



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ
ED EPILESSIA CON CRISI DI ASSENZA DELL'INFANZIA:
UN APPROFONDIMENTO SULLA COMORBIDITÀ**

Relatore:

Chiar.ma Prof. CARLOTTA SPAGNOLI

Laureanda:

ANNA IOPPI

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) rappresenta una comorbidità piuttosto comune nei bambini affetti da epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE). La forma più comunemente osservata risulta essere il tipo inattentivo.

METODI E OBIETTIVI: Il seguente lavoro si propone di presentare (oltre a una panoramica teorica sui temi relativi a CAE, ADHD e attenzione) una revisione narrativa della letteratura, al fine di esaminare la comorbidità tra ADHD e CAE, considerando i dati clinici e le origini fisiopatologiche di tale associazione. Si indaga anche l'esistenza di eventuali caratteristiche specifiche nei pazienti affetti dalla comorbidità, nonché i deficit attentivi non attribuibili a una diagnosi di ADHD nei bambini con CAE. La revisione narrativa si propone infine di affrontare ed esaminare gli approcci terapeutici e le prospettive prognostiche relativi a questa comorbidità.

RISULTATI: I dati clinici evidenziano una frequente manifestazione di problemi attentivi nei bambini affetti da CAE, con un'elevata sovrapposizione di sintomi tipici dell'ADHD, specialmente di sottotipo inattentivo, rispetto alla popolazione generale. La relazione tra CAE e ADHD risulta particolarmente complessa, poiché vi è la possibilità che la CAE venga diagnosticata erroneamente come ADHD e viceversa. Inoltre, i bambini affetti da CAE spesso mostrano compromissioni dell'attenzione intercritica non diagnosticabili come ADHD, le quali possono persistere nonostante il trattamento efficace delle crisi epilettiche.

Sono state evidenziate differenze significative nei punteggi di valutazione dell'attenzione tra bambini con CAE e gruppi di controllo sani. L'analisi ha mostrato una maggiore distraibilità e un bisogno di supervisione più elevato nei bambini con CAE rispetto ai controlli. Ulteriori ricerche tramite il Continuous Performance Task (CPT) confermano questi risultati, mostrando una compromissione dell'attenzione intercritica nei bambini con CAE risultante in un aumento degli errori di omissione e tempi di reazione più lunghi rispetto ai controlli. Le compromissioni dell'attenzione intercritica sono state riscontrate anche in compiti che valutano l'attenzione divisa e la prontezza. L'analisi della comorbidità sintomatologica tra CAE e ADHD ha evidenziato una

maggior intensità dei sintomi inattentivi nei bambini con ADHD rispetto a quelli con sola CAE, secondo l'Attention Deficit Disorder Evaluation Scale—Home Version (ADDES-HV). Confrontando i profili di attenzione, si sono riscontrati maggiori errori di commissione nei soggetti con CAE e ADHD rispetto ai controlli.

Studi sulla fisiopatologia dei deficit attentivi nella CAE hanno mostrato una ridotta attivazione delle insule anteriori e della corteccia frontale mediale (MFC), con una connettività cerebrale più compromessa in ambito emisferico destro. Per ciò che concerne le basi fisiopatologiche comuni tra CAE e ADHD, emerge l'importanza della Default Mode Network (DMN), che vede un'iperattivazione nei soggetti con ADHD ed anomalie funzionali nei bambini con crisi d'assenza.

In termini di terapia, è stata indagata l'efficacia di farmaci come etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nei pazienti con CAE. L'etosuccimide risulta la monoterapia ottimale, in quanto risulta il farmaco più efficace nel controllo delle crisi con minore impatto sulla disfunzione attentiva rispetto agli altri farmaci indagati.

Per quanto riguarda la prognosi, la letteratura attuale manca di studi specifici sull'evoluzione a lungo termine dell'ADHD nei pazienti con CAE e si concentra principalmente sulle implicazioni psicosociali, evidenziando maggiori difficoltà scolastiche, problemi comportamentali, relazioni familiari e amicali più complesse, e una maggiore prevalenza di problemi psichiatrici ed emotivi rispetto ai controlli.

CONCLUSIONI: Il panorama di conoscenze relativo alla comorbidità tra CAE e ADHD risulta ancora incompleto, specialmente rispetto alla prognosi a lungo termine dei deficit attentivi e all'impatto dei farmaci anticrisi di ultima generazione. Inoltre si segnala la necessità di approfondire ulteriormente la comprensione della fisiopatologia sottostante la comorbidità tra CAE e ADHD. Interventi mirati potrebbero includere l'implementazione di diagnosi precoce e trattamento tempestivo, il sostegno e la fornitura di indicazioni chiare ai familiari e al contesto sociale di riferimento, nonché il controllo di eventuali ulteriori comorbidità.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) commonly co-occurs in children with childhood absence epilepsy (CAE), the predominantly observed form of ADHD being the inattentive subtype.

METHODS AND OBJECTIVES: This study aims to provide a narrative review of the literature, in addition to theoretical overviews on CAE, ADHD, and attention, to examine the comorbidity between ADHD and CAE. It considers clinical data and pathophysiological origins of this association. The study also investigates specific characteristics in patients with this comorbidity, as well as attention deficits not attributable to ADHD in children with CAE. Furthermore, the narrative review attempts to address therapeutic approaches and prognostic perspectives related to this comorbidity.

RESULTS: Clinical data reveal frequent attentional issues in children with CAE, with a high overlap of typical ADHD symptoms, particularly of the inattentive subtype, compared to the general population. The relationship between CAE and ADHD is complex, as CAE can be misdiagnosed as ADHD and *vice versa*. Specifically, children with CAE often exhibit interictal attentional impairments not diagnosable as ADHD, which may persist despite effective treatment of epileptic seizures. Studies have found significant differences in attention assessment scores between children with CAE and healthy control groups. The analysis showed greater distractibility and higher supervision needs in children with CAE compared to controls. Further research using the Continuous Performance Task (CPT) confirmed these results, demonstrating interictal attentional impairments in children with CAE through increased omission errors and longer reaction times compared to controls. Interictal attentional impairments were also found in tasks assessing divided attention and readiness. Analysis of symptomatic comorbidity between CAE and ADHD revealed greater intensity of inattentive symptoms in children with ADHD compared to those exclusively with CAE, according to the Attention Deficit Disorder Evaluation Scale—Home Version

(ADDES-HV). Comparing attention profiles, higher commission errors were observed in subjects with CAE and ADHD compared to controls.

Studies on the pathophysiology of attention deficits in CAE have shown reduced activation of the anterior insula and the medial prefrontal cortex (MFC), with more compromised brain connectivity in the right hemisphere. Regarding common pathophysiological bases between CAE and ADHD, the importance of the Default Mode Network (DMN) emerges, with hyperactivation in subjects with ADHD and functional abnormalities in children with absence seizures.

Regarding therapy, the efficacy of drugs such as ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine has been investigated in CAE patients. Ethosuximide appears to be the optimal monotherapy as it has been found to be the most effective drug in controlling seizures and has shown fewer negative impacts on attentional dysfunction compared to other drugs.

As for prognosis, current literature lacks specific studies on the long-term evolution of ADHD in patients with CAE and primarily focuses on psychosocial implications, highlighting greater academic difficulties, behavioral problems, more complex family and peer relationships, and a higher prevalence of psychiatric and emotional problems compared to controls.

CONCLUSIONS: The knowledge landscape regarding the comorbidity between CAE and ADHD remains incomplete, especially concerning therapy with newer generation antiseizure medications and prognosis. Additionally, there is a need to deepen understanding of the pathophysiology underlying the comorbidity between CAE and ADHD. Implementing targeted interventions on prognosis of attention deficits associated with CAE would be beneficial. These interventions might include early diagnosis followed by timely treatment at symptoms onset, support and guidance for both the family and the social context, as well as the management of additional comorbidities.

INDICE

INTRODUZIONE.....	8
CAPITOLO 1. EPILESSIA CON CRISI DI ASSENZA DELL'INFANZIA (CAE)	12
1.1 Epilessia.....	12
1.2 Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia.....	18
1.2.1 Cause.....	20
1.2.2 Percorsi neurobiologici coinvolti	22
1.2.3 Approfondimenti diagnostici.....	25
1.2.4 Diagnosi differenziali.....	26
1.2.5 Terapia e prognosi.....	27
CAPITOLO 2. L'ATTENZIONE	30
2.1 Introduzione e definizione	30
2.2 Tipologie di attenzione.....	31
2.2.1 Attenzione selettiva.....	31
2.2.2 Attenzione sostenuta.....	33
2.2.3 Attenzione divisa	40
2.3 Fondamenti neurobiologici.....	42
2.4 Modelli a confronto nella fisiologia dell'attenzione selettiva	43
2.4.1 Modelli di Filtro Precoce.....	44
2.4.2 Modelli di Filtro Attenuato.....	46
2.4.3 Modelli di Filtro Tardivo.....	48
2.5 Reti di attenzione	50
2.5.1 Rete di Attenzione Ventrale (VAN) e Rete di Attenzione Dorsale (DAN).....	50
2.5.2 Default Mode Network (DMN)	52
CAPITOLO 3. DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ (ADHD).....	55
3.1 Definizione e caratterizzazione dei sintomi	55
3.1.1 Sottotipi e condizioni sovrapposte.....	57
3.2 Eziologia e Fattori di Rischio.....	59
3.2.1 Fattori genetici	59
3.2.2 Fattori ambientali.....	62
3.2.3 Fattori neurobiologici	63
3.3 Diagnosi	64
3.3.1 Diagnosi differenziale	66
3.3.2 Strumenti diagnostici.....	68
3.4 Decorso e trattamento.....	70
3.5 Basi fisiopatologiche delle terapie farmacologiche.....	72
3.6 Prognosi.....	74
CAPITOLO 4. COMORBIDITÀ ADHD ED EPILESSIA.....	76
CAPITOLO 5. ADHD NEI PAZIENTI CON CAE: UNA REVISIONE NARRATIVA.....	82
5.1 Obiettivi e metodi.....	82
5.1.1 Descrizione degli articoli.....	83
5.2 Risultati.....	84
5.2.1 Frequenza della comorbidità e profilo clinico	84
5.2.2 Manifestazione dei sintomi inattentivi nei soggetti con CAE.....	85
5.2.3 Manifestazione e differenziazione dei sintomi ADHD nei soggetti con CAE.....	89

5.2.4 Basi fisiopatologiche.....	94
5.2.5 Ruolo della terapia farmacologica.....	97
5.2.6 Prognosi	103
5.3 Discussione.....	108
CONCLUSIONI.....	115
BIBLIOGRAFIA.....	116

INTRODUZIONE

L'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) rappresenta la sindrome epilettica pediatrica più comune. Tra le manifestazioni cliniche tipiche di questa forma di epilessia troviamo le cosiddette *assenze*, caratterizzate da fissità dello sguardo, interruzione delle attività in corso, mioclonie palpebrali, automatismi facciali e, principalmente, da una perdita temporanea di consapevolezza.

Le manifestazioni cliniche della CAE possono associarsi a problemi di attenzione, trovandosi spesso in comorbidità con il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Si stima infatti che i bambini affetti da CAE abbiano un rischio più elevato, compreso tra 2,5 e 5,5 volte, di sviluppare ADHD rispetto ai controlli sani. In particolare, l'ADHD si manifesta con una prevalenza del 30-40% nei bambini con epilessia rispetto al 5% nella popolazione pediatrica generale, con una predominanza del sottotipo inattentivo.

Il presente elaborato si propone di fornire, inizialmente, una descrizione teorica dettagliata riguardante i due fenomeni di interesse: epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Verranno presentate le cause, i criteri diagnostici, i trattamenti e il decorso di entrambe le condizioni, nonché le basi neurobiologiche. E' stato inserito inoltre un capitolo relativo all'attenzione, utile alla successiva descrizione dei deficit attentivi non riconducibili ad ADHD presenti nei bambini con CAE. Successivamente viene presentata una revisione narrativa basata sulla letteratura di riferimento, che esamina gli studi clinici sull'associazione tra deficit attentivi, ADHD ed epilessia con crisi di assenza dell'infanzia.

Il primo capitolo delinea approfonditamente l'epilessia con crisi di assenza nell'infanzia (CAE), una forma specifica di epilessia generalizzata genetica, che si manifesta principalmente nei bambini tra i 4 e i 10 anni di età. La caratteristica distintiva di questa patologia sono le *crisi di assenza*, caratterizzate da brevi episodi di perdita temporanea della consapevolezza e della reattività verso l'ambiente circostante. Oltre alle manifestazioni cliniche delle crisi, per una diagnosi accurata di

assenza tipica è fondamentale condurre una registrazione elettroencefalografica (EEG), che evidenzia complessi generalizzati di punte-onda con frequenza superiore a 2,5 Hz e durata compresa tra 3 e 30 secondi. Dopo una dettagliata esposizione dei sintomi tipici del disturbo, si discuteranno le cause, avvalendosi di studi condotti su modelli animali che consentono di identificare le basi neurobiologiche sottostanti alle scariche di punte-onda caratteristiche delle crisi di assenza. Si procederà quindi a esaminare i percorsi neurobiologici coinvolti, nonché le modalità diagnostiche utili per individuare le manifestazioni tipiche delle crisi di assenza. Verranno infine esaminate le principali strategie terapeutiche, che spesso includono l'uso di farmaci anticrisi come trattamento di prima linea, e si discuterà la prognosi della malattia, con tassi di remissione che oscillano tra il 21% e il 74% entro 3-8 anni dall'esordio. Nonostante sia comunemente classificata come una sindrome "benigna", è importante notare che il decorso clinico della CAE può comportare la presenza di deficit di attenzione o altri lievi disturbi comportamentali o cognitivi in comorbidità.

Il secondo capitolo si concentrerà sull'analisi del fenomeno dell'attenzione. Dopo una breve introduzione della definizione, verranno delineate le tre principali tipologie di attenzione e i rispettivi fondamenti neurobiologici. Si esamineranno i vari modelli che concorrono alla comprensione della fisiologia dell'attenzione selettiva, includendo una disamina dei principali modelli del filtro. Inoltre, si analizzeranno i sistemi attentivi nel cervello umano, sia dal punto di vista anatomico che funzionale. La presentazione di questo capitolo porrà le basi per l'introduzione del terzo capitolo, dedicato al disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

Il terzo capitolo introdurrà il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD), partendo dalla sua definizione e dalla caratterizzazione dei sintomi delineati nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quinta edizione (DSM-5). Verranno successivamente esaminati i tre principali sottotipi di ADHD, oltre all'eziologia e ai fattori di rischio che aumentano la probabilità di manifestazione del disturbo. Si fornirà un'analisi degli strumenti utili per la diagnosi del disturbo,

con particolare attenzione alla diagnosi differenziale, considerando che alcune condizioni mediche e psichiatriche possono presentare sintomi sovrapponibili all'ADHD primario. Inoltre, vengono esaminate le opzioni di trattamento per l'ADHD, che comprendono sia terapie farmacologiche che non farmacologiche. Per una comprensione più approfondita del funzionamento delle terapie farmacologiche nel trattamento dell'ADHD, si fornirà una descrizione della fisiopatologia alla base della loro azione. Infine, l'ultimo paragrafo del capitolo discuterà la prognosi del disturbo.

Il quarto capitolo delinea la comorbidità tra epilessia e ADHD, esaminandone la prevalenza, le variabili coinvolte nella sua manifestazione e i fattori influenti come la patologia cerebrale sottostante, gli effetti a lungo termine delle crisi epilettiche e delle scariche epilettiformi all'EEG e l'impatto derivante dall'uso di farmaci anticrisi. Si ipotizzeranno i possibili meccanismi fisiopatologici che sottendono alla comorbidità tra ADHD ed epilessia, evidenziando la condivisione di meccanismi patogenetici comuni per l'ADHD con e senza epilessia. Successivamente, verranno introdotte le procedure di screening per l'ADHD nei bambini affetti da epilessia.

Il quinto e ultimo capitolo presenterà una revisione narrativa della letteratura sull'associazione tra CAE e ADHD. Dopo aver esposto gli obiettivi e i metodi della revisione narrativa, verranno presentate una sintesi dei principali risultati e alcune considerazioni in merito agli esiti ottenuti. In particolare, si descriveranno i deficit attentivi non attribuibili all'ADHD riscontrati nei soggetti con CAE, nonché la manifestazione e la differenziazione dei sintomi ADHD nei soggetti con CAE. Si procederà quindi con una comparazione dei sintomi inattentivi tra i gruppi con manifestazione isolata di ADHD e di CAE. In ultimo, verranno delineati i principali limiti riscontrati nella letteratura di riferimento e, sulla base di questi, si proporranno interventi futuri utili per la diagnosi e la gestione di tale comorbidità.

CAPITOLO 1. EPILESSIA CON CRISI DI ASSENZA DELL'INFANZIA (CAE)

1.1 Epilessia

Nel 2005 la Lega Internazionale Contro l'Epilessia (ILAE) ha commissionato una Task Force per formulare una nuova definizione operativa dell'epilessia a scopo diagnostico clinico. L'epilessia è definita come un disturbo cerebrale caratterizzato da una predisposizione duratura a manifestare crisi epilettiche (Fisher et al., 2014). Prima dell'adozione delle raccomandazioni della Task Force da parte dell'ILAE, la definizione pratica di questa condizione solitamente veniva applicata in presenza di almeno due crisi non provocate con un intervallo che le separa superiore a 24 ore. Le modifiche proposte dalla Task Force alla definizione pratica sono pensate per essere applicate in circostanze speciali che non soddisfano i criteri delle due crisi non provocate (Fisher et al., 2014). Secondo le nuove raccomandazioni, l'epilessia può essere identificata come una malattia cerebrale in presenza di almeno due crisi non provocate (o riflesse) intervallate da oltre 24 ore, una crisi non provocata (o riflessa) accompagnata da una probabilità significativa di ulteriori crisi nel decennio successivo, o in presenza della diagnosi di una sindrome epilettica. Per gli individui che hanno superato l'età associata a una sindrome epilettica specifica o che sono rimasti senza crisi per almeno 10 anni e senza l'uso di farmaci anticrisi per almeno 5 anni, si considera che l'epilessia sia risolta. Il processo di diagnosi del tipo di epilessia ha origine attraverso la classificazione del tipo di crisi e si basa sulla definizione ILAE del 2014 (Fisher et al., 2014). Quest'ultima delinea le categorie di epilessia, tra cui *epilessia generalizzata*, *epilessia focale*, *epilessia generalizzata e focale combinata* e un gruppo di *epilessia sconosciuto*. È importante notare che molte forme di epilessia possono includere tipologie multiple di crisi (Scheffer et al., 2017).

Per la diagnosi dell'epilessia generalizzata, è tipicamente osservabile un'attività di punta-onda generalizzata in diverse tipologie di crisi, come assenze, crisi miocloniche, atoniche, toniche e cloniche. La diagnosi si basa su criteri clinici, supportati dalla presenza di caratteristiche scariche EEG intercritiche tipiche.

Le epilessie focali comprendono disturbi unifocali e multifocali, nonché crisi che coinvolgono un emisfero. Diverse manifestazioni di crisi sono possibili, tra cui crisi focali con consapevolezza conservata, crisi focali con compromissione della consapevolezza, crisi motorie focali, crisi non motorie focali e crisi tonico-cloniche focali bilaterali. Sebbene l'EEG intercritico mostri spesso scariche epilettiformi focali, la diagnosi si basa primariamente su criteri clinici.

E' stato delineato un nuovo gruppo di epilessia combinata generalizzata e focale, poiché alcuni pazienti manifestano crisi sia generalizzate che focali. La diagnosi si fonda su criteri clinici, con il supporto dei risultati dell'EEG.

L'epilessia di tipo sconosciuto viene diagnosticata quando si riconosce la presenza dell'epilessia, ma il medico non può determinare se essa sia di tipo focale o generalizzato a causa di informazioni insufficienti (Scheffer et al., 2017).

La diagnosi di sindrome epilettica si riferisce invece a un insieme di caratteristiche che comprendono caratteristiche cliniche del paziente, tipi di crisi, risultati EEG e caratteristiche di imaging, le quali tendono a manifestarsi congiuntamente. Spesso le sindromi epilettiche presentano caratteristiche di manifestazione legate all'età, come l'età di insorgenza e remissione, fattori scatenanti delle crisi e presenza di variazioni circadiane tipiche (ILAE 1985; ILAE 1989).

Nonostante i potenziali aspetti negativi, la rivalutazione della definizione di epilessia offre vantaggi, come la considerazione delle circostanze a rischio e la possibilità di risoluzione spontanea di alcune forme di epilessia ("autolimitanti") anche in assenza di trattamento farmacologico. La definizione attuale è pensata per adattarsi alla prospettiva di clinici e pazienti, integrandosi in modo efficace con la considerazione di altri fattori individuali sulla base dei quali guidare le specifiche decisioni terapeutiche (Fisher et al., 2014).

L'ILAE, oltre a elaborare una classificazione operativa dell'epilessia, si è occupata anche della definizione delle crisi epilettiche. In particolare, la Task Force ha deciso di utilizzare l'organizzazione di base del 1981 (successivamente ampliata) come punto di partenza per la classificazione operativa revisionata dei diversi tipi di crisi (Berg et al., 2010; Engel et al., 2006).

La Task Force definisce operativamente un tipo di crisi come un raggruppamento utile di caratteristiche critiche a scopo di comunicazione nella pratica clinica, nell'insegnamento e nella ricerca (Fisher et al., 2017).

Le manifestazioni di determinate crisi epilettiche sono specifiche per età e dipendono dalla maturazione cerebrale. Le classificazioni precedenti si concentravano sull'anatomia, distinguendo tra crisi temporali, frontali, parietali, occipitali, diencefaliche o del tronco cerebrale. La ricerca moderna ha rivoluzionato la comprensione dei meccanismi fisiopatologici coinvolti, dimostrando che l'epilessia è una malattia che coinvolge reti neurali, non limitandosi a essere solo un sintomo di anomalie localizzate nel cervello. Da una prospettiva di rete, le crisi potrebbero originarsi nelle reti neocorticali, talamocorticali, limbiche e del tronco cerebrale (Fisher et al., 2017).

L'intenzione della riclassificazione era quella di identificare entità diagnostiche uniche, in modo che quando non fosse possibile formulare una diagnosi sindromica, la terapia e la prognosi si basassero sul tipo di crisi.

Una crisi epilettica è definita come «il verificarsi transitorio di segni e/o sintomi dovuti a un'attività neuronale anomala, eccessiva o sincrona nel cervello» (Fisher et al., 2005).

La classificazione distingue inizialmente le manifestazioni delle crisi tra *focali* o *generalizzate*. Se l'inizio della crisi è ignoto, si configura come crisi ad *esordio sconosciuto*. Nel 2010, l'ILAE ha definito il termine “focale” come riferito a crisi che «originano in reti limitate a un emisfero. Possono essere localizzate in modo discreto o più ampiamente distribuite. Le crisi focali possono anche originare in strutture sottocorticali» (Berg et al., 2010). Le crisi con esordio generalizzato invece sono state descritte come «originanti in qualche punto e coinvolgenti rapidamente reti distribuite bilateralmente» (Berg et al., 2010). La classificazione di una crisi come avente un esordio apparentemente generalizzato non esclude la possibilità di un esordio focale, il quale potrebbe essere oscurato dalle limitazioni intrinseche dei metodi diagnostici attuali. La Task Force raccomanda di classificare una crisi come avente un esordio *focale* o *generalizzato* solo quando vi è un elevato grado di sicurezza/certezza (ad esempio, $\geq 80\%$, scelto arbitrariamente) nella precisione

della determinazione; in caso contrario, la crisi dovrebbe rimanere *non classificata* fino a quando non sono disponibili ulteriori informazioni (Fisher et al., 2017).

Per quanto concerne le crisi focali, il livello di consapevolezza può essere compromesso o mantenuto. La conservazione della consapevolezza indica che la persona è consapevole di sé e dell'ambiente durante la crisi, pur restando immobile. Qualsiasi alterazione della coscienza in qualunque fase della crisi la classifica come crisi focale con alterata consapevolezza (Fisher et al., 2017). Inoltre le crisi focali sono categorizzate in sottogruppi in base ai segni e sintomi motori e non motori che si manifestano all'esordio. La classificazione basata sull'esordio poggia su basi anatomiche, mentre la classificazione in base al livello di consapevolezza è ancorata a una base comportamentale (Fisher et al., 2017).

Anche le crisi generalizzate sono distinte a seconda della presenza di manifestazioni motorie e non motorie, queste ultime riferite come *crisi di assenza*. È opportuno precisare che il termine “assenza” ha un significato comune, ma l'osservazione di uno “sguardo assente” non corrisponde necessariamente a una crisi di assenza, poiché l'interruzione dell'attività può verificarsi anche in altri tipi di crisi (Fisher et al., 2017).

Le manifestazioni generalizzate possono essere asimmetriche, rendendo complicata la differenziazione dalle crisi ad esordio focale. La Task Force ha enfatizzato il concetto di coinvolgimento bilaterale di alcune crisi, piuttosto che generalizzato, poiché le crisi possono essere bilaterali senza coinvolgere ogni rete cerebrale. Il termine *focale con evoluzione a tonico-clonica bilaterale* è stato sostituito a *generalizzazione secondaria*. Tuttavia, il termine “generalizzato” è stato mantenuto per descrivere le crisi che sono generalizzate sin dall'esordio (Fisher et al., 2017).

La classificazione ILAE del 2017 consente l'aggiunta di un numero limitato di qualificatori alle crisi ad esordio sconosciuto al fine di caratterizzarle in modo più preciso. Le crisi ad esordio sconosciuto possono essere identificate con la denominazione “non classificata” o essere specificate ulteriormente attraverso caratteristiche aggiuntive come motorie, non motorie, tonico-cloniche,

spasmi epilettici e arresto comportamentale. Un tipo di crisi inizialmente non classificato può successivamente essere riconosciuto come ad esordio focale o generalizzato (Fisher et al., 2017).

Un'importanza fondamentale deve essere attribuita agli sforzi volti a individuare l'eziologia dell'epilessia del paziente in ogni fase del percorso diagnostico. L'inquadramento eziologico dell'epilessia deriva dall'interpretazione di una serie di informazioni cliniche integrate con gli esiti di alcune indagini strumentali, quali l'elettroencefalografia (EEG) e gli studi di neuroimaging. Questi esami hanno consentito significative scoperte sull'eziologia delle epilessie, riducendo il numero di casi in cui le crisi rimangono senza spiegazione (Scheffer et al., 2017).

È stata riconosciuta la presenza di una varietà di gruppi eziologici, con particolare enfasi su quelli che hanno implicazioni per il trattamento. È possibile che l'epilessia di un paziente sia classificata in più di una categoria eziologica; tali categorie non sono organizzate gerarchicamente e l'importanza assegnata a un determinato gruppo eziologico può dipendere dalle circostanze specifiche del caso (Scheffer et al., 2017).

