.

Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*. 2014;83(5):1002–18.

Tassi P, Muzet A. Sleep inertia. *Sleep Medicine Review*. 2000 Aug;4(4):341–53.

Tassinari CA, Gardella E, Rubboli G, Meletti S, Volpi L, Costa M, et al. Facial expression of emotion in human frontal and temporal lobe epileptic seizures. *Annals of The New York Academy of Sciences*. 2003; 1000:393–394.

Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurological Sciences*. 2005;26(Suppl. 3):225–232.

Terzaghi M, Manni R. Mapping the features of arousal parasomnias in adults: On the way to better understand arousal parasomnias and ease differential diagnosis. *Sleep Medicine*. 2015;16(11):1439–1440.

Terzaghi M, Sartori I, Mai R, Tassi L, Francione S, Cardinale F, et al. Sleep-related minor motor events in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(2):335–341.

Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, Didato G, Rustioni V, LoRusso G, et al. Evidence of dissociated arousal states during NREM parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep*. 2009;32(3):409–12.

Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. *Seizure*. 2017; 44:87–92.

Tinuper P, Bisulli F, Cross JHH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834–42.

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):549–56.

Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Lugaresi E. Hyperkinetic manifestations in nocturnal frontal lobe epilepsy. Semeiological features and physiopathological hypothesis. *Neurological Sciences*. 2005;26(Suppl. 3):210–214.

Tinuper P, Provini F, Bisulli F, Vignatelli L, Plazzi G, Vetrugno R, et al. Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Medicine Review*. 2007;11(4):255–67.

Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Medicine Review*. 2017; 35:76–84.

Uguccioni G, Pallanca O, Golmard J-L, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Is sleep-related verbal memory consolidation impaired in sleepwalkers? *Journal of Sleep Research*. 2015;24(2):197–205.

Vignatelli L, Bisulli F, Provini F, Naldi I, Pittau F, Zaniboni A, et al. Interobserver reliability of video recording in the diagnosis of nocturnal frontal lobe seizures. *Epilepsia*. 2007;48(8):1506–1511.

Wang YG, Swick TJ, Carter LP, Thorpy MJ, Benowitz NL. Safety overview of postmarketing and clinical experience of sodium oxybate (Xyrem): abuse, misuse, dependence, and diversion. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(4):365–71.

Winbush NY, Gross CR, Kreitzer MJ. The Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on Sleep Disturbance: A Systematic Review. *Explore*. 2007;3(6):585–91.

Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*. 2013;12(3):285–294.

Zadra A, Pilon M. Chapter 52 - NREM parasomnias. In: Montagna P, Chokroverty S, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2011;851–68.

Zadra A, Pilon M, Montplaisir J. Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation. *Annals of Neurology*. 2008;63(4):513–9.

Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: Arousal disorders and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurology*. 2000;111(Suppl. 2):129–135.

Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Nocturnal paroxysmal arousals with motor behaviors during sleep: frontal lobe epilepsy or parasomnia? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1997;14(6):513–22.

Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1995;12(2):147–54.

Zucconi M, Oldani A, Smirne S, Ferini-Strambi L. The macrostructure and microstructure of sleep in patients with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2000;17(1):77–86.