Il primo gruppo riguarda l'*eziologia strutturale*. Il concetto alla base si fonda sull'idea che un'anomalia strutturale presenti un rischio significativamente aumentato di essere associata all'epilessia sulla base di studi appositamente progettati (Berg et al., 2010). L'eziologia strutturale fa riferimento ad anomalie visibili mediante neuroimaging strutturale, dove l'analisi elettroclinica, insieme alle evidenze di imaging, conducono a una ragionevole inferenza che l'anomalia di imaging sia la causa probabile delle crisi del paziente. Le eziologie strutturali possono derivare da cause acquisite, come ictus, traumi e infezioni, o da cause genetiche, come molte malformazioni dello sviluppo corticale. Nonostante la presenza di una componente genetica in tali malformazioni, la correlazione strutturale costituisce la base sottostante dell'epilessia dell'individuo (Scheffer et al., 2017).

Il secondo gruppo si riferisce all'*eziologia genetica*, che raggruppa le forme di epilessia in cui questa deriva direttamente da una mutazione genetica conosciuta o presunta e in cui le crisi rappresentano un sintomo cardine del quadro clinico. Le epilessie con eziologia genetica sono

estremamente varie e numerose e nella maggior parte dei casi i geni sottostanti rimangono ancora sconosciuti. In primo luogo, l'inferenza di un'etiologia genetica si può basare esclusivamente sulla presenza di una storia familiare di un disturbo autosomico dominante. In secondo luogo, può essere suggerita da studi clinici condotti su popolazioni con la stessa sindrome, come nell'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia o nell'epilessia mioclonica giovanile. In terzo luogo può essere identificata una base molecolare, coinvolgendo un singolo gene o una variante del numero di copie con effetto significativo. Un numero crescente di pazienti presenta anomalie genetiche note che causano epilessie con un ampio spettro fenotipico di severità. La comprensione dello spettro fenotipico associato alle mutazioni di un gene specifico rappresenta un'informazione critica per prevedere l'esito clinico. Va però sottolineato che un'etiologia genetica non esclude un contributo ambientale. È infatti ampiamente riconosciuto che fattori ambientali contribuiscano ai disturbi epilettici; ad esempio, molte persone con epilessia sono più inclini a sviluppare crisi in situazioni di privazione di sonno, stress e malattie intercorrenti (Scheffer et al., 2017).

La causa di epilessia più diffusa a livello mondiale è rappresentata dall'*etiologia infettiva*, in cui l'insorgenza dell'epilessia è correlata a un'infezione (Vezzani et al., 2016).

L'*etiologia metabolica* si riferisce alle forme di epilessia associate a una serie di disturbi metabolici. Si tratta di un campo in continua espansione che sta conducendo a una crescente comprensione del relativo spettro fenotipico. Il concetto di epilessia metabolica si basa sul presupposto che l'epilessia derivi direttamente da un disturbo metabolico noto o presunto, in cui le crisi rappresentano un sintomo cardine del disturbo. Le cause metaboliche si riferiscono a difetti metabolici ben definiti con manifestazioni o alterazioni biochimiche. È verosimile che la maggior parte delle epilessie metaboliche abbia una base genetica, anche se alcune possono essere di natura acquisita (Scheffer et al., 2017).

Il gruppo di epilessie con *etiologia immune* ha origine direttamente da un disturbo del sistema immunitario in cui le crisi costituiscono un sintomo cardine. Recentemente è stata riconosciuta una gamma di epilessie di origine disimmune con presentazioni caratteristiche sia negli adulti che nei

bambini (Vezzani et al., 2016). Tale eziologia può essere delineata quando emergono evidenze di infiammazione del sistema nervoso centrale mediata da autoanticorpi (Scheffer et al., 2017).

L'eziologia, tuttavia, può risultare *sconosciuta*, indicando che la causa sottostante dell'epilessia è ancora da identificare. In questa categoria, la formulazione di una diagnosi specifica è limitata alla semiotica elettroclinica “di base”. La probabilità di individuare la causa dipende dalla completezza delle valutazioni disponibili per il paziente, la quale può variare significativamente tra differenti contesti sanitari e Paesi (Scheffer et al., 2017).

1.2 Epilessia con crisi di assenza dell'infanzia

Il seguente paragrafo esaminerà l'*epilessia con crisi di assenza dell'infanzia* (CAE), una specifica forma di epilessia generalizzata genetica (GGE) (Barone, Van Putten & Visser, 2020). Si tratta di una condizione epilettica frequente che si manifesta principalmente nei bambini tra i 4 e i 10 anni, con un picco di incidenza tra i 5 e i 7 anni, colpendo più spesso le femmine rispetto ai maschi. La CAE rappresenta circa il 10-17% di tutti i casi di epilessia con esordio in età infantile, rendendola la sindrome epilettica pediatrica più comune (Tenney & Glauser, 2013). L'elemento distintivo di questa forma di epilessia è rappresentato dalle *crisi di assenza*, caratterizzate da brevi episodi di momentanea perdita di consapevolezza e reattività verso il mondo esterno (Barone, Van Putten & Visser, 2020). Altre manifestazioni cliniche tipiche delle crisi di assenza comprendono lo sguardo fisso, l'arresto comportamentale, le mioclonie palpebrali e gli automatismi facciali (Tenney & Glauser, 2013).

Il termine *assenza* fu utilizzato per la prima volta nel 1705 per descrivere le crisi epilettiche (Tenney & Glauser, 2013). Tuttavia, una delle prime rappresentazioni cliniche risale ai primi anni del secolo scorso all'interno della letteratura medica tedesca. Nel 1916 Sauer introdusse il termine "pyknolepsy" (picnolessia), dal greco πικνός (picnós), che significa “molto frequente o raggruppato”, per descrivere attacchi ripetuti, ravvicinati ed “aggregati” (Sauer, 1924). Nel 1924, Adie delineò la picnolessia come una forma di epilessia caratterizzata da una significativa percentuale di remissione nei bambini (Adie, 1924).

La Lega Internazionale Contro l'Epilessia (ILAE), nelle sue pubblicazioni sulla classificazione delle crisi, ha categorizzato le *assenze* come tipologie generalizzate di crisi che coinvolgono sia clinicamente che elettrograficamente entrambi gli emisferi cerebrali, differenziandole dalle *assenze atipiche* (Gastaut, 1970)

La Commissione ILAE del 1981 ha definito le crisi di assenza tipiche come episodi «di insorgenza improvvisa di interruzione delle attività in corso, fissità dello sguardo, possibile deviazione verso l'alto degli occhi con durata di pochi secondi, associati a complessi punta-onda simmetrici a 2-4 Hz, prevalentemente a 3 Hz, con attività di fondo normale» (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, 1981).

Per quanto riguarda la classificazione sindromica, negli anni '80 l'ILAE pubblicò i primi articoli fondamentali nei quali le epilessie con crisi di assenza tipiche venivano designate come "primarie" o "idiopatiche". Queste forme si manifestavano in individui privi di deficit neurologici evidenti e senza fattori eziologici noti. La categorizzazione comprendeva l'*epilessia con crisi di assenza dell'infanzia* (CAE), l'*epilessia con crisi di assenza giovanile* (JAE) e l'*epilessia con assenze miocloniche*. La classificazione includeva anche altri tipi di sindromi epilettiche che potevano presentare crisi di assenza, come l'*epilessia mioclonica giovanile* (JME) e altre sindromi nelle quali l'insorgenza di crisi di assenza era possibile, come l'*epilessia con specifiche modalità di precipitazione delle crisi* e le *crisi tonico-cloniche generalizzate* (GTCS) al risveglio (Duncan, 1995).

Oltre alle caratteristiche semiologiche delle crisi, per la corretta diagnosi di assenza tipica è indispensabile ottenere una registrazione elettroencefalografica (EEG). I primi studi di registrazione dell'elettroencefalogramma furono condotti da Hans Berger nel 1933, il quale osservò per primo un esempio di scariche ritmiche note come complessi punta-onda (Berger, 1933). Due anni dopo, Gibbs, Davis e Lennox (1935) descrissero le sue caratteristiche principali.

L'elettroencefalogramma (EEG) dei pazienti con CAE mostra classicamente un pattern specifico durante le assenze, vale a dire bouffées transitorie e improvvise di complessi punta-onda bilaterali,

sincroni e simmetrici di grande ampiezza, con una predominanza frontale sia nell'uomo che nei roditori (Barone, Van Putten & Visser, 2020). L'EEG critico di una tipica crisi di assenza mostra complessi di punta-onda generalizzati che sono maggiori di 2,5 Hz, tipicamente tra 3 e 4,5 Hz, di durata compresa tra 3 e 30 secondi (Tenney & Glauser, 2013), anche se possono raggiungere il minuto e verificarsi più volte al giorno (Thio, 2013). Nel 1936, Gibbs, Lennox e Gibbs riportarono che i complessi punta-onda (SWC) critici erano più veloci all'inizio delle crisi e avevano una predominanza sulle regioni anteriori.

Le crisi di assenza, talvolta, possono presentarsi in modo atipico. Da un punto di EEG, le anomalie parossistiche critiche possono mostrare un certo grado di irregolarità. Da un punto di vista clinico, possono associarsi l'ipertono muscolare o la perdita del tono posturale nella regione della testa e del tronco, clonie ritmiche del capo e degli arti e contrazioni muscolari palpebrali e periorali.

Nonostante siano trascorsi più di tre secoli dalla sua prima segnalazione, assistiamo costantemente a nuovi progressi nella nostra comprensione della classificazione, del trattamento, della fisiopatologia e della prognosi delle crisi di assenza e delle sindromi a queste correlate (Tenney & Glauser, 2013). Nonostante nel lungo termine vada incontro a remissione, questa tipologia di epilessia può incidere significativamente sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia, pertanto una corretta diagnosi e un adeguato trattamento sono fondamentali per gestire efficacemente questa condizione medica (Thio, 2013).

1.2.1 Cause

L'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) viene classificata all'interno delle Epilessie Generalizzate.

La rilevanza della genetica nello sviluppo delle epilessie con assenze è riconosciuta da oltre 70 anni. Lo studio su modelli animali è particolarmente utile per identificare le cause sottostanti la manifestazione delle scariche di punta-onda (Depaulis & Charpier, 2017). La scoperta di una specifica regione corticale responsabile delle scariche di punta-onda nei modelli roditori di epilessia genetica con crisi di assenza (AE) ha recentemente stimolato indagini che esplorano se le diverse

caratteristiche dei neuroni ictogeni siano presenti fin dalla nascita o si sviluppino progressivamente durante la maturazione cerebrale. Questo interrogativo è cruciale per la progettazione di trattamenti in grado di intervenire sull'epilettogenesi. Nei modelli roditori di AE, l'età in cui compaiono le prime punte-onda varia da 25 a 120 giorni dopo la nascita (Jarre et al., 2017).

Due recenti studi condotti su ratti GAERS e topi C3H/HeJ hanno dimostrato che le punte-onda maturano progressivamente durante le prime tre settimane postnatali, un periodo critico per lo sviluppo corticale nei roditori (Jarre et al., 2016; Ellens et al., 2009).

Nonostante i periodi di età presentino leggere differenze tra i due modelli, il corso dell'epilettogenesi può essere suddiviso in tre fasi distinte. La prima fase è contrassegnata da "scariche oscillatorie", caratterizzate da picchi stretti e irregolari. In entrambi i modelli, queste scariche sono rare, hanno una frequenza di circa 5 Hz e si verificano simultaneamente a un arresto comportamentale (Jarre et al., 2016). La loro assenza nei controlli non epilettici della stessa età suggerisce che siano specifiche per l'epilettogenesi nell'AE, rappresentando potenzialmente un'attività cerebrale ritmica correlata (Jarre et al., 2016; Ellens et al., 2009). La seconda fase è caratterizzata dalla comparsa di punte-onda frammiste alle scariche oscillatorie. Queste scariche miste compaiono per la prima volta intorno a P25 nei GAERS e P15 nei topi C3H/HeJ. Nei GAERS, la proporzione di punte-onda aumenta con l'età. Dopo P30 in entrambi i modelli, le scariche sono composte principalmente da una maggiore proporzione di punte-onda, con un aumento della frequenza fino a 8-9 Hz (Jarre et al., 2016; Ellens et al., 2009). È rilevante notare che tra P15 e P30, come evidenziato nei GAERS, si verifica un affinamento progressivo del pattern punte-onda con un continuo restringimento del picco e un aumento dell'ampiezza dell'onda (Depaulis, & Charpier, 2017). Ciò suggerisce un graduale aumento della sincronizzazione della popolazione neuronale responsabile delle scariche di punte-onda. Utilizzando registrazioni elettrofisiologiche intracellulari in vivo di neuroni piramidali dello strato profondo, simili a quelli degli adulti, nei ratti GAERS, è stato dimostrato che questa maturazione delle scariche corticali è correlata a un progressivo aumento dell'eccitabilità intrinseca dei neuroni corticali. Questi

cambiamenti si manifestano nel ratto durante un periodo critico di maturazione corticale, noto per essere fondamentale nello sviluppo delle reti funzionali nella corteccia somatosensoriale. I meccanismi molecolari coinvolti in questo sviluppo funzionale potrebbero quindi giocare un ruolo chiave nella fisiopatologia dell'AE (Depaulis, & Charpier, 2017).

1.2.2 Percorsi neurobiologici coinvolti

L'epilessia viene sempre più considerata come un disturbo delle reti cerebrali su larga scala, in quanto si osserva che reti funzionali altrimenti indenni vengono coinvolte durante l'attività epilettica. Nel contesto delle crisi epilettiche, si rileva che quando queste diffondono ampiamente nel cervello, seguendo vie neurali preesistenti, i pazienti perdono il controllo su alcune funzioni. La normalizzazione di tali funzioni, al termine delle crisi, suggerisce che le regioni cerebrali coinvolte siano cruciali anche per le normali attività cerebrali (Leitgeb et al., 2020).

Per quanto attiene alla forma di epilessia di nostro interesse, la connettività cortico-talamica sembra avere un ruolo cruciale nella CAE (Li et al., 2017; Jiang et al., 2019).

Le teorie tradizionali riguardanti la fisiopatologia della CAE sono principalmente due: la *teoria centroencefalica* e la *teoria corticoreticolare generalizzata* (Carney & Jackson, 2014). Entrambe riconoscono un ruolo primario al sistema reticolare nei meccanismi che producono crisi di assenza (Unterberger et al., 2018; Carney & Jackson, 2014).

Nella teoria centroencefalica il talamo è il motore principale, genera l'inizio delle attività critiche: le assenze originerebbero nel sistema di integrazione del tronco encefalico superiore (“centroencefalo”) e subito dopo raggiungerebbero la corteccia (Mirsky et al., 1986).

La teoria corticoreticolare invece sostiene che le proiezioni del sistema reticolare alla corteccia siano essenziali per la generazione delle scariche di punta-onda fin dall'esordio (Gloor, 1986). Le assenze, secondo questa teoria, derivano dall'ipereccitabilità della corteccia e dalla sua interazione con gli stimoli provenienti dal talamo.

Una terza teoria, più recente, è la *teoria del focus corticale*; presuppone la presenza di un focus corticale all'origine delle crisi di assenza (Meeren et al., 2005). Un focus epilettico rappresenta

un'area cerebrale in cui i neuroni possono transire da uno stato normale a uno patologico, spesso in modo improvviso e imprevedibile, manifestando alterazioni specifiche e variabili nella struttura e/o nella funzione delle reti neuronali locali (Depaulis & Charpier, 2017). Le successive oscillazioni nella rete talamo-corticale esitano nella generalizzazione dell'attività epilettiforme (Carney & Jackson, 2014). Le assenze, quindi, possono essere descritte come crisi generalizzate, presumibilmente con esordio focale o regionale (Barone et al., 2020).

Come sostegno alla *teoria del focus corticale* per le CAE è stato identificato l'inizio focale delle punte-onda nella corteccia somatosensoriale primaria (SoCx) in modelli animali (topi e ratti), attraverso registrazioni EEG, esperimenti di risonanza magnetica funzionale (fMRI) e studi farmacologici. La CAE, infatti, non può essere completamente esplorata nei pazienti umani, per questo ci vengono in aiuto i modelli animali genetici, in particolare i ratti con scariche di punte-onda rilevate sull'elettroencefalogramma, che rappresentano un valido modello della patologia umana, consentendo un'esplorazione approfondita della fisiopatologia di questa forma epilettica (Depaulis & Charpier, 2017). Quindi, ricerche recenti, impiegando una gamma diversificata di metodi, hanno evidenziato che le crisi assenza, caratterizzate da punte-onda a 3 Hz, hanno origine nella corteccia somatosensoriale primaria e si propagano successivamente alle cortecce motorie e ai nuclei talamici. Le registrazioni elettrofisiologiche intracellulari in vivo hanno rilevato che i neuroni piramidali degli strati profondi della corteccia manifestano un'attivazione rapida, ipereccitabilità e caratteristiche di ipersincronizzazione, conferendo loro un ruolo preminente come *neuroni ictogeni* nelle crisi di assenza (Depaulis & Charpier, 2017). Questi neuroni emergono come i primi ad attivarsi durante una scarica di punte-onda, risultando necessari e sufficienti per innescare le punte-onda nei circuiti cortico-talamici. Quindi, in simultanea all'esordio dell'attività critica nell'elettrocorticogramma (ECoG), i principali tipi di neuroni presenti nella neocorteccia, ovvero i neuroni piramidali, le cellule stellate e gli interneuroni GABAergici, manifestano concomitanti cambiamenti nel loro profilo di attività intracellulare. I loro modelli irregolari di attività sinaptica e di scarica tra le punte-onda sono rapidamente soppiantati da

depolarizzazioni di membrana ritmiche sincronizzate con le punte dell'ECOG, generando differenti tassi di scariche di potenziale d'azione a seconda del tipo di cellula coinvolta (Depaulis & Charpier, 2017). Tali parossismi cellulari si sovrappongono a un'iperpolarizzazione sostenuta che caratterizza l'intera fase della crisi, causata da una temporanea cessazione del “bombardamento” sinaptico fisiologico (Depaulis & Charpier, 2017). Tale evento induce uno spostamento passivo verso il potenziale di membrana a riposo, determinando una riduzione complessiva della conduttanza di membrana. Questo rende i neuroni maggiormente reattivi agli input eccitatori ricorrenti. Inoltre, studi longitudinali durante il processo di maturazione cerebrale suggeriscono lo sviluppo graduale di tali caratteristiche nel tempo. Malgrado le crisi epilettiche di assenza siano ancora classificate come “crisi generalizzate” in clinica, gli esami EEG e magnetoencefalografici condotti su giovani pazienti affetti da assenze epilettiche (AE) evidenziano come l'inizio dei parossismi cerebrali sia spesso associato a un'attivazione precoce di specifiche aree corticali, spesso a carattere unilaterale, localizzate nelle regioni frontali o orbitali (Depaulis & Charpier, 2017). Questi risultati suggeriscono che le crisi epilettiche di assenza non siano veramente “generalizzate”, con coinvolgimento immediato e globale della corteccia, ma siano piuttosto iniziate da reti corticali specifiche e poi si propaghino. Studi su bambini con CAE tipica hanno riscontrato volumi significativamente più piccoli di materia grigia nel giro frontale orbitale sinistro rispetto ai bambini senza epilessia appaiati per età e sesso (Depaulis & Charpier, 2017). Indagini precedenti hanno evidenziato alterazioni nella funzionalità a riposo di specifiche reti cerebrali nei bambini affetti da CAE (Li et al., 2015; Luo et al., 2014; Wang et al., 2017). Sono state documentate differenze nella connettività funzionale mediante l'utilizzo dell'analisi dei componenti indipendenti (ICA), concentrandosi in particolare sulla *rete di attenzione dorsale*, sulla *rete di salienza* e sulla *rete di modalità predefinita* (Default Mode Network) (Li et al., 2015). In aggiunta, si sono riscontrate interruzioni degli hub (o nodi) nella rete funzionale relativa al “default mode network” e al talamo (Wang et al., 2017). Ulteriormente, è emersa una minore efficienza organizzativa nella rete strutturale cerebrale di bambini affetti da CAE (Qiu et al., 2017). Sebbene studi precedenti abbiano

già dimostrato una riorganizzazione dell'intera rete funzionale cerebrale durante le crisi di assenza (Liao et al., 2014), attualmente permane un'incertezza riguardo al coinvolgimento della rete funzionale a riposo nell'ambito della CAE, ossia durante i periodi intercritici, su scala cerebrale complessiva (Drenthen et al., 2020).

1.2.3 Approfondimenti diagnostici

I sintomi durante una crisi generalmente presentano caratteristiche stereotipate (manifestandosi in modo uniforme o simile ad ogni occorrenza), episodiche (insorgendo e regredendo ciclicamente) e/o possono risultare imprevedibili (Wilfong, 2016). Inizialmente, al manifestarsi di una crisi in un soggetto, si procede all'analisi delle possibili cause sottese. Esempi di fattori da considerare in caso di crisi includono squilibri elettrolitici, disidratazione, ipoglicemia, infezioni o traumaticranici. In presenza di crisi, risulta opportuno eseguire esami diagnostici di imaging e l'elettroencefalogramma (EEG) (Kaeberle, 2018).

Le crisi di assenza si contraddistinguono per una brusca e facilmente riconoscibile interruzione dell'attività in corso (Kessler & McGinnis, 2019). Gli elementi anamnestici indicativi di crisi di assenza includono la modifica improvvisa dell'espressione facciale e automatismi facciali (quali schioccare le labbra o battere le palpebre).

Il percorso evolutivo di un bambino affetto da CAE solitamente manifesta una normale progressione, sebbene all'esordio della condizione si possano presentare deficit di attenzione o altri lievi disturbi comportamentali o cognitivi in comorbidità. Il sospetto diagnostico di CAE può essere posto durante una visita ambulatoriale mediante un'anamnesi attenta, un esame fisico che comprenda la procedura di iperventilazione e la diagnosi confermata mediante l'esecuzione di un elettroencefalogramma (EEG) di routine (Carmant et al., 1996). La prima fase include quindi la raccolta di informazioni dettagliate grazie al contributo dei genitori del bambino, esaminando la storia medica del paziente, volto ad identificare l'eventuale presenza di familiarità per epilessia, a determinare se l'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo psicomotorio sia avvenuta in epoca fisiologica e ad indagare il rendimento scolastico del bambino. Successivamente, il medico

procede con un esame clinico neurologico, che nel caso della CAE deve presentare esito normale. Inoltre, durante la valutazione è possibile fare eseguire al bambino una procedura di *iperventilazione*, la quale richiede al paziente di soffiare su una girandola o su una striscia di carta per 2-3 minuti durante la visita. Essa frequentemente rappresenta un metodo semplice per indurre crisi di assenza nei bambini affetti da questa patologia (Thio, 2013). L'inclusione dell'iperventilazione in un EEG di routine che riveli complessi generalizzati di punte-onde a 3 Hz contribuirà a confermare una diagnosi sospettata su base clinica in un paziente non trattato (Thio, 2013).

1.2.4 Diagnosi differenziali

Come è stato già descritto, l'*epilessia con crisi di assenza dell'infanzia* (CAE) è una sindrome epilettica che si verifica nei bambini di età scolare, con un picco di incidenza tra i 5 e i 7 anni. La definizione ILAE di CAE include assenze molto frequenti (da diverse a molte al giorno) e un EEG con scariche di punte-onda bilaterali, sincrone e simmetriche a 3 Hz (International League Against Epilepsy, 1989). Esiste un più raro sottogruppo di pazienti con insorgenza di crisi di assenza di età inferiore ai 4 anni, una parte dei quali presenta un deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1 (Mullen et al., 2010). La sottopopolazione di bambini con epilessia con crisi di assenza ad esordio precoce è clinicamente e geneticamente distinta dai bambini con CAE e non sarà oggetto della presente trattazione.

Un disturbo correlato, ma distinto, in cui prevalgono le crisi di assenza, è l'*epilessia con crisi di assenza giovanile* (JAE), che si manifesta tipicamente tra i 10 e i 15 anni di età e si caratterizza anch'essa per crisi di assenza, seppur meno frequenti (talvolta verificandosi poche volte al giorno o meno di una volta al giorno). Nonostante la presenza di assenze come principale tipologia di crisi nella JAE, si osserva un'alterazione meno completa della consapevolezza e dell'interazione ambientale. Va notato che, nonostante ciò, la durata delle scariche elettroencefalografiche può essere più lunga (Tenney & Glauser, 2013).

I bambini che manifestano episodi di assenze epilettiche tra i 10 e i 12 anni spesso presentano una sovrapposizione diagnostica con la CAE e non è chiara la distinzione tra queste sindromi in termini di criteri quali l'età di insorgenza e la presenza di eventi “picnolettici” e “non picnolettici” (Reutens & Berkovic, 1995).

Un fattore distintivo rispetto alla CAE è che le crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) sono molto più comuni nella JAE ed è stato riportato che si verificano in quasi l'80% dei pazienti (Wolf & Inoue, 1984).

Numerosi studi riportano che le crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) si sviluppano in circa il 40% dei bambini con crisi di assenza all'esordio (Loiseau et al., 1983; Currier et al., 1963; Livingston et al., 1965; Charlton et al., 1967; Oller-Daurella & Sanchez, 1981).

La prognosi della JAE risulta non chiara. Evidenze suggeriscono che i pazienti che manifestano esclusivamente crisi di assenza presentano una probabilità maggiore di ottenere il controllo totale delle crisi rispetto a coloro che affrontano episodi di assenza combinati con GTCS. (Tovia et al., 2006, citato in Tenney & Glauser, 2013). Si ritiene che la JAE persista in età adulta a tassi più elevati rispetto alla CAE.

1.2.5 Terapia e prognosi

L'approccio al trattamento dell'epilessia nella maggior parte dei casi prevede l'utilizzo di farmaci anticrisi come strategia primaria. La scelta del farmaco è un processo complesso che tiene conto di diversi fattori, tra cui la specifica tipologia di epilessia, la tolleranza individuale e l'efficacia clinica (Bourgeois et al., 2015). Per quanto riguarda l'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE), tre farmaci anticrisi vengono comunemente impiegati come terapia di prima linea: etosuccimide (ESM), acido valproico (VPA) e lamotrigina (LTG) (Kessler & McGinnis, 2019).

Prima del 2010 studi randomizzati di breve durata hanno esaminato la monoterapia iniziale con ESM, VPA e LTG in bambini con CAE (Glauser et al., 2010). Alla visita della settimana 16-20, si è osservato che i soggetti sottoposti a trattamento con ESM (53%) e VPA (58%) manifestavano tassi di libertà da crisi significativamente superiori rispetto ai bambini trattati con LTG (29%); inoltre, i

soggetti trattati con ESM presentavano minori deficit attentivi rispetto ai soggetti trattati con VPA (Glauser et al., 2010).

Questa combinazione di risultati implica che l'ESM sia la monoterapia iniziale ottimale per la CAE. Tuttavia la monoterapia con ESM può non essere efficace in percentuali fino al 47% dei soggetti (Glauser et al., 2010).

Le evidenze disponibili suggeriscono che il meccanismo principale d'azione dell'ESM consiste nel bloccare le correnti di calcio transitorie a bassa soglia, prodotte dai canali del calcio di tipo T nei neuroni talamici. Questo blocco impedisce la sincronizzazione dei neuroni corticotalamici, prevenendo così la generazione delle scariche di punte-onda caratteristiche delle crisi di assenza (Coulter et al., 1989).

VPA è il farmaco di scelta come monoterapia iniziale nella CAE quando si è verificata una crisi tonico-clonica generalizzata, poiché l'ESM non si dimostra efficace contro tipi di crisi diversi dalle crisi di assenza (Kessler & McGinnis 2019). Il VPA è preferito anche come secondo trattamento quando l'ESM fallisce, sia per ragioni di efficacia che di tollerabilità. Il VPA è un farmaco anticrisi ad ampio spettro che sembra agire attraverso diversi meccanismi. Tra questi, vi è l'aumento dei livelli di acido gamma-aminobutirrico (GABA) nel cervello, il blocco dei canali del sodio voltaggio-sensibili e l'attivazione della conduttanza del potassio calcio-dipendente (Johnston, 1984). Numerosi studi prospettici "open-label" hanno esaminato la LTG come terapia iniziale per la CAE e hanno riportato tassi di successo nel controllo delle crisi tra il 50 e l'80% (Frank et al., 1999; Holmes et al., 2008). La LTG potrebbe essere considerata come seconda monoterapia nel caso in cui l'ESM risulti inefficace e il VPA sia una scelta meno preferibile per un determinato paziente. In uso clinico dalla metà degli anni '90, LTG agisce come bloccante dei canali del sodio voltaggio e uso-dipendente, ma a differenza di altri agenti bloccanti dei canali del sodio, l'efficacia dell'LTG nell'epilessia generalizzata non è ancora completamente caratterizzata e verosimilmente implica uno o più ulteriori meccanismi d'azione (Kessler & McGinnis, 2019).

Per ciò che concerne l'esito e la prognosi, i tassi di remissione nella CAE, sulla base di studi epidemiologici di coorte, variano dal 21% al 74% (Berg et al., 2001; Yoshinaga et al., 2004).

La completa remissione di solito si manifesta tra 3 e 8 anni dall'inizio della malattia. Tuttavia, in circa il 30% dei casi, le crisi epilettiche persistono sotto forma di semplici assenze (10-15%) o come crisi miocloniche o tonico-cloniche generalizzate (5-15%). In alcuni casi, la condizione può evolvere verso l'epilessia mioclonica giovanile (5-15%) (Rudolf, 2015).

Pur essendo categorizzata come una sindrome "benigna", il decorso clinico della CAE mostra una variabilità significativa e i tassi di remissione risultano notevolmente inferiori rispetto ad altre forme di epilessie idiopatiche classicamente considerate benigne (Shinnar et al., 1994).

CAPITOLO 2. L'ATTENZIONE

2.1 Introduzione e definizione

L'attenzione è da considerarsi come una funzione che regola l'attività dei processi mentali, selezionando e organizzando le informazioni provenienti dall'ambiente per generare una risposta appropriata (Làdavas & Berti, 2020). Si tratta di un processo cognitivo che guida la percezione e che rappresenta la capacità di concentrarsi selettivamente su determinati stimoli - siano essi visivi, uditivi o di altra natura - simultaneamente filtrando e ignorando altre fonti di informazione (Driver, 2001).

Questo processo è strettamente collegato alla nostra capacità di elaborare informazioni in modo efficiente, di rispondere alle richieste ambientali e di mantenere la consapevolezza delle nostre esperienze. Inoltre, non solo incide sulla nostra percezione, ma influisce anche su fondamentali processi cognitivi come la memoria e l'apprendimento. L'attenzione è limitata e la sua gestione efficace è essenziale per un funzionamento cognitivo ottimale. Si tratta quindi di un processo dinamico e complesso che svolge un ruolo cruciale nella nostra interazione con il mondo circostante e nella capacità di elaborare le informazioni in modo significativo. In altre parole, potremmo concepire l'attenzione come un *cancello per la coscienza*, poiché in ogni istante siamo consapevoli soltanto di ciò su cui ci stiamo concentrando: ciò che vediamo, udiamo, percepiamo e ricordiamo non è solo determinato dalle informazioni che raggiungono i nostri sensi, ma anche su quali aspetti di queste informazioni decidiamo di focalizzare la nostra attenzione. William James, psicologo e filosofo statunitense, ha enfatizzato questo concetto asserendo che «la mia esperienza è determinata da ciò a cui scelgo di dedicare la mia attenzione» (James, 1890, p. 402).

Lo stimolo, quindi, possiede delle particolari caratteristiche in grado di attirare l'attenzione degli individui ed elicitare delle risposte. Le caratteristiche più pregnanti riguardano l'intensità dello stimolo, le sue dimensioni, la sua durata, il contenuto emozionale e la novità.

2.2 Tipologie di attenzione

L'attenzione, fondamentale nell'architettura cognitiva umana, si manifesta in diverse forme. Generalmente, quando parliamo di attenzione ci riferiamo a tre principali tipologie: l'*attenzione selettiva*, l'*attenzione sostenuta* e l'*attenzione divisa*. Esse svolgono ruoli distinti nei processi cognitivi, consentendo rispettivamente di mantenere la concentrazione su un'attività prolungata, di selezionare stimoli rilevanti e di distribuire l'attenzione su più compiti contemporaneamente. Esplorare le caratteristiche e le dinamiche di ciascun tipo di attenzione offre un quadro più completo della complessità con cui la mente umana gestisce e si adatta alle sfide cognitive.

2.2.1 Attenzione selettiva

Con il termine *attenzione selettiva* si intendono tutti quei meccanismi che portano la nostra esperienza a essere dominata da un oggetto piuttosto che da un altro (Driver, 2001). Essa considera sia la capacità di contrastare la distrazione, sia l'abilità di mantenere la concentrazione su una fonte ricca di informazioni "deboli" in presenza di distrattori "forti" (Làdavas & Berti, 2020); dunque, non si limita alla mera identificazione di ciò che è rilevante, ma implica anche l'abilità di escludere o inibire ciò che non lo è, come il rumore ambientale, in uno specifico istante temporale. Questo processo si traduce in una duplice azione: da un lato, selezioniamo attentamente ciò che è rilevante, ignorando ciò che è irrilevante; dall'altro lato, non ci sfugge l'importanza di qualcosa di rilevante ma non atteso. Se tale elemento inaspettato possiede caratteristiche particolari, è in grado di attirare l'attenzione, dando vita a un meccanismo di distrazione e di riorientamento dell'attenzione.

L'attenzione selettiva emerge come sostegno fondamentale per l'elaborazione delle informazioni, operando nel dominio dello spazio, del tempo e delle caratteristiche dello stimolo. A seconda dell'obiettivo specifico, vengono attivati differenti meccanismi attentivi. Ad esempio, le aspettative possono essere guidate dalla posizione spaziale, da un momento temporale - fenomeno dell'*attentional blink* -, dalle caratteristiche percettive o semantiche dello stimolo. In questo modo, l'attenzione selettiva si configura come un intricato processo che si adatta dinamicamente alle esigenze cognitive, plasmando la nostra percezione del mondo circostante.

L'attenzione selettiva è in rapporto con il *livello di attivazione*, pur non coincidendo con esso. Il grado di attivazione dell'organismo ha il potenziale di influenzare la capacità selettiva del sistema ricevente: quando il livello di attivazione è insufficiente, tutte le stimolazioni entrano indiscriminatamente, comportando un decadimento delle prestazioni individuali. In contrasto, se il livello di attivazione è eccessivo, il sistema di filtraggio può ridurre troppo drasticamente le informazioni in ingresso, determinando altresì una diminuzione delle prestazioni complessive (Ladavas & Berti, 2020).

Numerose indagini hanno evidenziato la presenza di meccanismi attentivi in grado di influire sulle caratteristiche fondamentali degli stimoli visivi. In questa situazione, l'attenzione è focalizzata su una specifica posizione nello spazio a discapito di altre posizioni spaziali. Le ricerche condotte con la tecnica PET sembrano supportare l'esistenza di almeno due sistemi attentivi distinti: uno situato posteriormente, specializzato nella selezione della posizione spaziale degli stimoli, e uno anteriore dedicato alla selezione delle caratteristiche degli stimoli - forma, colore e dimensione - e alla loro integrazione; esisterebbe quindi una dissociazione, sia di tipo anatomico che funzionale, tra i sistemi attentivi e quelli di processamento delle informazioni. In particolare, il Sistema Attenzionale Posteriore (PAS) include la porzione laterale della corteccia parietale posteriore, i nuclei talamici - pulvinar, nucleo reticolare - e il collicolo superiore. Il Sistema Attenzionale Anteriore (AAS), invece, è costituito da regioni della corteccia prefrontale mediale, tra cui la corteccia cingolata anteriore e l'area supplementare motoria.

Come appena accennato, la rete Attenzionale Posteriore (PAS) è responsabile dell'orientamento dell'attenzione nello spazio verso sorgenti di stimolazione in diverse modalità sensoriali. Riceve informazioni dalla via dorsale - o via "del dove" - la quale si contrappone alla via ventrale - o via "del cosa". Al sistema PAS spetta principalmente la funzione di decisione circa la permanenza del focus attentivo in un determinato spazio o il suo disancoraggio e spostamento verso nuove posizioni. Lo scopo di questo sistema è quello di facilitare l'attivazione della via ventrale solo per oggetti di interesse e non da qualsiasi stimolo presente nello spazio.

D'altra parte, il sistema Attenzionale Anteriore (AAS) viene attivato in base al numero di segnali che deve rilevare. Il giro del cingolo in particolare, coinvolto in questo sistema, è particolarmente attivo nel momento in cui devono essere rilevati diversi attributi di uno stesso stimolo o selezionare determinate proprietà di un oggetto a scapito di altre.

Inoltre, possiamo ulteriormente suddividere l'attenzione selettiva in *attenzione volontaria* e *attenzione automatica*. L'*attenzione selettiva volontaria* richiede l'impegno consapevole su uno specifico stimolo o una determinata area dello spazio ed entra in gioco quando si devono affrontare nuove situazioni. Al contrario invece, l'*attenzione selettiva automatica* è guidata e attratta in modo involontario e istantaneo da uno stimolo specifico dell'ambiente e non dalle intenzioni o dagli scopi dell'individuo (Làdavas & Berti, 2020).

2.2.2 Attenzione sostenuta

Con il termine *attenzione sostenuta* si intende un livello di attenzione prolungato nel corso del tempo (Làdavas & Berti, 2020). La competenza nel mantenere l'attenzione costituisce un elemento cruciale per la maggior parte delle attività quotidiane, con effetti concreti che incidono sui risultati accademici, sulla sicurezza, sulla comunicazione sociale e sulla salute mentale. Tuttavia, l'attenzione sostenuta riceve generalmente meno interesse rispetto agli aspetti temporanei dell'attenzione, come la divisione e la selezione attentiva. Ciò che caratterizza le indagini sull'attenzione sostenuta è l'attenzione alle prestazioni su un singolo compito nel tempo, mirando a spiegare sia le fluttuazioni all'interno di un individuo che le differenze individuali nella capacità globale di mantenere prestazioni stabili nel compito. Fino a poco tempo fa, la ricerca sull'attenzione sostenuta spesso non considerava che le prestazioni variano all'interno di un individuo da momento a momento e che tali fluttuazioni hanno cause eterogenee, ciascuna delle quali può influenzare in modo unico il flusso di elaborazione delle informazioni dirette al compito (Esterman & Rothlein, 2019).

Lo studio sull'attenzione sostenuta viene spesso affiancato allo studio del *livello di attivazione* o *arousal*, inteso come la «prontezza fisiologica di rispondere a stimoli interni ed esterni» (Làdavas &

Berti, 2020). Bisogna considerare che il livello di attivazione dell'organismo e la vigilanza sono due concetti indipendenti, anche se spesso hanno un buon grado di correlazione. La ricerca ha voluto indagare le aree cerebrali e l'eventuale presenza di un differente coinvolgimento dei due emisferi sottese all'attenzione sostenuta. In particolare, le ricerche sull'attenzione sostenuta richiedono al soggetto il riconoscimento di un segnale su un rumore di fondo: generalmente, stimoli deboli costituiscono il rumore di fondo, mentre stimoli intensi costituiscono i segnali da rilevare fornendo risposte esplicite - verbali o motorie. In linea di massima i risultati dimostrano che la prestazione al compito peggiora con il passare del tempo, sia a causa dell'aumentare dei falsi allarmi che a causa delle omissioni. Per quanto riguarda gli studi relativi alle aree cerebrali coinvolte, è emerso che sembra esserci una specializzazione emisferica per l'attenzione sostenuta, la quale vede un'abilità maggiore dell'emisfero destro, rispetto al sinistro, nel mantenere l'attenzione per un periodo prolungato. In particolare, l'emisfero destro sembra esercitare, oltre al suo ruolo nell'attenzione sostenuta, anche un ruolo importante nel mediare il livello di *arousal*. Infatti ricerche su soggetti sani (Heilman, Watson & Valenstein, 1985) hanno dimostrato che quando lo stimolo è preceduto dalla presenza di un segnale di allerta, il livello di attivazione viene innalzato ed il segnale viene inviato a entrambi gli emisferi, accelerando i tempi di reazione della mano sinistra, controllata dall'emisfero destro rispetto a quelli della mano destra, controllata dall'emisfero sinistro. Inoltre, anche il lobo frontale sembra ricoprire un ruolo importante nei livelli di *arousal*. Nello specifico, studi di lesione corticale focale o diffusa sono concordi nel dimostrare un interessamento dei lobi frontali nel grado di prontezza fisiologica rispetto a stimoli interni ed esterni (Làdavas & Berti, 2020).

Per quanto riguarda la capacità di mantenere stabili nel tempo le prestazioni su un compito, un nuovo quadro concettuale sullo studio dell'attenzione sostenuta ipotizza quali possano essere le cause sottostanti le fluttuazioni delle prestazioni: una vasta gamma di processi cognitivi è rilevante per l'attenzione sostenuta e di conseguenza l'architettura neurale sottostante è altamente distribuita. Inoltre, il quadro proposto potrebbe aiutare a spiegare perché i deficit di attenzione sostenuta sono

così diffusi nelle popolazioni cliniche, oltre a collegare diverse patologie cliniche a meccanismi di disfunzione differenti.

La ricerca sull'attenzione sostenuta è stata originariamente delineata da Mackworth nel 1948 e successivamente sviluppata come disciplina scientifica dalla Comunità di Ricerca sui Fattori Umani (Esterman & Rothlein, 2019). I primi paradigmi coinvolgevano la rilevazione di rari obiettivi tra più numerosi “non obiettivi” per periodi prolungati ed erano fondamentali per comprendere i decrementi nella vigilanza, ossia la riduzione delle prestazioni nel tempo. Questi decrementi, insieme alle segnalazioni soggettive, hanno contribuito a sviluppare una teoria che suggerisce come l'attenzione sostenuta impieghi una risorsa limitata che può esaurirsi. Tuttavia, cosa costituisca questa risorsa è stato oggetto di ampio dibattito e ha generato scetticismo. Risultati paradossali, come la constatazione che compiti più facili a volte possono provocare maggiori decrementi nella vigilanza, insieme al ruolo dimostrabile della motivazione nel sostenere l'attenzione, hanno messo in discussione questo rigoroso modello di esaurimento delle risorse. Oltre ai decrementi temporali, l'attenzione e il funzionamento cognitivo in generale oscillano su diverse scale temporali, da giornaliere - omeostatiche, circadiane, sonno - a variazioni sub-secondarie. Negli ultimi decenni, sono stati sviluppati nuovi metodi per caratterizzare le fluttuazioni in un intervallo temporale rilevante per l'attenzione sostenuta, nell'ordine di secondi/minuti. La misurazione più diretta delle fluttuazioni dell'attenzione durante l'attenzione sostenuta avviene mediante misure momento per momento (moment-to-moment) delle prestazioni. I compiti di attenzione sostenuta che richiedono risposte continue, come i Continuous Performance Test (CPT) non-X (CPT non-X) che richiedono una risposta per “non obiettivi” frequenti e l'inibizione della risposta per obiettivi rari, campionano i tempi di reazione continuamente a un alto ritmo (ad esempio, 1 Hz). Esaminare la variabilità da prova a prova dei tempi di reazione ha consentito ai ricercatori di monitorare le fluttuazioni delle prestazioni con un elevato grado di risoluzione temporale.

In particolare Michael Esterman e David Rothlein (2019) hanno delineato i modelli neurocognitivi che cercano di spiegare i fattori fondamentali correlati all'attenzione sostenuta.

Il primo modello prende il nome di *Modello di Eccitazione* (Esterman & Rothlein, 2019). Esso prevede che un livello ottimale di attivazione fisiologica sia fondamentale per l'attenzione e che uno degli elementi chiave di questa attivazione sia rappresentato dal sistema noradrenergico del locus coeruleus (LC). Ricerche hanno dimostrato che una bassa attività tonica del LC è associata a una ridotta partecipazione al compito dovuta a un livello di attivazione insufficiente, mentre un'elevata attività tonica del LC si traduce in una minore partecipazione al compito a causa di un eccessivo livello di attivazione e distrazione. È importante sottolineare che entrambi gli stati subottimali di attivazione sono legati a risposte deboli del LC a stimoli rilevanti per il compito (risposte fasiche). Questo ha portato all'adozione di una classica curva a forma di U rovesciata per descrivere la relazione tra le prestazioni e l'attivazione (principio di Yerkes-Dodson). Si ritiene che gli effetti dell'attivazione influenzino l'attenzione sostenuta attraverso la neuromodulazione noradrenergica del LC sulle regioni di controllo fronto-parietali. In particolare, si ipotizza che queste proiezioni neuromodulatrici, a livelli intermedi di attività del LC, riducano il rumore di fondo e intensifichino le risposte neurali (fasiche) a stimoli salienti, migliorando così la capacità di elaborazione delle informazioni legate al compito e riducendo i rapporti segnale-rumore. Supporto aggiuntivo per l'ipotesi che l'attivazione possa avere effetti distinti sull'attenzione sostenuta proviene da studi che utilizzano la pupillometria, un indicatore surrogato dell'attività del LC, per esplorare il ruolo dell'attivazione nelle fluttuazioni delle misure oggettive e soggettive dell'attenzione sostenuta. Ricerche condotte da Unsworth e colleghi (2017) hanno evidenziato che stati di vagabondaggio mentale erano associati a diametri pupillari tonici pre-sperimentali ridotti (indicativi di basso *arousal*), mentre stati esternamente distratti erano associati a diametri pupillari tonici pre-sperimentali più ampi (indicativi di alto *arousal*). È essenziale notare che entrambi erano collegati a misure comportamentali/oggettive simili di attenzione, come tempi di reazione più lenti e risposte pupillari fasiche indotte dal compito più ridotte. Inoltre, questi indici pupillari di *arousal* correlano con le variazioni delle prestazioni nel tempo (decrementi di vigilanza).

Complessivamente, questo modello indica che un livello sub-ottimale di attivazione può spiegare diversi tipi di deficit di attenzione.

Il secondo modello proposto prende il nome di *Assegnazione dell'Attenzione* (Esterman & Rothlein, 2019). Esso prevede che, mentre l'*arousal* può essere considerato come la quantità di risorse attentive di base disponibili da destinare a un particolare compito, le prestazioni su un compito non siano esclusivamente vincolate alla disponibilità di risorse, ma anche a come tali risorse vengono assegnate. Ricerche effettuate durante compiti di attenzione hanno dimostrato che i resoconti soggettivi sulla misura in cui l'attenzione è rivolta al compito - rispetto a pensieri non correlati al compito o non correlati allo stimolo - sono correlati con misure oggettive delle prestazioni. In particolare, il “vagabondare della mente” durante un compito cognitivo è considerato come rappresentativo di pensieri non correlati al compito e allo stimolo, i quali compromettono le prestazioni in corso. Ricerche recenti hanno riconosciuto che il “vagabondare della mente” è un processo eterogeneo e richiede una distinzione più accurata, comprendendo diverse dimensioni distinte. Di particolare rilevanza per la comprensione dell'attenzione sostenuta, è emersa l'importanza dell'intenzionalità nel “vagabondare della mente”. Un'analisi più dettagliata ha rivelato che ciascuno può essere influenzato in modo differenziato dalla difficoltà del compito, con il vagabondare intenzionale che diminuisce con la difficoltà del compito, mentre il vagabondare non intenzionale mostra un andamento opposto. Inoltre, la motivazione può influenzare in modo differenziato il rapporto tra vagabondare intenzionale e non intenzionale. Indagini attentamente progettate, tra cui misure di variabilità dinamica e misurazioni pupillari, stanno contribuendo a delineare la relazione tra vagabondare della mente e attenzione sostenuta.

Il terzo modello presentato da Michael Esterman e David Rothlein (2019) prende il nome di *Modello di Controllo*: l'idea che i pensieri estranei al compito possano essere intenzionali o non intenzionali suggerisce l'importanza cruciale del controllo cognitivo nel mantenimento dell'attenzione su un compito. Per spiegare più approfonditamente come vengono assegnate le risorse cognitive, diverse teorie contrapposte sostengono che l'esercizio del controllo cognitivo

comporti un costo intrinseco. La teoria *Risorsa-Controllo*, sviluppata sulla base di risultati che indicano che il “vagabondare della mente” (o pensiero autogenerato) è lo stato predefinito per gli individui, propone che ci sia un bias continuo affinché le risorse attentive siano orientate verso il “vagabondare della mente”. Questa teoria prevede che le regioni cerebrali associate al controllo dell'attenzione - reti fronto-parietali e di attenzione dorsale -, rispetto al “vagabondare della mente” - rete di modalità predefinita o DMN -, debbano oscillare contemporaneamente e che dovrebbero mostrare una correlazione inversa. Inoltre, suggerisce che la comunicazione tra le regioni di controllo dell'attenzione e le regioni della modalità predefinita dovrebbe essere ottimizzata. In accordo con questa previsione, è stato osservato (Esterman & Rothlein, 2019) che un maggiore accoppiamento tra attenzione dorsale e modalità predefinita era associato a un'attenzione più variabile e fuori dallo stato ottimale, indicando che la relazione contrastante tra queste reti influenza l'attenzione sostenuta. Come anticipato da questi modelli, i periodi di maggiore variabilità erano correlati a un maggiore “vagabondare della mente”. Inoltre, la mancanza di attenzione è legata ad aumenti momentanei nell'attività della rete di modalità predefinita e a diminuzioni nell'attività di attenzione dorsale. Infine, individui con un maggiore accoppiamento tra attenzione e rete predefinita per l'intera durata del compito tendono a mostrare prestazioni più scarse. Complessivamente, queste evidenze supportano i modelli di attenzione sostenuta che postulano oscillazioni tra stati predefiniti e controllati.

Il quarto modello prende il nome di *Modello del Costo-Opportunità* (Esterman & Rothlein, 2019): questo modello risponde alla mancata spiegazione da parte del *Modello di Controllo* del costo elevato degli stati controllati. Il *Modello del Costo-Opportunità* infatti afferma che il costo personale del controllo cognitivo è influenzato dal valore personale dello stato mentale corrente rispetto al valore di altre attività mentali possibili. In altre parole, il mantenimento dell'attenzione su un dato compito comporta un costo, il quale aumenta all'aumentare del valore personale delle possibili attività alternative rispetto al compito attuale. Pertanto, l'attenzione di questa teoria si concentra su come lo sforzo cognitivo sia distribuito in base a ricompensa, valutazione e/o

motivazione, anziché sulla diminuzione della disponibilità. Riuscendo quindi a mantenere costante la motivazione durante l'attenzione sostenuta grazie alla promessa di una potenziale ricompensa imminente, i decrementi di vigilanza diminuiscono. Inoltre le indagini sulla motivazione mostrano che, quando i partecipanti sono più intrinsecamente motivati, vagano meno con la mente e la motivazione induce cambiamenti strategici verso un coinvolgimento più sostenuto e proattivo delle risorse attentive, con conseguente riduzione delle fluttuazioni dell'attenzione.

Infine, la *Prospettiva di Elaborazione delle Informazioni* (Esterman & Rothlein, 2019) ritiene che l'attenzione agevoli la rappresentazione di stimoli rilevanti per il compito e la comunicazione di queste rappresentazioni tra reti cerebrali su larga scala. Studi recenti, utilizzando la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e misure dinamiche, hanno evidenziato che i periodi *in the zone*, ossia periodi di forte concentrazione sul compito, sono associati a rappresentazioni visive più fedeli e a una comunicazione più efficiente tra regioni di controllo visivo e regioni di attenzione. Effetti di motivazione, tuttavia, agiscono ortogonalmente, indicando che periodi ad alta motivazione mostrano un aumento della comunicazione tra le reti attentive e la rete della modalità predefinita, associata alla riflessione interna. Un modello correlato all'efficienza suggerisce il concetto di *attenzione sostenuta ottimale*, intesa come uno stato in cui il trattamento delle informazioni avviene con il minimo sforzo, con conseguente maggiore efficienza nell'elaborazione visiva durante i periodi *in the zone*. Questi periodi, rispetto a quelli sub-ottimali, sono più sensibili alla stimolazione magnetica transcranica, indicando che l'attenzione sostenuta ottimale richiede un controllo efficiente dall'alto verso il basso (top down).

Tutti i modelli fino ad ora proposti hanno implicazioni per la comprensione delle disfunzioni dell'attenzione e cognitive in diverse popolazioni cliniche, tra cui le disfunzioni dell'attenzione sostenuta nell'ADHD, concepite come deficit di *arousal*, motivazione e interazione tra sistemi di controllo e di "vagabondaggio della mente".

2.2.3 Attenzione divisa

L'*attenzione divisa* riguarda la capacità di prestare attenzione a più compiti di natura diversa in maniera simultanea (Làdavas & Berti, 2020).

Per certi versi, l'attenzione divisa è l'immagine speculare dell'attenzione selettiva: mentre quest'ultima richiede di filtrare e ignorare il più possibile l'informazione proveniente dalla sorgente non rilevante, l'attenzione divisa permette di elaborare le informazioni provenienti da più sorgenti nello stesso istante.

La procedura tipica, utilizzata nell'ambito della psicologia sperimentale e in neuropsicologia, è rappresentata dal *Paradigma del Doppio Compito* (Abernethy, 1988): il soggetto è impegnato contemporaneamente in due task sperimentali, i quali chiamano in gioco abilità differenti o presentano diversi gradi di difficoltà. Il risultato più frequente vede una prestazione peggiore ai due compiti svolti simultaneamente, rispetto a quando vengono eseguiti isolatamente.

Per spiegare i risultati è stato suggerito che la qualità delle prestazioni dipenda da due processi cognitivi (Penzo e Scalini, 2017):

- *processi automatici rapidi*, paralleli, non limitati dalla capacità ridotta della memoria a breve termine;
- *processi di controllo*, i quali vengono eseguiti in modo consapevole, sono lenti, seriali, richiedono un carico cognitivo maggiore e hanno capacità limitata.

La performance peggiora quando i due compiti necessitano dei processi di controllo consapevoli e seriali; se invece uno dei due task richiede un processo automatico solo difficilmente si andrà incontro a un'interferenza.

Diverse teorie provano a chiarire le modalità che influenzano la nostra attenzione divisa (Penzo e Scalini, 2017):

- le *Teorie delle Risorse* si fondano sull'assunto che l'uomo abbia una capacità limitata di elaborazione dell'informazione. Se utilizziamo tutte le nostre risorse cognitive per svolgere un determinato compito, l'introduzione di un secondo compito fa sì che tali risorse non

siano più sufficienti per soddisfare la nuova richiesta, determinando un calo della prestazione. In relazione a tali risorse emergono due teorie principali; le *teorie strutturali* e le *teorie della capacità*. Le prime sostengono che l'uomo abbia un'unica risorsa, un unico processore centrale a capacità limitata che interpreta lo stimolo; quando una persona deve svolgere due compiti, si limita a spostare rapidamente l'attenzione da uno all'altro nei momenti cruciali della loro esecuzione. Questo fenomeno può essere descritto come un principio "tutto o nulla". Le teorie della capacità invece ritengono che le risorse vengano allocate simultaneamente e in quantità diverse a entrambi (o più) compiti. In questo contesto, l'attenzione è intesa come una forma di energia impiegata in modi diversi a seconda delle esigenze.

- Il *Sistema di Allocazione di Kahneman* prevede che il livello di prestazione nello svolgimento di più compiti contemporaneamente venga influenzato dal tipo di compiti che siamo chiamati a svolgere e dal livello di attivazione del nostro sistema cognitivo - misurabile attraverso tecniche di elettroencefalografia (EEG), elettrocardiogramma (ECG), conduttanza cutanea ecc. Secondo Kahneman le risorse cognitive impiegate per eseguire uno o più compiti sono regolate dal *Sistema di Allocazione* che incanala tali risorse verso diverse attività in corso, basandosi sul livello di attivazione e sul rapporto tra richieste e capacità. Se le richieste aumentano a causa della difficoltà del compito o dell'introduzione di un secondo compito, si verifica un aumento dell'attivazione e un conseguente aumento delle risorse disponibili. Tuttavia, se le richieste eccedono la capacità, la prestazione peggiora e si ha un'interferenza tra compiti.
- La *Funzione PRF* (Precision, Recall e F1-score) è stata proposta da Norman e Borrow e ha lo scopo di mettere in relazione la qualità della prestazione con la quantità di risorse impiegate in un determinato task. I due autori hanno delineato una distinzione tra *compiti vincolati dalle risorse* e *compiti limitati dai dati*. Nel primo caso, la prestazione migliora fino a raggiungere un livello massimo, sfruttando tutte le risorse disponibili; superato tale

punto, la performance peggiora. Nel secondo caso, se la qualità dei dati (mnesici e percettivi) è scarsa, la prestazione risulta limitata anche quando si dispone di molta capacità.

- La *Teoria delle Risorse Multiple* nasce dall'esigenza di fornire spiegazioni per fenomeni che le teorie precedenti, le quali postulavano l'esistenza di un'unica risorsa, non erano in grado di affrontare. Il Modello delle Risorse Multiple di Wickens è, tra quelli fino ad ora esistenti, il più completo. Secondo tale modello la prestazione nei singoli compiti svolti contemporaneamente non peggiora se vengono impiegate risorse differenti. Eventuali decrementi nelle prestazioni, qualora si manifestassero, sono attribuibili al fatto che tali compiti condividono la necessità di utilizzare la stessa risorsa.

2.3 Fondamenti neurobiologici

Abbiamo avuto modo di appurare come i processi attentivi non siano riconducibili a un fenomeno unitario, bensì a una complessa architettura (Di Nuovo & Smirni, 1994, citato in Rosa Angela, 2001) in cui diverse strutture cerebrali, a vari livelli di competenza, svolgono ruoli distinti (Rosa Angela, 2001).

Il primo meccanismo coinvolto prende il nome di *Sistema Reticolare di Attivazione*, noto anche come ARAS (*Ascending Reticular Activating System*). Questa struttura si estende dal midollo spinale al talamo, sviluppandosi a rete sia nel mesencefalo (porzione apicale del tronco encefalico), che nel mielencefalo (o midollo allungato o bulbo). In particolare stabilisce una connessione tra la formazione reticolare, situata a livello del ponte di Varolio (o semplicemente ponte), e il talamo, portandosi successivamente all'ipotalamo e alla corteccia cerebrale. Questa rete entra in azione in risposta a ogni stimolazione sensoriale, attivando i centri corticali dedicati al riconoscimento quando lo stimolo attraversa le vie sensitive. La sua funzione primaria consiste nell'amplificare e diffondere le informazioni sulle modifiche delle condizioni ambientali e agevolare così l'elaborazione da parte delle strutture corticali e sottocorticali.

Il secondo processo coinvolto è denominato *Sistema di Proiezione Talamica*. Le strutture talamiche consentono la selettività mediante l'attivazione sincronizzata della corteccia cerebrale e in modo

particolare della corteccia associativa. Queste strutture rappresentano un centro di smistamento per le informazioni. Ogni nuova informazione richiede una nuova mobilitazione di risorse, esprimendosi con un incremento dell'*arousal*: quando lo stimolo perde la sua novità e rilevanza, partono segnali inibitori dalla corteccia per ridurre l'attivazione reticolare fino all'insorgere dell'assuefazione. Il talamo dunque costituisce il principale punto di connessione tra la corteccia e la formazione reticolare, regolando la componente motoria grazie a circuiti pallido-talamo-corticali (sistema extrapiramidale) e cerebello-talamo-corticali (per la regolazione del tono muscolare).

Infine, il terzo processo coinvolge la *corteccia associativa polimodale e i lobi frontali*. Gli aspetti più complessi e generalizzati dell'attenzione sono gestiti dalla corteccia associativa polimodale che comprende una vasta porzione del lobo frontale e della corteccia prefrontale, insieme a regioni del lobulo parietale inferiore. Questa area riceve stimoli sia dalle regioni sensoriali che da quelle limbiche e paralimbiche. In particolare i lobi frontali coordinano a un alto livello di integrazione i processi attentivi nel loro complesso, "esortando" le strutture sottocorticali a una modulazione dell'attivazione e della selettività. In ogni caso, l'operazione attentiva avviene in uno stato avanzato di elaborazione dell'informazione.

Riassumendo, possiamo dire che le strutture che intervengono nel determinare l'intero processo attentivo sono sia strutture corticali di alto livello, che sistemi più "bassi" della formazione reticolare del talamo e del tronco cerebrale. In particolare, dal punto di vista evolutivo, le strutture frontali e le aree di associazione polimodale sono le ultime ad organizzarsi e raggiungono piena maturità soltanto nel periodo adolescenziale. I lobi frontali hanno preminente importanza nella pianificazione volontaria del comportamento e sottendono il processo di maturazione e stabilizzazione delle prestazioni dalla nascita fino all'adolescenza (Rosa Angela, 2001).

2.4 Modelli a confronto nella fisiologia dell'attenzione selettiva

Come abbiamo precedentemente affermato, ciò che osserviamo, udiamo, percepiamo e ricordiamo è influenzato non solo dalle informazioni che raggiungono i nostri sensi, ma anche a quali aspetti di

queste informazioni scegliamo di prestare attenzione. Un argomento centrale della psicologia cognitiva, e più recentemente anche della neuroscienza cognitiva, riguarda l'attenzione selettiva.

Le discussioni relative al tema esistono fin dal 1910 (Hicks, citato in Edgell, 1947), ma il focus principale è sulle indagini condotte dagli anni '50 in avanti. Le prime ricerche sulla selezione attentiva sono riconducibili alle cosiddette *Teorie del Filtro*, che individuano la fase cognitiva in cui agisce il filtro attentivo responsabile della selezione delle informazioni in ingresso.

La tipica rappresentazione dell'azione di un filtro implica che numerose informazioni giungano come input e solo quella rilevante sopravviva al processo di selezione. Di conseguenza, una varietà di informazioni colpisce i nostri organi di senso e viene elaborata a livello percettivo. Come approfondiremo nei paragrafi successivi, nel caso del *filtro precoce*, l'informazione irrilevante viene soppressa già in fase iniziale; il *filtro tardivo* attribuisce lo stesso livello di importanza a tutte le informazioni, con l'inibizione della risposta non funzionale al compito solo in fase di output. Il *filtro attenuato*, invece, non inibisce completamente l'informazione irrilevante, ma consente a una sua parte di passare in base a specifiche caratteristiche, manifestando un effetto a livello comportamentale.

2.4.1 Modelli di Filtro Precoce

Negli anni '50 la ricerca si concentrò principalmente sull'udito, investigando la teoria del filtro attraverso il *paradigma dell'ascolto dicotico*, introdotto da Cherry (1953). Questo modello coinvolge l'attenzione volontaria e prevede la presentazione simultanea di messaggi uditivi ad entrambe le orecchie (canali), identificando solo uno di essi come rilevante per il compito. Il soggetto ascolta quindi entrambi i messaggi contemporaneamente ma deve selezionarne uno e ripeterlo ad alta voce. Tale procedura è nota come *shadowing* (o ombreggiamento selettivo), poiché un canale/messaggio viene soppresso al fine di privilegiarne un altro. L'abilità di concentrarsi sul canale atteso è nota come "effetto cocktail party", in quanto durante feste rumorose o contesti affollati le persone sono in grado di concentrarsi su ciò che una persona sta dicendo, anche se molte conversazioni stanno avvenendo contemporaneamente. Diversi ricercatori impegnati in esperimenti

classici si sono posti domande cruciali, concentrandosi soprattutto su come individuare le differenze necessarie tra due messaggi per permettere alle persone di eseguire con successo l'ombreggiamento selettivo. Inoltre, hanno cercato di comprendere cosa le persone solitamente sapessero riguardo al messaggio che non stavano ombreggiando. Le prime risposte indicavano che, per ottenere un ombreggiamento efficiente, doveva esserci una netta differenza fisica tra i messaggi, come la provenienza da posizioni diverse (o la riproduzione in orecchie differenti) o la presenza di voci significativamente diverse (ad esempio, voce maschile a bassa tonalità e voce femminile a tonalità più alta). Inoltre, si è notato che, nonostante tali differenze fisiche, le persone sembravano avere conoscenze sorprendentemente limitate riguardo al messaggio non ombreggiato, almeno quando interrogate retrospettivamente (Driver, 2001). Le uniche proprietà che le persone sono state in grado di riportare retrospettivamente riguardo al messaggio non ombreggiato sembravano essere aspetti di natura fisica.

Probabilmente il contributo britannico più importante può essere attribuito alla teoria del filtro di Donald Broadbent (1958). Originariamente motivato dalle esperienze degli operatori radar durante la seconda guerra mondiale, Broadbent coniugò fenomeni psicologici con i concetti di elaborazione delle informazioni provenienti da matematica e informatica. La sua teoria introdusse la metafora del computer per la mente, sottolineando una forte analogia tra i limiti dell'attenzione umana e quelli delle unità di elaborazione centrale dei computer. Il suo modello del filtro, presentato in un diagramma di flusso apparentemente semplice, anticipò molti "modelli a scatola" successivi in psicologia cognitiva.

Il *Modello di Broadbent* (1958) propose due fasi qualitativamente distinte e sequenziali di elaborazione percettiva. Nella prima fase le proprietà fisiche come l'intonazione o la posizione dei suoni sarebbero state estratte simultaneamente per tutti gli stimoli in arrivo. Nella seconda fase, si sarebbero estratte proprietà psicologiche più complesse, come l'identità o il significato delle parole. Questa fase successiva, per limiti di capacità, non poteva elaborare tutte le informazioni contemporaneamente quando vi erano stimoli multipli. Un filtro selettivo proteggeva la seconda

fase da sovraccarichi, consentendo solo il passaggio degli stimoli con particolari proprietà fisiche, già estratte nella prima fase.

L'attenzione selettiva risultava efficace solo in presenza di chiare differenze fisiche tra gli stimoli concorrenti, poiché la prima fase parallela estrae solo tali proprietà e la filtrazione si basa su di esse. Le informazioni sui contenuti di un messaggio non "attenzionato" sono scarse perché il filtro impedisce a tali informazioni di passare alla seconda fase. Tuttavia, le persone possono riportare le proprietà fisiche più semplici di messaggi a cui non prestano attenzione, poiché queste vengono estratte nella prima fase non selettiva. Questa spiegazione conserva ancora una notevole influenza oggi, con la distinzione tra una fase "pre-attentiva" parallela che codifica proprietà fisiche e una fase "attenta" seriale che codifica proprietà più astratte. In sintesi, Broadbent ipotizzò che il filtro identifichi il messaggio sulla base delle sue caratteristiche fisiche e consenta il passaggio delle sole informazioni congruenti alle caratteristiche fisiche attese; una volta che il filtro ha agito sull'informazione in base alle caratteristiche fisiche, subentra il rilevatore (*detector*) ed elabora tutte le informazioni selezionate per stabilirne il significato. La spiegazione di Broadbent diventò rapidamente un bersaglio per esperimenti volti a falsificarlo, con alcuni degli studi più noti condotti dai dottorandi di Broadbent, tra cui Anne Treisman.

2.4.2 Modelli di Filtro Attenuato

Come appena sottolineato, la teoria del filtro di Broadbent (1958) rappresenta l'esempio classico degli approcci di selezione precoce. Questi sostengono che, nel processo percettivo, il trattamento delle informazioni attese differisce notevolmente da quello delle informazioni non attese fin dalle prime fasi. Questo modello è un esempio estremo, poiché ipotizza che le informazioni non attese vengano completamente bloccate una volta raggiunto un punto critico, consentendo solo l'estrazione di proprietà fisiche elementari. Tuttavia, le prove indirette hanno suggerito come questo non fosse sempre il caso e che, in certi contesti, le informazioni non attese potessero essere elaborate in modo più approfondito (Driver, 2001). In particolare, nel 1959, Neville Moray ha condotto uno studio sull'ascolto dicotico, durante il quale ha introdotto il nome del partecipante, attraverso una

manipolazione, nel canale inaspettato. I risultati hanno mostrato che circa un terzo dei partecipanti ha riferito di aver udito il proprio nome. Risulta evidente che il nome della persona non è stato filtrato e, ancor più significativo, è stato analizzato a sufficienza per determinarne il significato (Goldstein, 2015). Il *Paradigma di Moray* (1959) potrebbe essere correlato all'esperienza quotidiana durante la quale ci rendiamo conto che qualcuno sta parlando di noi in una conversazione di cui eravamo precedentemente ignari e dimostra che in circostanze specifiche, sia perché nel canale inatteso viene presentato il nostro nome, il quale è saliente e familiare, sia perché l'informazione nel canale atteso è degradata, il cervello si orienta verso il canale non atteso per cercare ulteriori informazioni e conferire un significato a ciò che sta ascoltando. In queste situazioni, il filtro precoce non è applicato in modo rigido: non si verifica l'inibizione dell'informazione irrilevante basata sulle caratteristiche fisiche, ma il "cancello" rimane aperto, consentendo il passaggio di altre informazioni. Basandosi su questi dati, nel 1964 Anne Treisman ha formulato il *Modello dell'attenuatore* o *Filtro attenuato*. Questo modello sostituisce l'approccio del filtro (on-off) proposto da Broadbent, in cui l'informazione rilevante passava (on) e quella irrilevante veniva bloccata (off) e analizza invece il messaggio in arrivo considerando le sue caratteristiche fisiche (ad esempio, acuto o basso, veloce o lento), linguistiche (sillabe o parole) e di significato (come le sequenze di parole creano frasi significative). L'attenuatore di Treisman consente quindi al flusso di informazioni attese di passare in modo potenziato, mentre l'informazione non attesa è trattata in modo impoverito.

Si ipotizza quindi l'esistenza di una fase successiva di elaborazione denominata *unità dizionario*, che si collega al ruolo della memoria. Le informazioni memorizzate hanno un peso mnemonico proprio; ad esempio, un nome di altissima familiarità con una valenza storica, personale e affettiva avrà una traccia mnemonica ben consolidata in memoria attraverso numerose reti. Anche se il nome non è udito nel canale atteso, l'attenuatore lo fa passare in modo degradato, rendendolo riconoscibile dall'unità dizionario. All'interno dell'unità dizionario (memoria a magazzino), ogni parola ha una soglia di attivazione individuale, e se questa soglia viene superata, la parola viene

recuperata anche se presentata nel canale inatteso. Tale soglia, che determina la capacità di uno stimolo di catturare l'attenzione, essere elaborato nelle fasi successive, riconosciuto e influenzare il comportamento, non dipende solo dalle caratteristiche dello stimolo (come nel caso di un proprio nome, che ha una soglia molto bassa), ma anche dalle aspettative del soggetto ("effetto contesto"). Le caratteristiche di uno stimolo possono essere potenziate in base alle aspettative create in un contesto specifico: si verifica un'interazione tra i processi bottom-up e top-down nel generare la cattura attentiva e la sopravvivenza di uno stimolo rispetto all'azione del filtro (Driver, 2001).

2.4.3 Modelli di Filtro Tardivo

Una prospettiva teorica alternativa, sviluppata in seguito agli studi di Broadbent e Treisman, è rappresentata dalle *Teorie della selezione tardiva*, inizialmente proposte da Deutsch e Deutsch nel 1963. Secondo questi autori, tutti gli stimoli vengono analizzati e acquisiscono un significato prima di selezionare l'input che raggiungerà la coscienza. La selezione di tale input avviene in base all'importanza dello stimolo in quel momento.

A differenza dei modelli di Broadbent e Treisman, la maggior parte delle informazioni in entrata viene elaborata a livello di significato prima che il messaggio da elaborare venga ulteriormente selezionato per la risposta comportamentale. In questo caso, il filtro non opera in base alle caratteristiche fisiche, ma si basa sul significato.

Diversi studi hanno supportato questa prospettiva, specialmente lo studio di MacKay (1973) basato sull'ascolto dicotico. Nel canale atteso, veniva presentata una frase ambigua come "they threw stones at the bank", in cui il termine "bank" può essere inteso sia come una "banca" che come "riva di un fiume". I partecipanti dovevano riportare il messaggio e la propria interpretazione, mentre nel canale non atteso gli sperimentatori inserivano delle parole che potevano guidare l'interpretazione, come "money" o "river". Questo effetto agiva contemporaneamente come *priming*. I risultati indicavano che l'interpretazione del messaggio nel canale atteso veniva influenzata dalle indicazioni del canale non atteso: se la parola era "money", i partecipanti interpretavano "bank" come una banca; se la parola era "river", interpretavano "bank" come la riva di un fiume. Questo supporta

l'idea dei sostenitori del filtro tardivo, i quali ritengono che il messaggio venga elaborato completamente in termini di significato.

Nessuna delle tre teorie presentate sembra offrire una spiegazione completa del filtro attentivo. Tuttavia, tutte hanno fornito il punto di partenza su cui si basa lo studio e l'ipotesi moderna. L'effetto attentivo, valutato principalmente attraverso il report soggettivo, rappresenta una misura, seppur non esaustiva, di ciò che accade a livello attentivo. Esistono processi che possono agire in un dato momento senza riflettersi nel report verbale, come nel caso dei messaggi subliminali. Attualmente, grazie a nuove metodiche di indagine, come l'analisi di segnali fisiologici, i ricercatori hanno compreso che la questione non ha tanto a che vedere con la collocazione del filtro - precoce o tardiva - ma piuttosto si domanda come esso operi. Le caratteristiche dello stimolo e del contesto, non solo fisico, ma anche legato alle aspettative e al significato, influenzano il passaggio di un'informazione inattesa e il suo impatto sul comportamento. Lo studio del filtro si è evoluto per comprendere in quali circostanze agisce in modo precoce e in quali in modo tardivo. Non esiste una modalità stereotipata o rigida; il filtro è un meccanismo altamente flessibile, influenzato dalle caratteristiche dello stimolo, dalle peculiarità dell'individuo e dal tempo.

Il test di Stroop (Stroop, 1935) illustra come alcune informazioni, quando sono particolarmente facili da codificare, superino il filtro e influenzino la performance. Nel test di Stroop, l'informazione rilevante è il colore. Se la teoria del filtro precoce fosse valida, ci aspetteremmo che venga selezionata solo l'informazione fisica del colore, ignorando tutto il resto. Tuttavia, non è così, poiché la forma delle figure non influisce, ma il significato delle parole sì. Quando c'è un'incongruenza tra colore e significato della parola, l'informazione irrilevante - significato della parola - modula il comportamento rallentando la performance. Utilizzando la metafora di Treisman potremmo dire che le parole presentano una soglia di attivazione notevolmente ridotta rispetto ad altri stimoli uditivi, facilitando così il loro processo di elaborazione. L'interpretazione dell'effetto Stroop suggerisce che il processo automatico di lettura comporti una codifica automatica del significato delle parole, interferendo con il compito principale di codificare il colore dello stimolo.

L'effetto Stroop rappresenta un esempio di insuccesso del filtro attentivo, manifestando un effetto di interferenza che non si verifica nei bambini che non sanno leggere e potrebbe essere considerato una misura dell'apprendimento del linguaggio: maggiore è l'automatizzazione del linguaggio, minore è la necessità di risorse attentive, e maggiore è l'effetto Stroop.

2.5 Reti di attenzione

Intorno ai primi anni del 2000, Corbetta e Shulman descrissero due nuovi sistemi di attenzione nel cervello umano, distinti sia a livello anatomico che funzionale. Nei successivi paragrafi verranno presentati e descritti dettagliatamente.

2.5.1 Rete di Attenzione Ventrale (VAN) e Rete di Attenzione Dorsale (DAN)

Il primo sistema proposto (Corbetta & Shulman, 2002) è stato definito *Circuito Dorsale Fronto-parietale (DAN)*, il quale avrebbe un ruolo nella selezione di caratteristiche degli stimoli e delle risposte motorie. Il circuito comprende il solco intraparietale (IPS) e i campi oculari frontali (FEF) di ciascun emisfero. Queste aree si attivano quando l'attenzione è orientata nello spazio e contengono aree con mappe organizzate retinotopicamente dello spazio controlaterale. Il secondo sistema, che prende il nome di *Circuito Ventrale Fronto-parietale (VAN)*, sembra avere un ruolo nella cattura automatica dell'attenzione da parte di stimoli esterni e nell'innescare spostamenti di attenzione. La rete ventrale comprende la giunzione temporo-parietale (TPJ) e la corteccia frontale-ventrale (VFC) e risponde quando gli stimoli comportamentali rilevanti si verificano in modo imprevisto. Le informazioni bottom-up elaborate dal sistema ventrale richiedono anche un'elaborazione top-down, e quindi i due circuiti sono spesso funzionalmente interattivi. Queste due reti, DAN e VAN, sono anatomicamente segregate con nodi specializzati per specifici processi di controllo dell'attenzione, ma restano da esplorare maggiormente le interazioni tra i due sistemi.

Studi condotti mediante imaging funzionale, connettività efficace e TMS-fMRI indicano che IPS e FEF influenzano le regioni visive dall'alto verso il basso (top down), con una significativa modulazione dell'attività visiva. La lateralizzazione e la specificità delle risposte sono condizionate dalle diverse condizioni sperimentali e dagli stati attentivi. Ricerche che utilizzano

magnetoencefalografia (MEG) ed elettroencefalografia (EEG) mettono in luce risposte direzionali specifiche in diverse regioni durante l'orientamento spaziale dell'attenzione, evidenziando un coinvolgimento dinamico e dipendente dallo stato della rete. La modulazione dell'attività visiva si manifesta in diverse frequenze, suggerendo una complessità nei meccanismi sia top-down che bottom-up. Tuttavia, le indagini suggeriscono che le funzioni di IPS e FEF possono variare tra gli emisferi.

Il sistema VAN invece, attivato da eventi inaspettati e rilevanti per il comportamento, agisce come rete di controllo per l'attenzione guidata dagli stimoli. Durante l'attenzione top-down, le aree ventrali, come TPJ subiscono soppressione per filtrare distrazioni irrilevanti e proteggere il comportamento guidato dagli obiettivi. Questa soppressione è attribuita a segnali top-down provenienti dalle regioni dorsali come IPS ed FEF. La disattivazione della TPJ si trasforma in attivazione quando gli oggetti non bersaglio forniscono informazioni sullo stimolo bersaglio (indicizzazione contestuale). La TPJ è coinvolta in diverse funzioni cognitive, come l'attenzione, la teoria della mente e la memoria episodica, suggerendo un ruolo multifunzionale. Le connessioni della TPJ con altre regioni del cervello, sia dorsali che ventrali, influenzano le sue specifiche funzioni e riflettono il suo coinvolgimento in molteplici domini cognitivi.

Fino ad ora, non è stato definito quali regioni o percorsi costituiscano l'interfaccia tra i sistemi DAN VAN dell'attenzione. L'ipotesi iniziale di Corbetta e Shulman (2002), che identificava TPJ come un interruttore per la rete dorsale, è difficile da sostenere. Ricerche più recenti, basate su registrazioni di singole cellule in scimmie suggeriscono invece che la TPJ potrebbe essere coinvolta nella valutazione successiva degli eventi sensoriali anziché nell'invio precoce di segnali di riorientamento alle regioni dorsali. Oltre a quest'area però è stato proposto il giro frontale medio posteriore destro (MFG) come regione che collega il sistema DAN a quello VAN. Studi di connettività funzionale hanno evidenziato che l'attività nel MFG destro è correlata all'attività di entrambe le reti di attenzione. Ulteriori prove provengono da studi sulla cecità indotta dalla sorpresa, suggerendo che la giunzione frontale inferiore (IFJ) potrebbe fungere da interfaccia tra i due sistemi. Le aree

presentate potrebbero potenzialmente governare questa interazione tra reti, in base alle attuali esigenze del compito. Pertanto, l'attività in entrambi i sistemi può essere correlata o anticorrelata.

In sintesi, le aree DAN e VAN emergono come attivate congiuntamente, evidenziando un accoppiamento dinamico e flessibile tra entrambi i sistemi. Questa conclusione trova conferma nello studio dei deficit dell'attenzione post-ictus, come osservato nella sindrome della negligenza spaziale, in cui i pazienti presentano difficoltà nell'orientarsi e rispondere agli eventi presentati nello spazio controlaterale. Sebbene la negligenza spaziale sia tipicamente associata a lesioni nelle aree parietali inferiori o nella sostanza bianca sottostante, suggerendo un coinvolgimento più consistente della rete ventrale rispetto a quella dorsale, gli studi di neuroimaging rivelano che danni strutturali alle aree ventrali sono correlati a un deterioramento funzionale nella rete dorsale. Nei compiti di indicizzazione della posizione di Posner, i pazienti con negligenza manifestano un disequilibrio di attività nelle regioni parietali dorsali, caratterizzato da un'iperattivazione delle aree parietali sinistre e un'ipoattivazione di quelle destre, associata ai comportamenti legati alla negligenza. La negligenza spaziale comporta anche difficoltà nel riorientare l'attenzione verso bersagli controlaterali indicati in modo non valido. Tale deficit di riorientamento, inizialmente associato a lesioni del TPJ, è stato ulteriormente esplorato in uno studio recente (Gillebert et al., 2011, citato in Vessel et al., 2014) su pazienti con lesioni selettive del solco intraparietale (IPS) evidenziando che il riorientamento dell'attenzione può essere compromesso dopo danni specifici a IPS, suggerendo un coinvolgimento sia di meccanismi dorsali che ventrali nel controllo flessibile dell'attenzione.

2.5.2 Default Mode Network (DMN)

Sono trascorsi diversi anni da quando Shulman et al. (1997) hanno osservato per la prima volta che una costellazione di aree nella corteccia cerebrale umana riduceva costantemente la propria attività durante l'esecuzione di vari compiti nuovi, non referenziali al sé e diretti a uno scopo. Si tratta di una rete cerebrale di grande scala, che prende il nome di Default Mode Network (DMN). Il suo coinvolgimento avviene durante uno stato di veglia inattivo, quando una persona non è concentrata sul mondo esterno e il cervello è in stato di riposo cosciente - sogno a occhi aperti, mind-wandering

(“vagabondaggio mentale”) -, durante il quale avvengono il recupero e la manipolazione dei ricordi episodici e della conoscenza semantica. Viene invece dis-attivata quando al cervello è richiesto di svolgere compiti che richiedono un’attenzione focalizzata (Marzocchi, 2013). In particolare, le abilità cognitive associate all’attivazione di quest’area riguardano la capacità di accedere alla memoria episodica autobiografica, di riflettere sui propri e altrui stati mentali, di riconoscere stimoli familiari e nuovi e di sperimentare emozioni legate a situazioni sociali sia che coinvolgano noi stessi che gli altri. Inoltre, essa contribuisce alla valutazione delle proprie reazioni e delle reazioni altrui in contesti emotivi specifici (Marzocchi, 2013). La prima caratterizzazione formale di queste diminuzioni di attività è stata rilevata attraverso misurazioni PET e riportata in una meta-analisi del 1997, confermando una rete di aree corticali che riducono l'attività durante compiti che richiedono attenzione. La conclusione principale è stata che le diminuzioni di attività durante compiti richiedenti attenzione rappresentano un modo predefinito di funzionamento cerebrale che è presente nello stato di riposo e si attenua in risposta a compiti specifici. Le strutture corticali e sottocorticali coinvolte in questa rete (DMN) sono generalmente riconducibili ad alcune aree principali, quali la corteccia prefrontale mediale ventrale (VMPC), la corteccia prefrontale mediale dorsale (DMPC), il cingolo posteriore, il precuneo adiacente e la corteccia parietale laterale. La corteccia prefrontale mediale ventrale (VMPC) è coinvolta in collegamenti sensoriali-visceromotori legati al comportamento sociale, al controllo dell'umore e alla motivazione. Danneggiamenti di questa area possono causare cambiamenti di personalità e comportamenti sociali devianti. Studi sull'ansia da prestazione hanno mostrato che l'attività del VMPC è direttamente proporzionale al livello di ansia del soggetto durante l'esecuzione di compiti. La corteccia prefrontale mediale dorsale (DMPC) è associata a giudizi auto-referenziali e risponde positivamente a compiti che richiedono attenzione, attenuando l'elaborazione emotiva. Infine, il cingolo posteriore e il precuneo mediale sono correlati al successo nel ricordo di elementi precedentemente studiati. La connettività funzionale a riposo evidenzia una correlazione significativa tra la formazione dell'ippocampo e gli elementi posteriori del DMN (Default Mode Network). Questa rete mnemonica mostra variazioni circadiane,

suggerendo che la relazione tra la formazione dell'ippocampo e gli elementi posteriori del DMN sia influenzata dalle esperienze cumulative durante la veglia e venga ripristinata durante il sonno. In sintesi, il default mode Network (DMN) istanzia processi che supportano l'elaborazione emotiva, l'attività mentale auto-referenziale e il ricordo di esperienze precedenti. La rete inizia sempre da una base di elevata attività, con piccoli cambiamenti apportati per soddisfare i requisiti specifici di un compito. La sua funzione complessiva e la sua interazione con diverse attività cognitive rimangono ancora oggetto di studio. Si è inoltre dimostrato che il DMN è correlato negativamente con i network di attenzione (VAN e DAN).

CAPITOLO 3. DISTURBO DA DEFICIT DI ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ (ADHD)

3.1 Definizione e caratterizzazione dei sintomi

Il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è un complesso disturbo del neurosviluppo (APA, 2013; Ayano et al., 2020; Berger, 2011; Cortese et al., 2012), con una prevalenza epidemiologica mondiale del 5,3% (Polanczyk et al., 2007, Faraone et al., 2006).

L'ADHD si caratterizza principalmente per livelli di disattenzione, iperattività e impulsività persistenti e inappropriati rispetto a quelli riscontrati in altri bambini di età comparabile, derivanti da alterazioni neurobiologiche in molteplici regioni cerebrali (APA, 2013; Berger, 2011; Cortese et al., 2012). Sebbene l'ADHD venga diagnosticato più frequentemente nei bambini in età scolare, può manifestarsi in qualsiasi fascia di età (Ayano et al., 2020; Montano, 2004).

Il rapporto tra i sessi, inizialmente sbilanciato verso i maschi durante l'infanzia, mostra un equilibrio crescente con l'età. In età infantile gli studi di popolazione e/o clinici indicano che i maschi presentano i sintomi ADHD circa 2,5-4 volte in più rispetto alle femmine (Faraone et al., 2021). Tuttavia questo rapporto si modifica significativamente durante il passaggio dall'adolescenza all'età adulta, con un incremento proporzionale di casi di ADHD nelle femmine (Franke et al., 2018). Questo fenomeno potrebbe essere attribuibile a diversi fattori: in primo luogo si ipotizza che cambiamenti ormonali legati alla pubertà possano giocare un ruolo significativo. In secondo luogo, la possibilità che i soggetti di genere femminile richiedano una presentazione più grave per la diagnosi di ADHD durante l'infanzia potrebbe derivare da criteri diagnostici basati principalmente su campioni maschili, oltre al fatto che la gravità rappresenta il principale predittore di persistenza dell'ADHD nell'adolescenza e nell'età adulta. Infine, si rileva che i maschi con ADHD possano manifestare traiettorie maggiormente negative (Sonuga-Barke et al., 2023).

I due sistemi di classificazione nosologica più comunemente utilizzati nel contesto della salute mentale su scala mondiale sono il *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, quinta edizione (DSM-5) e la *Classificazione Internazionale delle Malattie*, edizioni 10 e 11 (ICD-10/11).

Pur essendo ampiamente congruenti nelle modalità di operazionalizzazione dei sintomi dell'ADHD, differiscono per quanto riguarda i sottotipi e i criteri aggiuntivi (Drechsler et al., 2020).

Nel 2013, la quinta edizione del DSM ha introdotto revisioni significative nei criteri diagnostici per vari disturbi comportamentali, inclusi quelli relativi all'ADHD (APA, 2013). I criteri diagnostici rivisti utilizzavano le stesse categorie per i sintomi dell'ADHD - disattenzione e comportamenti di iperattività-impulsività - ma modificavano diversi requisiti.

In particolare, i sintomi caratteristici dell'ADHD sono suddivisi in sintomi di disattenzione (11 sintomi) e sintomi di iperattività/impulsività (9 sintomi) (APA, 2013). Si è deciso di alzare l'età limite per l'inizio dei sintomi qualificanti a prima dei 12 anni per almeno 6 mesi anziché entro i 6 anni come precedentemente indicato nel DSM-IV. Questa modifica è stata principalmente finalizzata a catturare una coorte di pazienti pediatriche, in particolare di sesso femminile, che potrebbero presentare esclusivamente sintomi di disattenzione senza mostrare un evidente deficit funzionale in fase iniziale. Inoltre un ulteriore requisito introdotto prevede che i sintomi siano manifesti in almeno due contesti diversi per qualificare una diagnosi di ADHD, e sono stati ridotti i numeri di sintomi richiesti per la diagnosi negli adolescenti: sebbene i criteri diagnostici mantengano gli stessi sintomi di quelli del DSM-IV per i diversi gruppi di età, si richiede ora che gli individui di 17 anni o più manifestino solamente cinque sintomi di disattenzione o iperattività/impulsività, rispetto ai sei precedentemente richiesti (Austerman, 2015).

Infine, nel DSM-5 è stato introdotto il concetto di *remissione parziale*, riconoscendo che oltre i 18 anni circa due terzi degli individui precedentemente diagnosticati con ADHD non manifestano sintomi che influenzano funzionalmente le attività quotidiane (Austerman, 2015). Secondo il DSM-5 l'ADHD rimane una diagnosi di esclusione e non dovrebbe essere diagnosticata se i sintomi comportamentali possono essere spiegati in modo migliore da altri disturbi mentali, quali il disturbo psicotico, il disturbo dell'umore o d'ansia, i disturbi di personalità, l'intossicazione da sostanze o l'astinenza. Tuttavia, la comorbidità con altri disturbi mentali è frequente (Drechsler et al., 2020).

Contrariamente, la Classificazione Internazionale delle Malattie, edizione 10 (ICD-10), distingue tra *disturbo ipercinetico dell'infanzia*, con almeno sei sintomi di disattenzione e sei sintomi di iperattività/impulsività presenti prima dei 6 anni, e *disturbo ipercinetico della condotta* che combina sintomi ADHD con sintomi di disturbo oppositivo-provocatorio e disturbo di condotta (CD) (World Health Organization, 2004). Nell'ICD-11, pubblicato online da giugno 2018 ed edito a stampa nel 2022, la categoria del disturbo ipercinetico della condotta è stata eliminata, insieme alle indicazioni sul limite preciso di età ("insorgenza durante il periodo di sviluppo, tipicamente in età prescolare o infantile") (Drechsler et al., 2020).

3.1.1 Sottotipi e condizioni sovrapposte

Il DSM-5 distingue tra diverse presentazioni dell'ADHD: *prevalentemente inattentiva* (6 o più su 11 sintomi presenti), *prevalentemente iperattiva/impulsiva* (6 o più su 9 sintomi presenti) e *presentazione combinata* (entrambi i criteri soddisfatti), oltre a una categoria di *remissione parziale* (Drechsler et al., 2020).

L'ICD-11 distingue cinque sottocategorie di ADHD, corrispondenti a quelle del DSM-5: *presentazione combinata*, *presentazione prevalentemente inattentiva*, *presentazione prevalentemente iperattiva/impulsiva* e due categorie residue, *presentazione specifica* e *presentazione non specificata*. Per la diagnosi, i sintomi comportamentali devono superare i limiti della variazione normale attesa per l'età e il livello di funzionamento intellettuale dell'individuo (World Health Organization, 2019).

L'ADHD prevalentemente inattentiva implica la manifestazione dei sintomi appartenenti al gruppo della disattenzione per almeno sei mesi. Per i bambini al di sotto dei 15 anni è richiesto il soddisfacimento di 6 indicatori (su 11), mentre per gli adolescenti dai 17 anni in su sono necessari 5 indicatori. Tuttavia, ciò non esclude la possibilità che i bambini con ADHD di tipo prevalentemente inattentivo possano manifestare sintomi di iperattività e impulsività. In ogni caso i segni di disattenzione, come la difficoltà a prestare attenzione, seguire le istruzioni e completare i compiti, sono molto più evidenti.

L'ADHD prevalentemente iperattivo/impulsivo, al contrario, si caratterizza per la presenza di segni significativi di iperattività e impulsività. Ciò implica che coloro che presentano questa tipologia di ADHD mostreranno principalmente segni come l'incapacità di rimanere fermi, l'irrequietezza e l'abitudine a parlare in modo eccessivo o in momenti inappropriati. A causa dell'impulsività e dei movimenti eccessivi, questa forma di ADHD è più frequentemente associata a incidenti, lesioni o comportamenti a rischio.

Infine, l'ADHD a presentazione combinata si verifica quando una persona con diagnosi di ADHD manifesta numerosi sintomi sia di disattenzione che di iperattività-impulsività. Va sottolineato che una presentazione combinata non implica necessariamente una distribuzione equa tra sintomi di disattenzione e iperattività-impulsività. Ad esempio, un individuo potrebbe presentare ogni singolo sintomo di disattenzione ma solo 6 sintomi di iperattività, eppure rientrare nella categoria di ADHD combinato, poiché viene soddisfatto il numero minimo richiesto in entrambi i casi: 6 sintomi per coloro sotto i 17 anni e 5 per gli individui più grandi (Diagnostica della Mente, 2024).

Dei tre sottotipi di ADHD, il tipo inattentivo (ADHD-I) è risultato essere il tipo più comune, seguito dal tipo iperattivo/impulsivo (ADHD-HI) e dai tipi combinati (ADHD-C) (Ayano et al., 2023). Inoltre, molti pazienti affetti da ADHD manifestano disturbi in comorbidità, quali depressione, ansia, disturbi del comportamento dirompente, difficoltà di apprendimento, enuresi notturna e disturbi del sonno (Austerman, 2015).

Nell'infanzia, il disturbo oppositivo provocatorio (ODD) e il disturbo della condotta (CD) costituiscono le comorbidità più frequentemente associate all'ADHD, mentre in età adulta si riscontrano più frequentemente l'abuso di sostanze e i disturbi dell'umore e d'ansia. In alcuni casi, si possono osservare anche deficit neurologici non specifici, disfunzioni sensoriali e impaccio motorio (Bertelli, 2019).

Un'ulteriore caratteristica associata all'ADHD, discussa come possibile componente centrale, è la disregolazione emotiva. Nonostante non sia inclusa nei criteri del DSM-5, la disregolazione emotiva è comunemente riscontrata fra i sintomi di altri disturbi psicopatologici come il disturbo

oppositivo-provocatorio (ODD), il CD o il disturbo da disregolazione dell'umore (DSM-5, per bambini fino a 8 anni). Approssimativamente il 50-75% dei bambini con ADHD presenta sintomi di disregolazione emotiva, tra cui rabbia, irritabilità, scarsa tolleranza alla frustrazione e reazioni emotive positive inappropriate. (Drechsler et al., 2020).

3.2 Eziologia e Fattori di Rischio

L'ADHD è un disturbo ad eziologia multifattoriale. Sebbene l'ambiente giochi un ruolo significativo nel suo mantenimento, le cause di natura biologica sembrano prevalere (Navalesi, 2016). Le evidenze provenienti da studi condotti su famiglie, gemelli e adozioni indicano chiaramente che l'ADHD è un disturbo altamente ereditario e poligenico (Bélanger et al., 2018). L'ipotesi più accreditata suggerisce che il bambino nasca con una predisposizione a sviluppare i comportamenti tipici del disturbo, la cui gravità e modalità di manifestazione sintomatologica sono influenzate dalla situazione ambientale in cui il bambino si trova (Douglas, 1984). Nel corso degli ultimi decenni, gli avanzamenti tecnologici hanno permesso ai ricercatori di approfondire progressivamente la comprensione di questi temi attraverso l'utilizzo di modelli e metodi più avanzati. Paradossalmente, tali progressi possono generare la percezione di essere più distanti che mai da una comprensione completa dell'ADHD (Sonuga-Barke et al., 2023). Questo perché hanno evidenziato la complessità e l'eterogeneità delle combinazioni di fattori genetici, ambientali e neurobiologici che contribuiscono alla patogenesi dell'ADHD e alla sua eterogeneità fenotipica (Akutagava-Martins et al., 2016).

3.2.1 Fattori genetici

L'ADHD è notoriamente caratterizzato da una significativa ereditabilità indicando che la variabilità individuale è strettamente associata alla variabilità genetica. Tuttavia, l'ereditarietà del disturbo attraverso le generazioni è un processo complesso (Sonuga-Barke et al., 2023). La componente ereditaria del disturbo è stata oggetto di numerosi studi, focalizzati principalmente sulla percentuale di casi di ADHD in famiglie con figli adottivi, gemelli eterozigoti ed omozigoti (Hechtman, 1996; Faraone et al, 1994). Da questi studi è emerso che, in una coppia di gemelli omozigoti, qualora uno

sia portatore di ADHD, l'altro presenta un rischio compreso tra il 50% e l'80% di sviluppare la stessa condizione. Nei casi di fratelli eterozigoti, invece, il rischio si riduce al 30%. Sulla base di studi farmacologici e di studi condotti su animali la ricerca genetica ha confermato il ruolo determinante dei geni associati alla neurotrasmissione monoaminergica, in particolare dopaminergica, nella predisposizione al rischio di ADHD (Sonuga-Barke et al., 2023).

Nello specifico, i segnali trasmessi dalla dopamina regolano emozioni, locomozione, comportamenti complessi, cognizione e circuito della ricompensa (Snyder, 2011). La disfunzione della segnalazione della dopamina nella corteccia prefrontale porta a un'attenzione inappropriata o deficitaria (Huang et al., 2015).

Attualmente, la ricerca in farmacogenetica si propone di identificare i geni coinvolti nella risposta ai farmaci utilizzati nel trattamento dell'ADHD. Ulteriori elementi da considerare nella patogenesi dell'ADHD comprendono fattori neurologici non ereditati che influenzano lo sviluppo cerebrale (Bélanger et al., 2018).

Le alterazioni genetiche coinvolte nell'eziologia dell'ADHD sono diverse. Tra di esse, spiccano le varianti genetiche identificate nei geni Dopamine Receptor D4 (*DRD4*) e Solute Carrier Family 6 Member 3 (*SLC6A3*), entrambi attivi nelle cellule della corteccia prefrontale, nei nuclei della base e nelle cellule delle aree limbiche. Entrambi questi geni sono centrali nella trasmissione sinaptica mediata dalla dopamina (Di Maio et al., 2003).

Il gene *DRD4*, localizzato sul cromosoma 11, è responsabile della sintesi del recettore dopaminergico D4, una proteina localizzata sulla membrana delle cellule cerebrali, con lo scopo di inibire l'adenilato ciclasi e quindi di modificare le concentrazioni intracellulari ed extracellulari di ioni di potassio (K⁺) e calcio (Ca²⁺), provocando un'iperpolarizzazione della membrana cellulare, influenzando così la trasmissione dell'impulso (Kessi et al., 2022). Mutazioni nel gene *DRD4* possono determinare la codifica di recettori meno sensibili alla dopamina, influenzando così negativamente la trasmissione sinaptica nel cervello e, di conseguenza, la complessa rete di informazioni a essa sottostante. Le mutazioni di questo gene da sole non sono sufficienti a spiegare

completamente l'origine del disturbo. Nonostante siano presenti nel 51% dei casi di bambini affetti, sono anche riscontrabili nel 21% dei bambini senza il disturbo, indicando la necessità di ulteriori indagini per comprendere appieno i meccanismi patogenetici sottostanti.

Il gene *SLC6A3*, il cui polimorfismo è stato frequentemente riscontrato nei bambini affetti da ADHD, è localizzato sul cromosoma 5 e assume un ruolo cruciale nella codificazione di una molecola denominata DAT (Dopamine Active Transporter), la quale svolge una funzione di rilievo nella trasmissione sinaptica mediata dalla dopamina. La DAT è responsabile del trasporto e della ricaptazione del neurotrasmettitore dopo la sua secrezione da parte del neurone presinaptico, consentendo il suo legame al neurone post-sinaptico e facilitando il trasferimento dell'informazione. Le mutazioni del gene *SLC6A3* possono determinare la codifica di molecole trasportatrici della dopamina eccessivamente attive, accelerando il processo di eliminazione del neurotrasmettitore prima che abbia la possibilità di legarsi ai recettori specifici presenti sul neurone post-sinaptico. Tuttavia, similmente alle mutazioni del gene *DRD4*, le mutazioni di *SLC6A3* non si riscontrano in tutti i casi di ADHD pediatrico, suggerendo che altri fattori possano concorrere alla patogenesi del disturbo (Navalesi, 2016).

La valutazione dei punteggi clinici per i sintomi di ADHD nei gemelli indica che il 55-80% delle influenze genetiche sull'inattenzione influenzano anche iperattività-impulsività, mentre le restanti influenze genetiche sembrano essere specifiche per ciascuno dei due domini sintomatologici (Greven et al. 2011; McLoughlin et al. 2007, 2011; Wood et al. 2009). Nonostante, quindi la maggior parte della suscettibilità genetica sia condivisa, le eziologie del sottotipo inattentivo rispetto al sottotipo con impulsività ed iperattività potrebbero essere parzialmente distinte, in quanto i due domini presentano relazioni fenotipiche ed eziologiche diverse con le comorbidità nell'ambito dei disturbi del neurosviluppo e comportamentali: ad esempio le difficoltà di lettura correlano prevalentemente con l'inattenzione (Paloyelis et al. 2010; Willcutt et al. 2007), mentre i disturbi di tipo oppositivo-provocatorio con iperattività ed impulsività (Newcorn et al. 2001; Wood et al. 2009). Va comunque sottolineato che i dati in merito non sono univoci, e che da

un punto di vista empirico alcune osservazioni cliniche suggerirebbero che in realtà i bambini con ADHD di tipo inattentivo presenterebbero sintomi sottosoglia dell'ADHD combinato e che pertanto le due condizioni non dovrebbero essere considerate come distinte (Todd et al. 2001). Inoltre la presentazione sintomatologica dell'ADHD è dinamica, con una tendenza dei sottotipi inizialmente combinati a presentare un quadro sintomatologico di tipo essenzialmente inattentivo con il crescere dell'età (Biederman et al. 2000).

3.2.2 Fattori ambientali

Come già appurato, oltre ai fattori genetici, anche i fattori ambientali rivestono un ruolo significativo nell'eziologia dell'ADHD ed è probabile che esista un'interazione tra fattori genetici ed ambientali (Sonuga-Barke et al., 2023). Si stima che i fattori ambientali costituiscano dal 10 al 30% delle cause dell'ADHD (Goodman & Stevenson, 1989). Queste specifiche condizioni ambientali non solo svolgono una funzione chiave nell'insorgenza dell'ADHD, ma sono anche coinvolte secondariamente a seguito di difficoltà scolastiche e di socializzazione, le quali spesso generano disturbi comportamentali secondari che amplificano e confondono i sintomi primari di iperattività ed impulsività associati alla sindrome (Navalesi, 2016).

I fattori ambientali maggiormente implicati nell'eziologia dell'ADHD includono fattori di rischio pre e perinatali, come lo stress materno, il consumo di tabacco o di alcol durante i mesi di gestazione, un basso peso alla nascita (inferiore a 1500 g), malattie materne, nascita pretermine o post-termine, emorragie pre-parto, ipossia e anossia (carenza/assenza di ossigenazione cerebrale) (Orgill et al., 1982; Ross et al., 1985). Altre condizioni coinvolte riguardano l'esposizione a tossine ambientali, quali pesticidi organofosforati, policlorobifenili e piombo, oltre a fattori dietetici (Retz et al., 2012; Jensen et al., 1997). Tutte queste complicanze possono incidere negativamente sul sistema nervoso centrale causando danni alle aree corticali durante periodi critici dello sviluppo.

Va notato che il ruolo causale della maggior parte di questi fattori di rischio ambientali non è ancora stato dimostrato, in quanto le variabili non sono distribuite casualmente nella popolazione e le associazioni osservate possono derivare da fattori di confondimento ed effetti di selezione. Inoltre,

in alcuni casi, la causalità potrebbe andare in direzione opposta, con l'ADHD stesso che contribuisce a un aumento dell'esposizione a determinati fattori ambientali. Studi hanno mostrato che le interazioni negative madre-figlio possono essere una conseguenza dei sintomi dell'ADHD nella prima infanzia più che una causa e che l'ostilità materna influisce negativamente sui sintomi nel corso del disturbo (Bélanger et al., 2018).

L'associazione dell'ADHD con l'esposizione prenatale allo stress materno e al fumo materno sembrano essere in parte attribuibili a fattori di confondimento, anche se l'associazione dell'ADHD con basso peso alla nascita, prematurità ed esposizione al piombo probabilmente non è spiegata da variabili di confondimento; contribuiscono solo in misura limitata alla varianza complessiva. Al contrario, il ruolo causale di una grave privazione psicosociale durante l'infanzia è stato dimostrato (Kennedy et al., 2016; Sonuga-Barke et al., 2013)

3.2.3 Fattori neurobiologici

La base neurobiologica dell'ADHD è attribuibile a disfunzioni specifiche in determinate regioni e circuiti cerebrali. Un circuito chiave coinvolto nell'espressione dei sintomi dell'ADHD inizia nella corteccia prefrontale, attraversa il sistema limbico, coinvolge i nuclei della base, e si estende fino al cervelletto. Le anomalie sono particolarmente evidenti nelle regioni frontali e prefrontali, le quali costituiscono una delle ultime aree cerebrali a maturare. Queste regioni svolgono un ruolo cruciale nella concentrazione, nei processi decisionali, nella pianificazione, nell'apprendimento e nella memorizzazione, nonché nell'adattamento comportamentale a situazioni specifiche. Ulteriori disfunzioni si manifestano nei nuclei della base coinvolti nel controllo motorio e sensibili alla dopamina, determinando così la loro comunicazione con il resto del cervello. Anche funzioni tipiche del cervelletto, quali la correzione del movimento e la regolazione di sequenze di movimenti specializzati sono compromesse. L'area frontale maggiormente coinvolta nei processi cognitivi e comportamentali è la corteccia prefrontale. Attraverso un intricato sistema di connessioni neurali, interagisce direttamente con la maggior parte delle regioni encefaliche e contribuisce significativamente a diverse funzioni cerebrali, quali la programmazione del pensiero e del

comportamento, il mantenimento dell'attenzione, la capacità di giudizio e astrazione, la motivazione, l'espressione dell'emotività e l'inibizione di comportamenti socialmente inappropriati.

La corteccia prefrontale, ricevendo segnali sensoriali di alto livello dalle aree corticali di associazione, esercita un controllo inibitorio sul movimento attraverso l'invio di informazioni al nucleo caudato (Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Goldman-Rakic & Nauta, 1977).

Il nucleo caudato, a sua volta, proietta l'informazione al globo pallido, che rinvia il feedback alla corteccia prefrontale mediante una rete di connessioni che attraversano i nuclei talamici (Middleton & Strick, 1994). Nei bambini affetti da ADHD si riscontrano alterazioni morfologiche e funzionali nelle regioni encefaliche coinvolte normalmente nel controllo dei processi attentivi e comportamentali. Tecniche di neuroimmagine e studi di MRI strutturale hanno evidenziato che i bambini con ADHD presentano una riduzione del volume cerebrale totale (Valera et al., 2007) e volumi più piccoli di materia grigia all'interno di alcuni nuclei della base, come il nucleo caudato e il globo pallido e nella corteccia cingolata anteriore (ACC) (Ellison Wright et al., 2008; Nakao et al., 2011) rispetto a gruppi di controllo. Queste differenze risultano accentuate nell'emisfero destro (Castellanos et al., 1996; Mataro et al., 1997). Anomalie nel volume corticale sono state osservate anche nelle aree parieto-occipitali posteriori in adolescenti maschi rispetto al gruppo di controllo (Filipek et al., 1997). Inoltre lo sviluppo normale dello spessore corticale nel bambino raggiunge il suo picco evolutivo tra gli 8 e i 10 anni. Attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica strutturale è stato possibile constatare che i bambini con ADHD manifestano un picco evolutivo dello sviluppo corticale ritardato di due anni rispetto allo sviluppo tipico (Shaw, 2008).

3.3 Diagnosi

Come nel caso di molteplici patologie neuropsichiatriche, la diagnosi dell'ADHD è basata su valutazioni cliniche. Porre diagnosi di ADHD rappresenta una sfida, poiché non esistono test diagnostici sufficienti a identificarla e i suoi sintomi manifestano variazioni nella presentazione e nella durata, le quali possono dipendere da diversi fattori di sviluppo, situazioni temporanee o problematiche psicologiche (Navalesi, 2016). L'intervista e l'osservazione clinica, integrate con

l'impiego di scale oggettive, costituiscono il principale strumento diagnostico per affrontare questa complessità e individuare in modo accurato la presenza dell'ADHD (Austerman, 2015). La procedura di valutazione diagnostica integra informazioni derivanti da un'approfondita anamnesi dello sviluppo e storia familiare. Nel caso di pazienti pediatriche, la valutazione dei sintomi clinici avviene principalmente attraverso l'analisi delle informazioni fornite dai genitori o altri adulti che interagiscono con il bambino (Banaschewski et al., 2017). L'intervista ai genitori riveste un ruolo di particolare importanza, poiché fornisce dati cruciali sulla storia dello sviluppo prenatale e infantile del paziente, eventuali patologie pregresse e la presenza di familiari affetti da ADHD (Navalesi, 2016). La comparazione del profilo funzionale del paziente con quello di bambini della stessa età rappresenta un elemento essenziale nel processo diagnostico (Austerman, 2015). I sintomi dell'ADHD devono manifestarsi in almeno due ambienti distinti nella vita del bambino, con particolare enfasi sui contesti familiare e scolastico, inducendo compromissioni nelle attività quotidiane (APA, 2013). Ha dunque particolare rilevanza l'apporto degli insegnanti, i quali forniscono informazioni sul comportamento del bambino a scuola, il suo rendimento, le sue relazioni sociali e le sue modalità di adattamento. L'identificazione precoce dell'ADHD nell'età prescolare (3-6 anni) è complicata, dato che molti bambini in questa fascia di età possono manifestare segni di iperattività, crisi di rabbia, modalità di gioco prevalentemente motorie, litigiosità, provocatorietà e assenza di paura. Tuttavia, la maggior parte di essi non svilupperà effettivamente l'ADHD. La diagnosi diviene più frequente durante la scuola elementare (6-12 anni), evidenziando sintomi cognitivi come disattenzione, facile distraibilità, impulsività, difficoltà scolastiche, evitamento di compiti prolungati, reazioni impulsive, rifiuto da parte dei coetanei e comportamento oppositivo-provocatorio. Il bambino con ADHD mostra segni di distraibilità, difficoltà a mantenere la concentrazione, incapacità di portare a termine le attività, evitamento di compiti che richiedono attenzione, perdita di oggetti significativi e dimenticanza di attività importanti. Presenta una propensione a passare rapidamente da un'attività all'altra, difficoltà nell'attesa del proprio turno in contesti di gioco o di gruppo, e fatica nel rispettare regole, tempi e

spazi dei compagni. Dopo i 7 anni è possibile condurre un'intervista diretta con il bambino per ottenere informazioni sulle relazioni familiari, interazioni con i coetanei, rendimento scolastico dalla sua prospettiva e la possibile presenza di problemi emotivi e di autostima (Navalesi, 2016). La recente ricerca sull'ADHD subclinico sostiene l'adozione di un approccio dimensionale anziché categorico nella comprensione del costrutto ADHD. Ciò è motivato dal fatto che i sintomi principali e le comorbidità dell'ADHD sono distribuiti in modo dimensionale all'interno della popolazione. L'ADHD subclinico, caratterizzato da sintomi che non raggiungono la severità sufficiente per una diagnosi completa, risulta essere diffuso nella popolazione con una prevalenza stimata di circa il 10%. Secondo gli studi condotti da Biederman e collaboratori, i bambini con sintomi subclinici di ADHD, manifestano un livello simile di deficit funzionali e sintomi in comorbidità rispetto a quelli con diagnosi completa di ADHD. Tuttavia, è interessante notare che questi bambini tendono ad appartenere a famiglie con un livello socioeconomico più elevato, con minori conflitti familiari, meno complicazioni perinatali e ad essere di sesso femminile e di età più avanzata (Drechsler et al., 2020). I sintomi ADHD possono manifestarsi anche in seguito a eventi neurologici quali lesioni cerebrali traumatiche, ictus o altre condizioni simili (Austerman, 2015). Questo particolare sottogruppo dell'ADHD è comunemente denominato "ADHD secondario". Dopo un ictus occorso in età precoce, si stima che l'ADHD si presenti nel 13-20% dei casi, mentre in seguito a traumi cranici pediatrici, i sintomi ADHD sono osservati nel 15-20% dei bambini colpiti. È interessante notare che la presenza di ADHD aumenta notevolmente il rischio di subire un trauma cranico. Investigare e riconoscere l'ADHD secondario (post-traumatico) permette la distinzione di questa forma da quella primaria o "genotipica" dell'ADHD (Ekinici et al., 2017).

3.3.1 Diagnosi differenziale

Diverse condizioni mediche e psichiatriche mostrano sintomi sovrapponibili all'ADHD primario. Durante il processo diagnostico, è fondamentale escludere alcune condizioni mediche rilevanti che possono "simulare" l'ADHD. Tra le principali patologie da considerare in questo contesto vi sono l'epilessia (in particolare l'epilessia con crisi di assenza e l'epilessia rolandica), i disturbi tiroidei, i

disturbi del sonno, gli effetti collaterali di farmaci, l'anemia e le leucodistrofie. Invece, le condizioni psichiatriche più importanti da escludere sono il disturbo dell'apprendimento, i disturbi d'ansia e i disturbi affettivi. Tuttavia, la situazione è complessa, poiché molte diagnosi differenziali possono anche manifestarsi come comorbidità. A titolo di esempio, l'epilessia con crisi d'assenza costituisce una diagnosi differenziale dell'ADHD, ma, allo stesso tempo, l'ADHD è considerata una comorbidità frequente, riscontrandosi nel 30-60% dei bambini con epilessia con crisi d'assenza. Inoltre, la prevalenza del fenotipo ADHD nell'epilessia autolimitante con punte centrotemporali (precedentemente nota come epilessia rolandica) è del 64-65%, con una possibile correlazione con la precedente insorgenza di convulsioni febbrili (Kim et al., 2014; Danhofer et al., 2018). Escludere altri fattori confondenti di tipo sociale (ad esempio, conflitti familiari, bullismo, cronica privazione di sonno) aumenta l'affidabilità di una diagnosi di ADHD. Ad esempio, è noto che lo sradicamento ripetuto e i frequenti cambiamenti di istituto scolastico possono generare difficoltà accademiche, erroneamente interpretate come segni di ADHD, e l'impiego di stimolanti potrebbe non produrre miglioramenti significativi dei sintomi in questi bambini (Austerman, 2015). Nella valutazione di presentazioni complesse come l'ADHD, la diagnosi differenziale può essere accuratamente circoscritta attraverso un approfondito rilevamento anamnestico-clinico e un esame obiettivo. Sia i sintomi che il contesto in cui si manifestano richiedono un'indagine approfondita. (Bélanger et al., 2018). La diagnosi differenziale e la valutazione delle comorbidità quindi rivestono un ruolo particolarmente delicato. Il primo passo nella diagnosi differenziale consiste nel distinguere tra la norma e la patologia. L'ADHD, analogamente a diverse altre patologie, sia di natura psichica che non, si sviluppa su un continuum che spazia da condizioni normali a patologiche. È necessario individuare una soglia di rilevanza clinica al di là della quale sia possibile formulare una diagnosi di ADHD. Tale soglia è comunemente rappresentata dalla compromissione funzionale generata dal disturbo, con la consapevolezza che questa può variare in base al contesto socio-culturale in cui l'individuo è inserito. Criteri diagnostici orientativi comprendono la precocità di esordio, la persistenza dei sintomi per almeno sei mesi, la pervasività dei sintomi in diversi ambienti,

l'intensità delle manifestazioni, la finalizzazione di iperattività-impulsività e l'interferenza funzionale con i contesti di vita quotidiani (Navalesi, 2016).

3.3.2 Strumenti diagnostici

Tra gli strumenti diagnostici utili per l'ADHD rientrano interviste strutturate o semistrutturate, checklist e questionari specifici. L'impiego di tali strumenti offre un approccio metodologico preciso e sistematico, consentendo una valutazione più accurata e oggettiva del quadro clinico. Inoltre, l'osservazione strutturata costituisce un ulteriore elemento fondamentale per arricchire la comprensione del comportamento del soggetto, contribuendo così a una diagnosi più completa e affidabile (Banaschewski et al., 2017).

Nello specifico, la Batteria Italiana per l'ADHD (BIA) (Marzocchi, et al., 2010) è una raccolta di strumenti utilizzati in Italia. Comprende sette test e questionari suddivisi in cinque categorie di strumenti. Queste categorie includono questionari per la valutazione del comportamento del bambino nei contesti di vita, a casa e a scuola, test per l'attenzione sostenuta visiva e uditiva, test per la valutazione del comportamento impulsivo, test per la valutazione dei processi di controllo e il test di Memoria Strategica Verbale.

Per identificare comportamenti di disattenzione e iperattività, sono stati sviluppati i questionari SDAI per gli insegnanti, SDAG per i genitori e SDAB per i bambini (Cornoldi, 1996).

Pur essendo strumenti di somministrazione agevole e concisi, tali scale non sono da sole sufficienti per stabilire la presenza del disturbo. Al fine di completare il quadro e raccogliere informazioni sulle comorbidità dell'ADHD, sono state create le scale COM (Cornoldi et al., 2004). Il questionario COM, composto da 30 item, è suddiviso in 6 aree che indagano le sindromi frequentemente associate all'ADHD, come Disturbo Oppositivo Provocatorio, Disturbo di Condotta, disturbi dello spettro autistico, disturbi d'ansia, disturbi dell'umore e sindrome di Tourette.

A livello internazionale, le Scale di Conners (Conners, 2000) sono ampiamente utilizzate e specifiche per la valutazione dei sintomi dell'ADHD. Le due scale, rivolte rispettivamente a genitori

e insegnanti, indagano aspetti come disattenzione, aggressività, impulsività, iperattività, disturbi psicosomatici e problemi legati all'ansia.

Un altro strumento globalmente diffuso per valutare le problematiche generali dei bambini è la Child Behaviour Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991). Questo questionario, compilato dai genitori, valuta le competenze sociali e i problemi emotivo-comportamentali di bambini e adolescenti dai 6 ai 18 anni, con versioni parallele come il Teacher Report Form (TRF) e il Youth Self Report (YSR). La CBCL offre informazioni cruciali sulle competenze del bambino in diverse attività e mette in evidenza disturbi sia internalizzanti che esternalizzanti.

Le interviste cliniche, come la Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) (Kaufman et al., 2004) per le problematiche emotive, la Parent Interview for Child Symptoms (Schachar, 1996) per la valutazione dell'ADHD e la Diagnostic Interview for Children and Adolescents (DICA) (Reich, 2000) per valutare le psicopatologie infantili e adolescenziali, verificano l'affidabilità delle informazioni fornite dai genitori e dagli insegnanti sul comportamento del bambino.

Le attuali linee guida non raccomandano l'inclusione sistematica di procedure di test oggettivi, quali test di intelligenza e neuropsicologici, né l'utilizzo routinario di neuroimaging o misure neurofisiologiche nella valutazione dell'ADHD. Tuttavia, suggeriscono il loro utilizzo come strumenti aggiuntivi quando sorgono dubbi su funzioni cognitive, problemi accademici, anomalie coesistenti nell'elettroencefalogramma (EEG) o condizioni neurologiche non riconosciute. Dopo la raccolta completa delle informazioni, le linee guida del NICE raccomandano un periodo di "vigile attesa" della durata massima di dieci settimane prima di formulare una diagnosi formale di ADHD. C'è un consenso generale sul fatto che la diagnosi di ADHD debba essere effettuata da uno specialista, come uno psichiatra infantile, un pediatra, o altri professionisti della salute qualificati che abbiano una formazione approfondita ed esperienza specifica nella diagnosi di ADHD (NICE, 2018).

3.4 Decorso e trattamento

Le opzioni di trattamento dell'ADHD includono sia terapie farmacologiche che non farmacologiche. I trattamenti farmacologici sono efficaci nel ripristinare l'equilibrio dei neurotrasmettitori nella corteccia prefrontale (Seixas et al., 2012; Burcu et al., 2016). Tra i farmaci comunemente impiegati figurano stimolanti come metilfenidato, dexametilfenidato, destroanfetamina, lisdexamfetamina e amfetamine, nonché non stimolanti come atomoxetina, agonisti α -2 (guanfacina e clonidina) e bupropione (Reddy, 2013; Sharma & Couture, 2014; Tarver et al., 2014; Catalá-López et al., 2015). In particolare, l'atomoxetina e il bupropione possono essere prescritti per la gestione dei sintomi di disattenzione, mentre gli agonisti alfa-2 dimostrano efficacia nel trattare l'aggressività correlata all'ADHD, soprattutto nei bambini più piccoli (Austerman, 2015). Tuttavia tali farmaci possono causare effetti collaterali, di lieve fino a grave entità (Tobaiqy et al., 2011; Clavenna & Bonati, 2017). Le risposte individuali ai trattamenti differiscono, con circa l'80% dei pazienti che manifesta una risposta positiva ai farmaci psicostimolanti e il restante 20% che mostra una risposta scarsa (Kendall et al., 2008; Wolraich et al., 2019). La somministrazione di farmaci per l'ADHD dovrebbe avvenire esclusivamente sotto la supervisione di un professionista sanitario dotato di formazione e competenze specifiche nella diagnosi e gestione della condizione. Le raccomandazioni terapeutiche spesso vengono adattate alle esigenze specifiche di bambini, giovani o adulti. Le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suggeriscono la necessità di distinguere tra bambini di età inferiore ai 5 anni o in età prescolare e quelli in età scolare (NICE, 2018; Walitza et al., 2014; Walitza et al., 2016). Per i bambini più piccoli (sotto i 5 anni) sono considerati trattamenti di prima linea i programmi di psicoeducazione per i genitori o i programmi di formazione di gruppo. Secondo le linee guida NICE, la somministrazione di farmaci per i bambini con ADHD di età inferiore ai 5 anni dovrebbe avvenire solo dopo un secondo parere specialistico da un servizio ADHD competente nella gestione della condizione nei bambini piccoli. Nel caso di bambini di età superiore ai 5 anni, è consigliabile fornire educazione e informazioni sulle cause e sull'impatto dell'ADHD, nonché consigli sulle

strategie di genitorialità (c.d. “parent training”). Allo stesso tempo è opportuno stabilire un collegamento con la scuola o l'università, previo consenso, per garantire un trattamento completo (NICE, 2018). I bambini di età superiore ai 5 anni e i giovani dovrebbero essere presi in considerazione per la terapia farmacologica solo se i sintomi dell'ADHD persistono, causando un impatto funzionale significativamente negativo in almeno un contesto della vita (Drechsler et al., 2020). Tutte le linee guida terapeutiche raccomandano un approccio di trattamento multimodale nel quale la psicoeducazione costituisce una componente fondamentale e deve essere estesa a tutti i soggetti che ricevono una diagnosi di ADHD, comprese le rispettive famiglie e caregiver. Secondo le direttive NICE, la prima fase prevede sempre un processo di pianificazione mirato al trattamento multimodale, focalizzato sulle necessità psicologiche, comportamentali e occupazionali o educative del bambino e della sua famiglia (NICE, 2018). Nel corso di tale processo, si dovrebbero considerare attentamente diversi aspetti, tra cui la severità dei sintomi e le ricadute funzionali negative associate all'ADHD, l'incidenza di altri disordini del neurosviluppo o di salute mentale e il loro impatto sulla vita quotidiana, incluso il sonno. Inoltre, occorre valutare i fattori di resilienza e di protezione, nonché gli obiettivi del bambino e della famiglia. Le linee guida più recenti delineano in modo più approfondito il coinvolgimento attivo del bambino e dei genitori nella pianificazione e nell'implementazione del trattamento. La partecipazione attiva non si limita a un dialogo sporadico, ma dovrebbe essere costante lungo tutto il percorso terapeutico. Per massimizzare l'efficacia, i farmaci devono essere associati alla terapia comportamentale (Drechsler et al., 2020). Diverse modalità di terapia comportamentale hanno dimostrato efficacia nel migliorare i sintomi dell'ADHD. In particolare, la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) rappresenta un intervento mirato a ridurre le manifestazioni comportamentali dell'ADHD e i problemi ad esso associati attraverso il potenziamento dei comportamenti positivi e la creazione di contesti favorevoli. Nel contesto dei bambini in età prescolare e scolare, l'attenzione della CBT si focalizza sui genitori e sugli educatori, ai quali viene impartita istruzione e formazione conforme ai principi della CBT (Döpfner et al., 2015). Al contrario, nei casi di bambini più grandi e adolescenti, l'addestramento

diretto all'adozione di strategie comportamentali più adeguate costituisce una pratica più appropriata. La CBT, insieme alle sue varianti più specifiche quali l'addestramento alle abilità sociali, l'addestramento alle abilità di pianificazione e organizzazione e le tecniche di auto-gestione, manifesta effetti positivi sul comportamento, sulle competenze genitoriali, sulle dinamiche delle relazioni genitore-figlio, nonché su alcune competenze quotidiane (Daley et al., 2018; Daley et al., 2014). Diversi approcci dietetici sono stati proposti in letteratura, inclusi regimi a basso contenuto di zuccheri, privi di additivi, privi di salicilati e l'uso di integratori di acidi grassi polinsaturi (PUFA) (Howard et al., 2011; Millichap & Yee, 2012). Tuttavia, il ruolo della dieta e degli integratori alimentari nella causa e nel trattamento dell'ADHD nei bambini rimane oggetto di controversie (Millichap & Yee, 2012). Un'analisi sistematica condotta su 190 studi con la partecipazione di 26.114 individui ha valutato gli effetti relativi a vari trattamenti, sia farmacologici che non farmacologici, utilizzati nei bambini e negli adolescenti affetti da ADHD (Català-López et al., 2017). In termini di risposta, la terapia comportamentale da sola o in combinazione con gli stimolanti, gli stimolanti e i non stimolanti si sono dimostrati significativamente più efficaci del placebo. Gli stimolanti sono risultati più efficaci rispetto alla terapia comportamentale e ai non stimolanti, mentre la combinazione di terapia comportamentale e stimolanti è risultata superiore alla monoterapia con stimolanti o non stimolanti. In termini di accettabilità, la terapia comportamentale e gli stimolanti (sia in forma singola che in combinazione) hanno manifestato il miglior profilo, registrando significativamente meno interruzioni rispetto al placebo. Combinare la terapia comportamentale con gli stimolanti potrebbe potenziare i processi attentivi e ridurre le risposte impulsive (Català-López et al., 2017).

3.5 Basi fisiopatologiche delle terapie farmacologiche

Per comprendere come agiscono le terapie farmacologiche nel trattamento dell'ADHD, è utile prima introdurre la fisiopatologia alla base della loro azione. In particolare, la dopamina (DA) agisce sui recettori D_1 - D_5 a livello post-sinaptico, mentre i recettori D_2 - D_3 sono presenti sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico. In condizioni di assenza di un potenziale d'azione, si osserva un

rilascio limitato di DA a livello sinaptico (conosciuto come pool tonico). Tuttavia, con l'arrivo di un potenziale d'azione al terminale presinaptico, si verifica un notevole rilascio di DA a livello sinaptico (pool fasico). La quantità di DA rilasciata è regolata da un feedback negativo mediato dai recettori D_2 - D_3 . Il reuptake della DA è effettuato dal Dopamine Transporter 1 (DAT-1). Per quanto riguarda i recettori per la norepinefrina (NE), essi sono classificati in recettori α e β , con $\alpha 1$ ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$), $\alpha 2$ ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$), $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$. Analogamente ai recettori D_2 - D_3 , i recettori presinaptici $\alpha 2$ agiscono come autorecettori e sono molto presenti anche a livello post-sinaptico, specialmente l' $\alpha 2A$, che predomina nella corteccia prefrontale. Il reuptake della NE al terminale presinaptico è mediato dal Noradrenaline Transporter (NET) e il livello dei recettori per la NE dipende dall'attività sia dei recettori presinaptici $\alpha 2A$ che di NET. In situazioni di stanchezza o noia, si verifica un rilascio limitato di DA/NE con scarsa attivazione post-sinaptica dei recettori $D1$ e $\alpha 2A$, risultando in una facile distraibilità e impulsività. Al contrario, in situazioni di stress, si verifica un rilascio eccessivo di neurotrasmettitori, con conseguente alterazione dell'attenzione e del comportamento. Un livello moderato di stimolazione post-sinaptica dei recettori di DA/NE favorisce l'attenzione sostenuta e focalizzata, nonché l'organizzazione di pensieri e azioni. Nell'ADHD, si ipotizza una riduzione del pool tonico, che porta a un rilascio fasico eccessivo di DA, contribuendo a comportamenti disorganizzati, inattenzione, iperattività e impulsività. Gli stimolanti, bloccando DAT-1 e NET, aumentano il "pool tonico", riducendo così il rilascio fasico patologicamente elevato presente nell'ADHD (Sharma & Couture, 2014).

Come precedentemente menzionato, tra i farmaci comunemente utilizzati, il metilfenidato emerge come lo psicostimolante di elezione. La sua attività clinica si manifesta approssimativamente trenta minuti dopo l'assunzione orale, raggiungendo il picco di concentrazione e attività entro un'ora. L'effetto terapeutico del farmaco persiste per circa 3-5 ore, pertanto la somministrazione avviene di solito 2-3 volte al giorno. Il metilfenidato modula principalmente la quantità di dopamina (e noradrenalina) presente nello spazio inter-sinaptico. Dosaggi bassi di metilfenidato o destroamfetamina possono, in condizioni di riposo, incrementare le concentrazioni di dopamina

inter-sinaptica. Tale aumento determina una stimolazione degli autorecettori e una conseguente riduzione della quantità di dopamina liberata nello spazio intersinaptico durante il potenziale d'azione, provocando così una diminuzione complessiva della funzione di questo sistema neurotrasmettitoriale. Il metilfenidato si è dimostrato efficace nel migliorare l'inibizione delle risposte, la memoria di lavoro e i processi di discriminazione degli stimoli. Gli effetti collaterali includono diminuzione dell'appetito, insonnia e disturbi gastrici (Sharma & Couture, 2014).

L'atomoxetina invece è un inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina. Presenta un'efficacia comparabile agli psicostimolanti, ma con minori effetti collaterali, tra cui la diminuzione dell'appetito risulta essere il più comune. Inoltre, si caratterizza per l'assenza di potenziale d'abuso, costituendo un aspetto positivo nel suo impiego clinico. Va notato che l'associazione con l'ideazione suicidiaria è rara, rendendo l'atomoxetina una scelta terapeutica considerata relativamente sicura dal punto di vista psichiatrico (Sharma & Couture, 2014).

3.6 Prognosi

Per circa un terzo dei bambini l'ADHD può essere interpretato come una sorta di “ritardo semplice nello sviluppo delle funzioni esecutive”, con la peculiarità che molti di questi individui non manifestano più sintomi di inattenzione o iperattività all'inizio della vita adulta. Tuttavia, circa la metà di questi individui continua a evidenziare sintomi di inattenzione e iperattività anche da adolescenti, spesso accompagnati da difficoltà sociali ed emozionali. Circa il 15-20% dei soggetti, una volta raggiunta l'adolescenza o l'età adulta, manifesta oltre ai sintomi di inattenzione, impulsività ed iperattività, anche comorbidità con altri disturbi psicopatologici, quali alcolismo, tossicodipendenza, comportamenti ossessivi e disturbo di personalità antisociale (Shaw et al., 2012). La presenza di tali sintomi nell'età adulta potrebbe essere associata all'esistenza, già in età infantile, di comorbidità tra ADHD e disturbo oppositivo-provocatorio o disturbo della condotta. Questi ultimi potrebbero giocare un ruolo significativo negli esiti a lungo termine per gli individui con ADHD, soprattutto per quanto concerne i fenomeni legati a condotte delinquenziali ed abuso di sostanze (Fergusson et al., 2010; Gudjonsson et al., 2012; Gudjonsson et al., n.d.).

I soggetti affetti da ADHD spesso presentano una ridotta probabilità di completare l'obbligo scolastico e ridotte percentuali di accesso a percorsi accademici superiori. Inoltre, voti accademici inferiori possono successivamente limitare le opportunità o la percentuale di occupazione, mentre un funzionamento sociale compromesso potrebbe causare attriti aggiuntivi con i datori di lavoro. Il trattamento sembra incidere positivamente sui risultati accademici, così come su autostima e funzionamento sociale (Biederman et al., 2011; Hart et al., 1995; Emilsson et al., 2011).

È importante sottolineare che, a seconda delle fasce d'età considerate (5-17 anni o dai 18 anni in su), le aree di miglioramento più rilevanti clinicamente possono variare. Ad esempio, la problematica legata all'occupazione potrebbe non rivestire la stessa rilevanza per il gruppo di età compreso tra i 5 e i 17 anni rispetto ai soggetti ADHD con 18 anni o più (Shaw et al., 2012).

In ogni caso, l'efficacia del trattamento non garantisce che i pazienti con ADHD riportino esiti di normalizzazione dei sintomi al livello dei soggetti senza ADHD (Hodgkins et al., 2011; Abikoff & Gittelman, 1984; Jensen et al., 2007). Inoltre non si esclude la possibilità che una riduzione spontanea dei sintomi nel tempo contribuisca anche al miglioramento degli esiti osservato con il trattamento. Con la remissione completa dei sintomi si osserva che l'uso illecito di droghe e i comportamenti antisociali si avvicinano a quelli dei controlli senza ADHD (Young & Gudjonsson, 2007).

CAPITOLO 4. COMORBIDITÀ ADHD ED EPILESSIA

L'ADHD si manifesta con una prevalenza del 30-40% nei bambini affetti da epilessia rispetto alla percentuale del 5% nella popolazione pediatrica generale (Thome-Souza et al., 2004; Dunn & Kronenberger, 2005) ed emerge come il disturbo del neurosviluppo più comune durante gli anni prescolari e scolari, con una distribuzione equa tra maschi e femmine (Hesdorffer et al., 2004; Dunn et al., 2003), a differenza di quanto osservato nei bambini con ADHD ma senza epilessia (Hermann et al., 2007). In particolare, il sottotipo di ADHD più diffuso in questi pazienti è quello inattentivo (Chou et al., 2013; Kwong et al., 2016; Davis et al., 2010). Studi condotti sull'epilessia pediatrica indicano un rischio elevato, compreso tra 2,5 e 5,5 volte, di sviluppare ADHD rispetto ai controlli sani (Austin et al., 2001). Le conseguenze dei deficit di attenzione nei bambini con epilessia spesso assumono rilevanza clinicamente significativa, riflettendosi negativamente sul rendimento accademico (Seidenberg et al., 1988).

Alcuni fattori epilessia-correlati per cui sono stati evidenziati dati controversi sulla relazione con i deficit attentivi includono: l'alta frequenza critica, l'età precoce di esordio delle crisi e un alto "spike index" o un'alta frequenza di anomalie parossistiche intercritiche (Fastenau et al., 2009). Fra i bambini con forme severe di epilessia, il riscontro di un ADHD di sottotipo combinato tenderebbe a manifestarsi nei soggetti con l'esordio più precoce dell'epilessia e con forme maggiormente refrattarie alla terapia rispetto al sottotipo inattentivo (Sherman et al., 2007).

Diverse variabili possono concorrere alla comorbidità ADHD-epilessia, quali la patologia cerebrale sottostante, gli effetti a lungo termine delle crisi epilettiche e delle scariche epilettiformi all'EEG, oltre all'impatto derivante dall'uso di farmaci anticrisi. Spesso l'ADHD è sottodiagnosticato nei bambini con epilessia, poiché le difficoltà legate all'attenzione e al comportamento sono attribuite all'epilessia stessa o agli effetti dei farmaci anticrisi (Auvin et al., 2018). L'ADHD è stato riportato in associazione con l'epilessia fin dagli anni Cinquanta del XX secolo (Ounsted, 1955). Nell'ambito della pratica clinica questa associazione può rappresentare una sfida per i neurologi pediatrici poiché la terapia antiepilettica e i farmaci utilizzati per trattare l'ADHD possono complicare

reciprocamente il quadro clinico (Steer, 2005; Torres et al., 2008). I sintomi dell'ADHD sono più comuni in specifiche forme di epilessia, come l'epilessia del lobo frontale, l'epilessia generalizzata con crisi di assenza dell'infanzia e l'epilessia autolimitante con punte centro-temporali (precedentemente indicata come epilessia rolandica).

Sono state avanzate diverse ipotesi sulla possibile fisiopatologia della comorbilità tra ADHD ed epilessia nel contesto dello sviluppo cerebrale. I sintomi di disattenzione e il comportamento iperattivo/impulsivo osservati frequentemente nei bambini con epilessia possono costituire e raggiungere i criteri diagnostici per un “vero” quadro di ADHD (Gonzalez-Heydrich et al., 2007).

Sono state pertanto formulate diverse ipotesi:

1) l'associazione fra i due fenomeni clinici è circostanziale e indipendente: trattandosi di due condizioni patologiche frequenti nella popolazione pediatrica generale, epidemiologicamente è plausibile poter evidenziare una sottopopolazione di soggetti che presenti entrambe (Kaufmann et al., 2009);

2) l'associazione fra i due fenomeni è circostanziale, ma dipendente: legata, nella propria origine, a fattori di suscettibilità genetica comuni fra le due condizioni (Dunn et al., 2003); o ad una comune disfunzione del sistema adrenergico/noradrenergico [come sarebbe suggerito da studi sperimentali sul topo (Hernan et al., 2014; Pineda et al., 2014)]; o a una genesi di tipo multifattoriale, legata a fattori epigenetici e all'interazione geni-ambiente;

3) l'associazione fra i due fenomeni è motivata da un'azione causale diretta: le crisi di per sé favorirebbero l'insorgenza o il peggioramento clinico dell'ADHD, ipotesi apparentemente suggerita dalla più alta prevalenza di ADHD nei bambini con epilessia rispetto ai loro fratelli e sorelle non affetti da epilessia (Dunn et al., 2003);

4) effetto diretto dei farmaci anticrisi: alcuni farmaci, quali ad esempio il topiramato e il fenobarbital sono noti per il rischio di causare iperattività e disattenzione (Loring et al, 2004).

Sembra però che l'ADHD con epilessia e l'ADHD senza epilessia condividano meccanismi patogenetici comuni. Un corpus crescente di evidenze suggerisce la possibilità che l'ADHD possa

precedere in alcuni casi l'insorgenza dell'epilessia. Tale andamento indica la potenziale concomitanza di entrambe le condizioni quale risultato di anomalie neurobiologiche comuni sottostanti ancora da individuare (Hesdorffer et al., 2004). Solo recentemente sono state trovate prove di una relazione bidirezionale fra le due condizioni (Dunn et al., 1997; Kanner, 2008; Kirov et al., 2007; Malow, 2007): in particolare, in uno studio di popolazione condotto su bambini con epilessia all'esordio e ADHD all'esordio si sono evidenziati: un aumento di 2,54 volte del rischio di successivo ADHD in bambini con epilessia all'esordio e di 3,94 volte di rischio di sviluppare epilessia nei bambini con ADHD all'esordio (Chou et al, 2013). A favore di questo tipo di interpretazione, possono riscontrarsi a livello epidemiologico una serie di fattori di rischio in comune fra le due patologie (Fan et al., 2023).

La risonanza magnetica ha rivelato che l'ADHD concomitante all'epilessia è correlato a un notevole incremento del volume di materia grigia in specifiche aree del lobo frontale, unitamente a una significativa riduzione del volume del tronco cerebrale (Hermann et al., 2007). Una possibile spiegazione fornita per questa alterazione morfometrica è legata ad una disfunzione (attenuazione o stasi) dei fisiologici processi dinamici di "pruning" corticale e di maturazione della sostanza bianca nei bambini con ADHD ed epilessia. Le alterazioni volumetriche potrebbero riflettere anatomicamente la disfunzione a livello dei lobi frontali (Pasini et al., 2007) associata a fattori genetici o acquisiti che conducono ad un patologico iperaccrescimento dei network neuronali e all'ipereccitabilità. In realtà, all'opposto, analisi più recenti evidenziano una marcata riduzione volumetrica in tutti i lobi cerebrali in modo bilaterale nei bambini affetti da ADHD (Wolosin et al., 2009). Inoltre, è stata osservata una significativa diminuzione bilaterale dell'area della superficie delle circonvoluzioni corticali in questa popolazione. Tali risultati sembrano essere in sintonia con un anomalo sviluppo neurale, verificatosi durante il periodo che va dalla gestazione all'infanzia, quando è in corso la formazione delle circonvoluzioni corticali. Studi condotti con fMRI indicano un pattern di sviluppo atipico dei network corticali nei bambini con ADHD, con una conseguente attivazione non tipica nel contesto della corteccia motoria e sensoriale. Nello specifico lo studio

condotto da Mostofsky e collaboratori (2005) ha coinvolto un campione di 22 bambini destrimani, di età compresa tra gli 8 e i 12 anni. Il campione era diviso equamente tra 11 bambini diagnosticati con ADHD e 11 bambini di controllo. Durante l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica funzionale (fMRI), i partecipanti hanno eseguito una sequenza autoregolata di battitura delle dita. Nonostante l'assenza di differenze statisticamente significative nella velocità della sequenza di battitura delle dita tra i due gruppi, i risultati dell'analisi fMRI hanno evidenziato una ridotta attivazione nella corteccia motoria controlaterale e nella corteccia parietale destra nei bambini con ADHD, sia durante la sequenza di battitura con la mano destra che con la mano sinistra. Tali risultati indicano la presenza di uno sviluppo anomalo nei sistemi corticali coinvolti nell'esecuzione di movimenti strutturati nei bambini affetti da ADHD. Dal punto di vista comportamentale, emerge che le prestazioni motorie dei bambini con ADHD manifestano generalmente una velocità inferiore, un ritmo meno regolare e, conseguentemente, una minore efficienza rispetto ai controlli (Mostofsky et al., 2006).

Nel complesso, nonostante siano emersi dati sperimentali contraddittori, come sopra riportati, al momento attuale appare controverso affermare che esista uno specifico fenotipo anatomico/morfometrico per l'ADHD correlato ad epilessia rispetto all'ADHD "puro" (Yoong et al., 2015).

Non esistono studi che delineino il momento opportuno per effettuare uno screening dell'ADHD nei bambini affetti da epilessia. Tuttavia, in base alle segnalazioni che indicano un elevato rischio di ADHD nei bambini al momento della prima manifestazione delle crisi epilettiche o al momento della diagnosi iniziale dell'epilessia (Hermann et al., 2007), si raccomanda che lo screening per l'ADHD sia eseguito in ogni bambino con epilessia a partire dall'età di 6 anni, o al momento della diagnosi se l'età supera i 6 anni, con periodicità annuale. La procedura di screening per l'ADHD coinvolge l'utilizzo di scale di valutazione validate, compilate dai genitori e dagli insegnanti, che sono basate sui criteri del DSM-V. In aggiunta, si ottengono informazioni dettagliate attraverso colloqui con i genitori, facilitando una valutazione più approfondita. Allo stesso tempo, si

escludono altre cause possibili attraverso un'analisi accurata, contribuendo a garantire una diagnosi completa e accurata del disturbo (Auvin et al., 2018). È inoltre consigliato rivalutare l'attenzione mediante screening dopo qualsiasi modifica nella terapia farmacologica antiepilettica (AED). Va notato che lo screening non dovrebbe essere condotto entro le prime 48 ore dalla manifestazione di una crisi, specialmente se associata a uno stato post-critico (Auvin et al., 2018). Un accurato processo di valutazione è importante prima di intraprendere qualsiasi trattamento per un bambino affetto da epilessia e che manifesti concomitantemente sintomi di ADHD. I test neuropsicologici formali possono aiutare a valutare le funzioni cognitive e individuare la presenza di disturbi dell'apprendimento. Il monitoraggio dell'elettroencefalogramma (EEG) risulta vantaggioso per individuare crisi non riconosciute, specialmente quando l'inattenzione è il sintomo predominante. Le scariche epilettiformi dell'EEG possono sottendere minime alterazioni nella funzione cerebrale, con conseguente impatto negativo sull'attenzione. Nello specifico, il neurologo pediatrico è tenuto ad esaminare attentamente le relazioni temporali tra il decorso dell'epilessia e l'esordio dell'ADHD. Inoltre, è essenziale valutare la qualità, la frammentazione e l'efficienza del sonno, nonché individuare eventuali disturbi specifici del sonno. Una valutazione neuropsicologica completa risulta particolarmente cruciale nei casi in cui il rendimento accademico del bambino evidenzia un deciso peggioramento. Inoltre la ricerca di comorbidità aggiuntive, quali disturbi dell'apprendimento e psichiatrici, deve essere parte integrante del processo di valutazione (Parisi et al., 2010).

Il trattamento dei bambini con sintomi combinati di ADHD ed epilessia può rappresentare una sfida per i clinici, poiché diversi farmaci anticrisi sono noti per causare alterazioni comportamentali che possono incidere negativamente sul profilo neuropsicologico dei pazienti. Ad esempio, i barbiturici possono esacerbare i problemi comportamentali preesistenti, in particolare l'iperattività e l'irritabilità. Inoltre possono causare disturbi del sonno, interferendo di conseguenza con la vigilanza e l'attenzione, peggiorando i sintomi dell'ADHD (Trimble & Cull, 1988). Il topiramato potrebbe indurre significative alterazioni cognitive, influenzando l'arousal e il sonno. Alcuni

pazienti possono sperimentare effetti collaterali sulle funzioni cognitive, come difficoltà di concentrazione, confusione o problemi di memoria. Pertanto, la somministrazione di tale farmaco deve essere effettuata con cautela (Torres et al., 2008).

Inoltre, i farmaci psicotropi impiegati nel trattamento dell'ADHD possono influenzare la soglia per le crisi epilettiche. Tra gli agenti terapeutici, metilfenidato (MPH) e atomoxetina emergono come i farmaci più efficaci nel ridurre i sintomi dell'ADHD, contribuendo concomitantemente a un aumento significativo dell'attivazione in regioni corticali e subcorticali chiave che sottendono l'attenzione e le funzioni esecutive (Bush et al., 2008; Pliszka, 2005). In particolare, per quanto concerne il MPH, si osserva un miglioramento dei sintomi dell'ADHD compreso tra il 65% e l'83% nei pazienti con comorbidità epilettica (Auvin et al., 2018). Gli studi suggeriscono che MPH dovrebbe essere considerato come opzione di trattamento nei bambini affetti da ADHD moderato o grave (Baptista-Neto et al., 2008). Un regime terapeutico protratto per un anno con MPH potrebbe risultare vantaggioso nel determinare una normalizzazione a lungo termine delle correlazioni neurali coinvolte nell'attenzione. Nel caso in cui le crisi epilettiche si manifestino meno di una volta al mese e si evidenzino almeno un moderato deficit a causa dell'ADHD, si consiglia di iniziare il trattamento con MPH o atomoxetina. In caso di insuccesso con tali trattamenti, si potrebbe valutare una prova con guanfacina o clonidina, a seconda della gravità dell'ADHD (Handen et al., 2008; Palumbo et al., 2008).

CAPITOLO 5. ADHD NEI PAZIENTI CON CAE: UNA REVISIONE NARRATIVA

5.1 Obiettivi e metodi

La presente revisione narrativa è stata condotta con l'obiettivo di esaminare la letteratura disponibile sulla relazione tra disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) ed epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE), al fine di consentire la messa in luce delle evidenze già disponibili sul tema.

Il focus del lavoro di ricerca è stato direzionato verso l'analisi condotta su soggetti con CAE che manifestano deficit attentivi, con particolare attenzione verso coloro che presentano una diagnosi di ADHD in comorbidità.

L'obiettivo principale di questo lavoro è esaminare l'associazione tra CAE e ADHD, relativamente ai dati clinici e alle origini fisiopatologiche di tale associazione. Inoltre, con lo scopo di analizzare l'esistenza o meno di caratteristiche specifiche nella sottopopolazione di pazienti con CAE ed ADHD rispetto alle popolazioni di pazienti con CAE, ma senza una diagnosi formale di ADHD, abbiamo analizzato i dati di letteratura relativi ai deficit attentivi non riconducibili ad una diagnosi di ADHD nei bambini con CAE ed approfondito i dati di letteratura riguardanti i profili attentivi, le funzioni esecutive e gli eventuali disturbi neurocognitivi associati alla CAE.

La ricerca bibliografica è stata condotta su PubMed e Google Scholar fino al 24 febbraio 2024, includendo articoli di lingua inglese e utilizzando come parole chiave i seguenti termini: Childhood absence epilepsy, Absence seizure, Absence epilepsy, Attention-deficit/hyperactivity disorder, Attention deficit, Executive functions, Cognition. Relativamente alla letteratura disponibile estratta, riporteremo il profilo clinico dei soggetti colpiti, la frequenza di presentazione delle comorbidità di interesse e le ipotesi relative alla fisiopatologia. Inoltre verranno affrontati gli aspetti relativi alla terapia e alla prognosi.

5.1.1 Descrizione degli articoli

Fra tutti gli articoli inizialmente restituiti dalla ricerca bibliografia, ne sono stati individuati 16 pertinenti (Aldenkamp et al., 1993; Boesen et al., 2023; Caplan et al., 2008; Cerminara et al., 2013; Clemens et al., 2007; Eapen et al., 2023; Glauser et al., 2010; Glauser et al., 2013; Killory et al., 2011; Lee et al., 2017; Masur et al., 2013; Pavone et al., 2001; Thieux et al., 2022; Vega et al., 2010; Williams et al., 2002; Wirrel et al., 1997).

Tra questi, 9 studi sono stati identificati come retrospettivi (Boesen et al., 2023; Caplan et al., 2008; Clemens et al., 2007; Lee et al., 2017; Pavone et al., 2001; Thieux et al., 2022; Vega et al., 2010; Williams et al., 2002; Wirrel et al., 1997), mentre 7 sono prospettici (Aldenkamp et al., 1993; Cerminara et al., 2013; Eapen et al., 2023; Glauser et al., 2010; Glauser et al., 2013; Killory et al., 2011; Masur et al., 2013).

Inoltre, sono emersi 9 studi monocentrici (Clemens et al., 2007; Cerminara et al., 2013; Eapen et al., 2023; Killory et al., 2011; Lee et al., 2017; Pavone et al., 2001; Vega et al., 2010; Wirrel et al., 1997; Williams et al., 2002) e 7 multicentrici (Aldenkamp et al., 1993; Boesen et al., 2023; Caplan et al., 2008; Glauser et al., 2010; Glauser et al., 2023; Masur et al., 2013; Thieux et al., 2022).

Nei prossimi paragrafi verranno riassunti i risultati principali di questi articoli, evidenziando i riscontri più rilevanti emersi dalla ricerca.

5.2 Risultati

5.2.1 Frequenza della comorbidità e profilo clinico

I bambini affetti da epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) manifestano frequentemente problemi di attenzione (D'Agati et al., 2012). In particolare, il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è sovrarappresentato tra i bambini con epilessia rispetto alla popolazione generale (Gascoigne et al., 2017) e in particolare nei bambini con CAE, con stime che possono arrivare fino al 30-60% a seconda delle popolazioni oggetto di studio (Caplan et al., 2008). I pazienti in questione, in genere, soddisfano i criteri per l'ADHD di tipo inattentivo, piuttosto che di tipo combinato (Dunn & Kronenberger, 2005). La sovrapposizione sintomatologica tra CAE e ADHD complica la diagnosi differenziale (Williams et al., 2002), evidenziando comportamenti condivisi quali “fissare lo sguardo” (Carmant et al., 1996) ed “attenzione insufficiente”. Le crisi di assenza tipica compromettono temporaneamente la coscienza e influenzano secondariamente la memoria e l'attenzione, mimando i sintomi dell'ADHD (Lee et al., 2017). La complessità della relazione tra CAE e ADHD si manifesta quindi in due modi principali (Killory et al., 2011; Caplan et al., 2008). In primo luogo, la CAE può essere facilmente diagnosticata erroneamente come ADHD. In secondo luogo, l'ADHD si associa frequentemente alla CAE come comorbidità (Lee et al., 2017). I risultati emersi dallo studio di Caplan e collaboratori del 2008, supportano questa seconda condizione (presenza di comorbidità); gli autori infatti condussero uno studio su un campione di 69 bambini affetti da CAE, confrontandoli con un gruppo di controllo composto da 103 bambini. L'analisi rivelò una presenza di ADHD in 21 bambini del gruppo CAE, di cui 10 presentavano sintomi di iperattività e 11 di inattenzione senza iperattività. Ciò ha evidenziato che il 26% dei pazienti con CAE manifestava il suddetto disturbo, mentre il 37,5% presentava problematiche relative all'attenzione non direttamente riconducibili a una diagnosi di ADHD. Tali percentuali erano significativamente superiori rispetto al 6% e al 4,9%, rispettivamente, riscontrati nel gruppo di controllo (Caplan et al., 2008). Inoltre, durata dell'epilessia e frequenza delle crisi correlavano significativamente con la presenza di un ADHD (Caplan et al., 2008).

Anche studi più recenti, come quello condotto da Eapen e collaboratori (2023), si sono proposti di quantificare la prevalenza di ADHD tra i bambini con CAE. In aggiunta, lo studio di Eapen ha voluto delineare le caratteristiche elettrocliniche di questa popolazione. Sono stati eseguiti video elettroencefalogrammi (EEG) su 47 bambini che soddisfacevano i criteri della Lega Internazionale contro l'Epilessia per la CAE. Dei partecipanti, il 57% (27 bambini) ha soddisfatto i criteri per la diagnosi di ADHD e il sottotipo inattentivo di ADHD è stato riscontrato nel 74% dei soggetti con CAE e ADHD (20 su 27). L'età di insorgenza delle assenze variava tra i tre e i dodici anni, con una durata media delle crisi pari a 7,1 secondi. È stato osservato che l'ADHD si manifestava in maniera equivalente sia nei maschi che nelle femmine, a conferma di precedenti riscontri (Hesdorffer et al., 2004; Gonzalez-Heydrich et al., 2007). Parallelamente, uno studio del 2022 condotto da Thieux e colleghi ha esplorato un gruppo di 41 bambini, con età compresa tra i 5 e i 15,6 anni, diagnosticati con CAE. In tale coorte, il 20% dei casi presentava una patologia di ADHD di tipo inattentivo, il 10% di tipo iperattivo, e il 15% di tipo misto. Nella scala di valutazione dell'ADHD (ADHD-RS), i bambini con CAE hanno manifestato punteggi significativamente superiori, con una media di 16,8 (SD=10) rispetto alla media di 11,6 (SD=8,1) nei controlli. Analogamente, i punteggi di inattenzione sono risultati significativamente più alti nei bambini con CAE (media = 9,3 e SD= 6,1) rispetto ai controlli (media = 5,6 e SD= 4,3), mentre non è stata rilevata una differenza significativa nei punteggi di iperattività tra i due gruppi (Thieux et al., 2022).

5.2.2 Manifestazione dei sintomi inattentivi nei soggetti con CAE

È ampiamente consolidato che i bambini affetti da CAE manifestino una compromissione dell'attenzione intercritica (Caplan et al., 2008; Dunn et al., 2003; Henkin et al., 2005; Holdsworth & Whitmore, 1974; Levav et al., 2002; Mitchell et al., 1992; Sherman et al., 2007; Vega et al., 2010). Inoltre, è noto come tale disfunzione spesso persista nonostante l'efficace trattamento delle crisi (Williams et al., 2002).

A supporto di questi riscontri, diversi studi hanno esplorato la compromissione dell'attenzione nei soggetti con CAE.

In un gruppo di 446 pazienti con CAE di nuova diagnosi, il 36% presentava deficit attentivi (circa 4 volte superiori a quanto osservati nella popolazione generale) in presenza di un funzionamento cognitivo peraltro nella norma (Masur et al., 2013). Inoltre, in un modello di equazioni strutturali, si evidenziava come l'attenzione (valutata come indice di confidenza al CPT, T-score per gli errori di omissione al CPT e T-score per gli errori di commissione al CPT) condizionasse la memoria (misurata come memoria verbale e memoria visiva al WRAML-2) che a sua volta condizionava le funzioni esecutive (risposte perseverative al WCST e quoziente TONI-3) con ripercussione finale sui risultati (espressi come lettura, spelling e aritmetica al WRAT-3) (Masur et al., 2013).

Nel 2010 Vega e colleghi hanno voluto indagare i sintomi di attenzione e iperattività in 38 bambini con CAE confrontati con 46 controlli sani. Al fine di garantire il controllo delle variabili in esame (sintomi attentivi e iperattivi non riconducibili ad ADHD e crisi di assenza), sono stati esclusi i soggetti con una storia di malattie psichiatriche (compreso l'ADHD) o mediche (comprese altre forme di epilessia). I sintomi legati all'attenzione sono stati identificati con il Sistema di Valutazione del Comportamento per i Bambini (Reynolds, 1985) (BASC) tramite le sottoscale Problemi di Attenzione (ATT) e Iperattività (HYP) e i loro singoli elementi. La maggior parte dei soggetti, sia CAE che sani, erano di sesso femminile e vi era una differenza media significativa tra i gruppi in termini di età e QI stimato, anche se entrambe le medie del QI dei gruppi rientravano nella media. All'interno del gruppo CAE, l'età media all'insorgenza delle crisi era di circa 7 anni (range 2-13 anni). La durata della malattia era di circa 3 anni e il 13% del campione era stato diagnosticato meno di un anno prima della valutazione; circa il 42% dei soggetti era rimasto senza crisi per almeno sei mesi.

L'ANOVA ha rivelato differenze significative tra CAE e controlli sani nella sottoscala ATT. L'analisi degli elementi della sottoscala ATT ha rivelato differenze di gruppo sull'elemento A1 ("dimentica cose"), che ha perso significatività dopo il controllo per età e QI, e A5 ("si distrae facilmente") che rimane significativo dopo l'analisi delle covariate.

Dalla sottoscala HYP, sono emerse differenze di gruppo al livello bivariato sugli elementi H1 (“ha bisogno di troppa supervisione”), H5 (“è eccessivamente attivo”) e H7 (“gioca con le cose durante i pasti”). H1 rimane significativo dopo il controllo per i fattori di confondimento, quali età, genere, status socio-economico (SES) o QI (Vega et al., 2010). Infine, utilizzando la correlazione di Pearson, non sono emerse relazioni significative tra durata della malattia ed età di insorgenza della malattia con le sottoscale ATT e HYP ($p > 0.05$).

In aggiunta allo studio di Vega (2010), anche quello condotto da Killory e colleghi un anno dopo (2011) ha investigato l'attenzione compromessa in 26 pazienti con CAE, confrontandoli con 22 controlli appaiati per età, genere, dominanza manuale, quoziente d'intelligenza (QI) e status socio-economico. Entrambi i gruppi hanno eseguito il Continuous Performance Task (CPT), un test psicologico progettato per valutare l'attenzione sostenuta e la vigilanza, in cui i partecipanti sono esposti a una sequenza di stimoli visivi o uditivi e devono rispondere in modo appropriato a uno stimolo target specifico, ignorando quelli non rilevanti. L'esecuzione del CPT ha evidenziato una compromissione dell'attenzione intercritica nei pazienti rispetto ai controlli, manifestata attraverso maggiori tassi di omissione (numero di bersagli mancati), tempi di reazione più lunghi e più variabili. Non sono state riscontrate, tuttavia, differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda gli indici di impulsività (Killory et al., 2011).

Inoltre, è stato dimostrato che una durata prolungata delle crisi è associata a una compromissione più grave nei tempi di reazione, nei punteggi del CPT e nei test di memoria (Baron et al., 2020).

Oltre alla valutazione dell'attenzione sostenuta e della vigilanza tramite CPT approfondita nello studio di Killory e collaboratori, lo studio condotto da Cerminara e colleghi nel 2013, ha esplorato il funzionamento dell'attenzione misurando altre variabili quali prontezza, attenzione divisa e attenzione selettiva. Nello specifico, in 24 bambini con CAE diagnosticata clinicamente è stata evidenziata una compromissione marcata nelle misure di prontezza, attenzione divisa, impulsività e attenzione selettiva rispetto a 24 controlli sani, completando una batteria di test computerizzati unica (per valutare le prestazioni dell'attenzione).

I bambini con CAE hanno mostrato una capacità di attenzione limitata, con impatto significativo sulla vita quotidiana, come indicato dall'alto tasso di errori di omissione nel compito di attenzione divisa. La risposta inaccurata alle richieste del compito è stata associata a un aumento sia degli errori di omissione che di commissione (numero di risposte a non-bersagli). La variabilità del tempo di reazione rappresenta una misura delle fluttuazioni nell'efficienza del processo dei partecipanti durante lo svolgimento di un compito continuo (Van Zomeren & Brouwer, 1994). Maggiore è la variabilità del tempo di reazione, più grave risulta l'alterazione delle prestazioni nel test. Poiché i bambini con CAE hanno reagito più velocemente rispetto ai controlli e hanno mostrato un aumento del tasso sia degli errori di omissione che di commissione, in questo studio si ipotizza che le prestazioni dei bambini con CAE possano essere attribuite a una maggiore distraibilità e a una regolazione insufficiente della motivazione e/o impulsività (Cerminara et al., 2013).

Dai risultati degli studi appena descritti emerge che nei bambini affetti da CAE il funzionamento dell'attenzione durante i periodi intercritici è compromesso; questo dato è evidenziato prevalentemente da maggiori tassi di omissione sia in compiti di attenzione sostenuta e vigilanza (Killory et al., 2011) che in compiti di attenzione divisa (Cerminara et al., 2013).

Per completezza, da segnalare uno studio condotto da D'Agati e collaboratori su un gruppo di 15 bambini di età compresa fra 8 e 15 anni con CAE esordita fra i 6 e gli 11 anni e strettamente selezionati (QI > 80, obiettività neurologica nella norma, nessuna limitazione fisica, in terapia con valproato con completo controllo delle crisi) confrontati con 15 controlli sovrapponibili per genere, QI ed età (D'Agati et al., 2012) in cui i pazienti, sottoposti ad una batteria di test che esploravano le funzioni esecutive (TOL, FAS, CAT, DSF, DSB, Corsi, TMT-A, TMT-B) non hanno presentato nessuna differenza statisticamente significativa nei punteggi ottenuti, manifestando esclusivamente una maggior lentezza esecutiva. Questo lavoro, pur potendo manifestare una ridotta potenza statistica data l'esiguità del campione analizzato, suggerisce l'importanza cruciale dell'omogeneità dei campioni e della rigidità dei criteri di inclusione, per un efficace controllo dei fattori

confondenti, ma sarebbe cruciale replicare un analogo disegno di studio ad un più ampio campione di soggetti, per poter trarre conclusioni maggiormente attendibili.

5.2.3 Manifestazione e differenziazione dei sintomi ADHD nei soggetti con CAE

Tutti gli studi appena presentati hanno confrontato soggetti affetti da CAE con soggetti non affetti, esplorando il funzionamento attentivo in entrambi i gruppi. L'obiettivo di questo paragrafo invece è quello di confrontare i sintomi attentivi nella CAE e nell'ADHD e di identificarne la comorbidità sintomatologica. Lo scopo principale è valutare se i sintomi attentivi si manifestano in modo simile o diverso nei soggetti con sola CAE o solo ADHD e inoltre, evidenziare come si manifesta la compromissione dell'attenzione quando entrambe le condizioni coesistono.

A causa della complessa distinzione, in un primo momento, tra le diagnosi di CAE e ADHD di tipo inattentivo (dovuta alle similitudini nella presentazione dei sintomi), lo studio condotto da Williams e colleghi (2002) si è proposto di identificare i sintomi in grado di distinguere (prima della formulazione della diagnosi) i due disturbi attraverso un modello statistico basato su età, genere, etnia ed elementi dell'Attention Deficit Disorder Evaluation Scale—Home Version (ADDES-HV) (McCarney, 1995). L'ADDES-HV è una scala di valutazione composta da 46 item che valuta i sintomi di disattenzione, iperattività e impulsività nei bambini dai 3 ai 18 anni nell'ambiente domestico. I genitori dei bambini coinvolti nello studio attribuiscono un punteggio da 0 (assenza del comportamento) a 4 (comportamento che si verifica diverse volte all'ora) per ciascun item. I primi 22 item sono incentrati sul comportamento di disattenzione e costituiscono la *Scala di Disattenzione*, mentre i successivi 24 item sono focalizzati su comportamenti iperattivi-impulsivi e costituiscono la *Scala Iperattivo-Impulsiva*. Entrambe le scale includono tutti gli item utilizzati nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali—IV (DSM-IV) (APA, 1994) per la diagnosi del tipo predominantemente inattentivo e del tipo predominantemente iperattivo-impulsivo. Punteggi scala inferiori a 4 sono considerati clinicamente significativi. Lo studio ha incluso 17 bambini con crisi di assenza e 26 con ADHD di tipo predominantemente inattentivo. Dalla compilazione dell'ADDES-HV è emerso che due elementi, "non completa i compiti" e "non rimane

concentrato sul compito" hanno classificato correttamente 40 bambini su 43, in particolare 15 dei 17 bambini con crisi di assenza e 25 di 26 bambini con ADHD.

A differenza dei comportamenti iperattivi e impulsivi, che erano equivalenti nei due gruppi, i comportamenti inattentivi erano significativamente più frequenti nei bambini con ADHD di tipo predominantemente inattentivo. I bambini con crisi di assenza sono stati valutati dai loro genitori come aventi una bassa frequenza di “non completare i compiti a casa” e di “non rimanere concentrati sul compito”, mentre i bambini con ADHD di tipo predominantemente inattentivo sono stati valutati come aventi una frequenza elevata di questi comportamenti. L'inattenzione quindi era un sintomo comune sia nei bambini con crisi di assenza che nell'ADHD di tipo inattentivo, ma l'intensità di tali sintomi risultava significativamente maggiore nei bambini con ADHD. La Scala di Inattenzione dell'ADDES-HV si è dimostrata utile nel distinguere tra le due diagnosi (Williams et al., 2002).

I risultati emersi dallo studio di Williams e colleghi (2002) sono stati approfonditi da ricerche più recenti, come quella condotta da Lee e colleghi nel 2017, la quale ha avuto come obiettivo il confronto dei profili di attenzione tra 20 soggetti con CAE, 20 bambini con ADHD e 20 soggetti di controllo. Tutti i partecipanti hanno completato il Test Avanzato di Attenzione (ATA), un compito di prestazione continua computerizzato progettato per valutare l'attenzione e l'inibizione della risposta. Le variabili misurate includevano errori di omissione, errori di commissione, tempo di risposta (latenza media di risposta in millisecondi) e variabilità del tempo di risposta (deviazione standard del tempo di risposta). I soggetti con CAE senza ADHD hanno mostrato un aumento degli errori di omissione nell'ATA visivo e del tempo di risposta nell'ATA uditivo rispetto ai controlli. Tuttavia, è emerso che tali differenze non hanno mantenuto la significatività statistica dopo l'applicazione della correzione per le comparazioni multiple, attraverso il test U di Mann-Whitney con correzione di Bonferroni. La correzione per le comparazioni multiple vuole ridurre il rischio di ottenere risultati erroneamente significativi quando si effettuano molteplici confronti simultanei tra i gruppi di studio. L'utilizzo della correzione per le comparazioni multiple è stato pertanto adottato allo scopo

di mitigare tale rischio, rilevando la mancanza di significatività tra i soggetti affetti da CAE senza ADHD e i controlli, sia per gli errori di omissione nell'ATA visivo che per il tempo di risposta nell'ATA uditivo.

Inoltre, è stata osservata una significativa diminuzione della variabilità del tempo di risposta nell'ATA visivo nei bambini con CAE rispetto al gruppo ADHD. Pertanto l'elemento distintivo maggiore fra CAE e ADHD è rappresentato dalla variabilità del tempo di risposta, un indice dell'efficienza del controllo cognitivo. Nello studio in oggetto, la variabilità nel tempo di risposta distingue efficacemente anche i soggetti con ADHD rispetto ai controlli, suggerendo che il deficit di attenzione sostenuta rappresenti un elemento clinico cardine dell'ADHD (Lee et al., 2017).

Per i soggetti con CAE e ADHD in comorbidità (ADHD diagnosticato nel 40% dei soggetti con CAE) sono emersi aumenti negli errori di commissione e nella variabilità del tempo di risposta nell'ATA visivo, oltre a un aumento degli errori di commissione nell'ATA uditivo rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre i soggetti con CAE e ADHD mostravano aumentati errori di commissione nell'ATA uditivo rispetto ai soggetti con sola CAE.

Il deficit di inibizione della risposta, evidenziato dall'incremento degli errori di commissione nei soggetti con CAE e ADHD in comorbidità (non essendo presente nei pazienti con solo CAE) suggerisce che tale deficit sia più correlato all'ADHD in comorbidità che alla CAE stessa (Lee et al., 2017).

I due studi appena presentati hanno principalmente evidenziato la differenza dei profili attentivi nei soggetti con sola CAE rispetto a quelli con sola ADHD. I risultati suggeriscono una compromissione dell'attenzione in entrambe le condizioni, ma con una maggiore intensità di presentazione riscontrata nei soggetti con sola ADHD (Williams et al., 2002). Inoltre lo studio condotto da Lee e colleghi (2017) ha cercato di confermare l'ipotesi esposta nel precedente paragrafo, evidenziando un aumento degli errori di omissione nei pazienti con solo CAE rispetto a un gruppo di controllo sano attraverso il completamento dell'ATA. Tuttavia, in questo studio il risultato non rimane significativo dopo la correzione per le comparazioni multiple.

Un altro dato interessante emerso dallo studio di Lee e colleghi (2017) è la presenza di maggiori tassi di commissione nell'ATA uditivo nei pazienti affetti da CAE e ADHD in comorbidità rispetto a quelli con sola CAE, suggerendo che questi errori siano più tipici nei soggetti con ADHD in comorbidità a CAE, distinguendoli come una caratteristica più comune nei soggetti con ADHD rispetto a quelli con solo CAE.

Per esplorare più approfonditamente la presenza e la manifestazione dell'ADHD nei bambini con crisi di assenza tipica, possiamo fare riferimento allo studio condotto da Thieux e colleghi nel 2022. Questo studio non solo ha investigato la presenza dei sintomi dell'ADHD in 41 bambini con crisi di assenza tipica (TAS) rispetto a un gruppo di controllo di 41 bambini, ma ha anche valutato l'incidenza dei disturbi del sonno nel gruppo affetto da TAS. Tutti i bambini coinvolti nello studio (82) avevano un'età compresa tra i 5 e i 15,6 anni, di cui il 49% erano di sesso maschile (Thieux et al., 2022). I genitori dei bambini hanno compilato tre questionari: la *Scala di Disturbo del Sonno per Bambini* (SDSC), divisa in 5 sottoscale: difficoltà nell'iniziare e mantenere il sonno, disturbi respiratori del sonno, sonnolenza eccessiva, parasonnie e sonno non riposante; la *Scala di Valutazione dell'ADHD* (ADHD-RS) (DuPaul et al., 1998), divisa in sottoscale di inattenzione e iperattività. I 18 item dell'ADHD-RS sono valutati su una scala Likert a quattro punti indagando 2 dimensioni durante gli ultimi 6 mesi: i primi 9 item sono correlati all'inattenzione e i successivi 9 item sono correlati all'iperattività e all'impulsività. La soglia è fissata su un punteggio totale superiore a 28 e su un punteggio di sottoscala superiore a 11; il *Questionario sugli Effetti Collaterali dell'Epilessia Pediatrica* (PESQ) (Morita et al., 2012), il quale consiste in domande sugli effetti collaterali degli ASM che potrebbero essersi verificati durante le quattro settimane precedenti l'ultima visita clinica. Il PESQ è diviso in 5 scale: componenti cognitive, motorie, comportamentali, componenti neurologiche generali e peso.

I risultati hanno evidenziato che il 41% dei bambini con TAS ha riportato almeno un risultato patologico sulla SDSC. Questo gruppo presentava punteggi significativamente più alti rispetto ai controlli sia nel punteggio totale della SDSC (media = 42,9 e SD = 10,2 nei bambini con TAS vs

media = 38,3 e SD= 10,8 nei controlli) che nella sottoscala dell'eccessiva sonnolenza diurna (media = 3,9 e SD = 1,5 nei bambini con TAS vs media = 3,2 e SD = 0,7 nei controlli). Per quanto concerne l'ADHD, l'ADHD-RS è risultata patologica nel 20% dei bambini per il tipo di inattenzione, nel 10% per il tipo di iperattività e nel 15% per il tipo misto (cioè, inattenzione più iperattività). I bambini con TAS avevano punteggi totali significativamente più alti sull'ADHD-RS (media = 16,8 e SD= 10 nei bambini con TAS vs media = 11,6 e SD = 8,1 nei controlli) e punteggi di inattenzione (media = 9,3 e SD= 6,1 nei bambini con TAS vs media = 5,6 e SD = 4,3 nei controlli) rispetto ai bambini nel gruppo di controllo. Gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici valutati dal PESQ invece sono stati riportati dal 63% dei bambini con TAS: 46% per la componente cognitiva, 15% per la componente motoria, 37% per la componente comportamentale, 49% per la componente neurologica generale e 15% per la componente del peso. Nei bambini con TAS, l'analisi statistica ha evidenziato che un punteggio elevato nel PESQ, un indice di massa corporea (BMI) elevato o il genere maschile aumentano significativamente il rischio di manifestare disturbi dell'attenzione, come valutato attraverso il punteggio totale dell'ADHD-RS. Al contrario, nessuna correlazione significativa è emersa tra i punteggi totali dell'ADHD-RS e variabili quali età, età all'esordio dell'epilessia, frequenza delle crisi negli ultimi 6 mesi e numero di farmaci antiepilettici assunti (ASM). È interessante notare che c'è stata una correlazione significativa tra i punteggi totali della SDSC e dell'ADHD-RS ($r = 0,43$, $p = 0,006$): più alto era il punteggio totale della SDSC, più alto era il punteggio totale della ADHD-RS. Poiché l'ADHD e i disturbi del sonno potrebbero ostacolare il completo controllo delle crisi, dovrebbero essere considerati non solo come una possibile manifestazione secondaria dell'epilessia, ma anche come una comorbidità indipendente che deve essere indagata alla diagnosi e durante il follow-up (Thieux et al., 2022), elemento che potrebbe trovare potenziale giustificazione teorica in una disfunzione degli stessi network cerebrali e sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nelle funzioni esecutive ma anche nella regolazione dei ritmi sonno-veglia (Ekinci et al., 2017).

In ogni caso è interessante notare come, nella popolazione di soggetti affetti da CAE, i problemi di attenzione persistano anche dopo la cessazione delle crisi di assenza, come dimostrato dallo studio condotto da Masur e colleghi nel 2013. Tale osservazione suggerisce che queste problematiche rappresentino una caratteristica intrinseca della CAE e non semplicemente il risultato delle frequenti crisi di assenza. I risultati di questo studio indicano inoltre un modello di deficit selettivo associato tipicamente a una forma inattentiva di ADHD.

Nonostante un funzionamento neuropsicologico apparentemente in media, i deficit di attenzione nei bambini con CAE hanno un impatto significativo sull'apprendimento e sui risultati accademici. In ogni caso, nella maggioranza di questi bambini, le crisi di assenza si risolveranno. Rimane invece poco chiaro come le difficoltà di attenzione si sviluppino nel tempo e se influiscano sul rendimento accademico nel lungo periodo (Masur et al., 2013).

5.2.4 Basi fisiopatologiche

Per quanto riguarda la fisiopatologia dei deficit attentivi riscontrati nei soggetti con CAE, le ricerche di neuroimaging indicano una diminuzione dell'attivazione delle insule anteriori e della corteccia frontale mediale (MFC) (Killory et al., 2011).

In particolare un'indagine mediante fMRI su un paziente con CAE coinvolto in un compito di attenzione sostenuta, ha rivelato un funzionamento compromesso di una rete attentiva che comprende l'insula anteriore/frontale opercolare e la corteccia frontale mediale (Glaser et al., 2010). Anche lo studio di Killory e colleghi (2011) sostiene l'ipotesi che la ridotta performance di attenzione sia correlata a un segnale BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) ridotto nella MFC durante il CPT. Per indagare le regioni cerebrali coinvolte nella performance di attenzione, lo studio ha prima valutato cambiamenti fMRI durante le attività nell'intera popolazione di soggetti dello studio. Incrementi del segnale BOLD durante il CPT hanno coinvolto aree descritte in studi precedenti (Dosenbach et al., 2007, 2006; Eckert et al., 2009; Giraud et al., 2004; Sridharan et al., 2008; Thielscher e Pessoa, 2007) ossia le insule anteriori bilaterali e gli opercoli frontali, la corteccia frontale mediale composta principalmente dall'area motoria supplementare (SMA) e dal

cingolo anteriore (ACC), nonché la porzione dell'estremità superiore della corteccia motoria sinistra. Questi risultati offrono una base anatomica e funzionale per comprendere la compromissione dell'attenzione intercritica nella CAE. Inoltre, il lavoro di Killory ha evidenziato una connettività più compromessa nelle regioni di destra dell'insula/fronte opercolare e della MFC (Killory et al., 2011). I risultati di tali ricerche sono coerenti con alcuni studi elettrofisiologici, dimostrando il coinvolgimento della MFC nel focalizzare l'attenzione e modulare la selezione degli obiettivi (Posner et al., 1988), così come nella risoluzione degli errori di conflitto e nel monitoraggio delle prestazioni da parte del sistema di attenzione esecutiva (Gehring and Knight, 2000; Luu et al., 2000). Studi fMRI hanno confermato questi risultati, mostrando l'attivazione dell'ACC nella rilevazione degli errori (Carter et al., 1998), nel controllo esecutivo dell'attenzione (Fan et al., 2005), e nel monitoraggio e controllo dei conflitti (Kerns et al., 2004). Altri studi hanno dimostrato che le attivazioni bilaterali delle insule possono essere associate alla valutazione del rischio (Knutson and Bossaerts, 2007), all'anticipazione di ricompense negative (Liu et al., 2007) e al controllo degli impulsi (Knutson et al., 2007).

Per comprendere le basi fisiopatologiche dei deficit attentivi nei soggetti con CAE, potrebbe essere utile inizialmente individuare la localizzazione anatomica delle sorgenti corticali dell'attività EEG durante i periodi intercritici in soggetti affetti da epilessia generalizzata. Questo implica osservare quali aree si attivano e se ci sia una correlazione o una sovrapposizione con le aree coinvolte nella fisiopatologia dei deficit attentivi rilevati negli studi appena presentati.

A tal proposito, lo studio condotto da Clemens e colleghi nel 2007 identifica la localizzazione anatomica delle sorgenti corticali dell'attività EEG intercritica nell'epilessia generalizzata genetica (GGE) umana. Venne utilizzata la metodologia LORETA (low-resolution electromagnetic tomography), sviluppata per individuare aree cerebrali distribuite di attività bioelettrica nello spazio tridimensionale (Pascual-Marqui et al., 1994). In altre parole, LORETA mostra le popolazioni neuronali sincronicamente attivate sottese all'attività EEG, calcolando la loro localizzazione corticale dalla distribuzione del campo elettrico sullo scalpo. LORETA ha permesso di osservare

quattro bande di frequenza dell'EEG intercritico (delta: 1,5–3,5 Hz, theta: 3,5–7,5 Hz, alfa: 7,5–12,5 Hz, beta: 12,5–25,0 Hz) in 15 pazienti con GGE (11 femmine, 4 maschi; età compresa tra 10 e 24 anni) e 15 controlli sani. È stata effettuata una comparazione gruppo per gruppo voxel per voxel tra il gruppo di pazienti e quello di controllo (Clemens et al., 2007). Sono state trovate aree di incremento dell'attività in bande specifiche o in maniera aspecifica in 5 aree: parte rostrale della corteccia prefrontale (delta, theta); parte posteriore dell'insula (delta); ippocampo e corteccia temporale mediobasale (tutte le bande di frequenza); corteccia parieto-occipitale mediale (theta, alfa, beta); parte dorsale e polare della corteccia occipitale (alfa). Simmetricamente, si osservarono riduzioni di attività nelle bande delta, alfa e theta nella maggior parte della corteccia frontale e parietale anteriore sulla superficie laterale e in alcune parti della superficie mediale degli emisferi. La corteccia temporale laterale e laterobasale destra mostrava un'attività delta, theta, alfa e beta diminuita, mentre il suo omologo sinistro mostrava solo un'attività delta e alfa diminuita in una parte limitata di quest'area (Clemens et al., 2007).

Gli autori conclusero che l'attività EEG intercritica patologica non è uniformemente distribuita nella corteccia dei pazienti con GGE. Le regioni prefrontali con incremento dell'attività rispetto ai controlli corrispondono alle aree cruciali per la generazione delle scariche critiche di complessi P-O che originano le crisi di assenza, mentre l'area frontale con ridotta attività potrebbe correlarsi ai deficit cognitivi osservati nelle epilessie generalizzate (Archer et al., 2003). Questi risultati avvalorano l'ipotesi del coinvolgimento della corteccia frontale mediale (Killory et al., 2011) nella fisiopatologia dei deficit attentivi nei soggetti con CAE.

Va sottolineato che sono coinvolte anche altre aree, sia neocorticali posteriori (parietale) che strutture ontogeneticamente più antiche (es. gli ippocampi), elemento a favore di un'ipotesi “di neurosviluppo” all'origine delle epilessie generalizzate (Clemens et al., 2007).

In ogni caso le evidenze di neuroimaging sono cruciali per definire le effettive alterazioni dell'attenzione e di altre abilità cognitive nei pazienti con epilessia, mentre le valutazioni comportamentali rimangono preziose nelle indagini cliniche (Barone et al., 2020).

Lo studio condotto da Thieux e colleghi del 2022 che esplora la presenza di disturbi del sonno (SD) e sintomi di ADHD nei bambini con crisi di assenza tipiche (TAS), offre una prospettiva interessante sul coinvolgimento della default mode network (DMN) nei bambini con ADHD; è nota infatti un'iperattivazione di questa rete neurale e, anomalie funzionali nella DMN sono state osservate anche nei bambini con crisi d'assenza. La coesistenza di tali disturbi è ulteriormente supportata dalla persistenza dell'ADHD anche quando le crisi sono completamente controllate, suggerendo che l'ADHD possa precedere l'insorgenza dell'epilessia. In questo contesto, i sintomi dei disturbi del sonno e in particolare l'eccessiva sonnolenza diurna e l'ADHD possono essere parzialmente indipendenti dalle caratteristiche legate all'epilessia, come la frequenza delle crisi o l'uso di farmaci anticrisi, ma la disfunzione di meccanismi patogenetici comuni può favorire la loro combinazione (Thieux et al., 2022).

Già in studi precedenti, come quello condotto da Lui e colleghi nel 2008, si è evidenziata una connettività interrotta della DMN, più pronunciata nei pazienti con epilessia generalizzata rispetto a quelli con crisi focali. Ricerche ancora più datate hanno dimostrato il coinvolgimento selettivo di questa rete durante le crisi generalizzate (Blumenfeld et al., 2003; Meeren et al., 2002, 2005; Nersesyan et al., 2004), con dati di imaging strutturale, spettroscopico e a tensore di diffusione sia in modelli animali (Chahboune et al., 2009) che in soggetti umani (Chan et al., 2006; Fojtiková et al., 2006).

5.2.5 Ruolo della terapia farmacologica

Nell'ambito della gestione terapeutica nei bambini affetti da CAE e ADHD, è cruciale adottare un approccio olistico, considerando che alcuni farmaci, pur risolvendo le crisi di assenza tipica, possono contribuire all'aggravamento dei sintomi attentivi e cognitivi propri dell'ADHD. I deficit di attenzione nella CAE sono stati identificati come il marcatore più significativo di disfunzione cognitiva in questa sindrome, associato a una riduzione delle prestazioni accademiche.

L'effetto dei farmaci anticrisi sul profilo neuropsicologico di bambini con CAE è stato indagato in alcuni studi. Lo studio condotto da Pavone e colleghi nel 2001 ha esaminato l'effetto di alcuni

farmaci anticrisi su un campione di 16 bambini destrimani affetti da CAE. Il campione era composto da 6 maschi (37,5%) e 10 femmine (62,5%), con un'età compresa tra 6 e 16 anni (età mediana 9,2 anni). L'età di insorgenza delle crisi variava da 3,6 a 8 anni (età mediana 5,3 anni) e tutti i pazienti manifestavano esclusivamente crisi di assenza. Gli esami di imaging evidenziavano risultati normali. Il gruppo di bambini con CAE è stato confrontato con un gruppo di controllo composto da 16 bambini destrimani senza CAE, con caratteristiche molto simili al gruppo di studio, inclusi status socioeconomico ed educativo. In termini di terapia anticrisi, tutti i partecipanti erano sotto trattamento farmacologico: 11 pazienti su 16 ricevevano terapia con valproato in monoterapia, 2 su 16 erano in trattamento con etosuccimide in monoterapia e 3 su 16 assumevano entrambi i farmaci. Nella maggior parte dei pazienti inclusi nello studio (13 su 16, pari all'81,2%), si è osservata una remissione totale delle crisi dopo l'inizio della terapia anticrisi. I restanti tre pazienti, che avevano manifestato un esordio delle crisi precoce (entro i 4 anni), hanno mostrato una marcata riduzione delle crisi con il trattamento combinato di acido valproico ed etosuccimide (Pavone et al., 2001).

I soggetti sono stati sottoposti prima a valutazione neuropsicologica utilizzando il punteggio completo e specifico della versione italiana della Wechsler Intelligence Scale for Children–Revised (WISCR). Tale strumento è stato impiegato anche per valutare il Quoziente d'Intelligenza (QI) totale, verbale e di performance (Rubini & Padovani, 1986). Le Matrici Progressive di Raven sono state utilizzate per valutare la capacità logico-deduttiva (Valseschini & Del Ton, 1973), mentre il complesso di Figure di Rey A e B è stato impiegato per valutare la percezione visuospatiale (Di Nuovo, 1976). Ulteriormente, è stata impiegata la batteria di Test di Memoria e Apprendimento di Reynolds e Bigler (TOMAL), comprendente 14 compiti standardizzati per l'intervallo di età da 5 a 19 anni. I risultati emersi tramite la Scala QI complessiva, indicano che il punteggio relativo al funzionamento cognitivo globale nel gruppo di pazienti con CAE (90.8 ± 15.4) presentava una deflessione significativa ($p < 0.05$), sia a livello statistico che clinico, rispetto al gruppo di controllo (103.2 ± 6.3). Le abilità visuospatiali mostravano una moderata carenza, statisticamente

significativa ($p < 0.01$), nel gruppo con epilessia con crisi di assenza. Lo studio non indaga la significatività dal punto di vista clinico in merito a questa dimensione. Sono emersi punteggi selettivi deficitari nella memoria, in particolare riguardo alla memoria non verbale ($p < 0.05$) e al richiamo ritardato ($p < 0.01$), mentre la funzione del linguaggio risultava relativamente conservata. Questi dati suggeriscono la presenza di differenze statisticamente significative nei punteggi relativi ai test neurocognitivi; tuttavia dalle analisi dello studio non emergono informazioni sufficienti per poter definire anche una significatività clinica nei pazienti con epilessia con crisi di assenza.

Pochi autori si sono dedicati all'analisi degli effetti cognitivi derivanti dalla terapia con valproato nei bambini (Pavone et al., 2001). Tuttavia, il valproato sembra manifestare un impatto cognitivo molto limitato, una conclusione avvalorata da un ampio studio condotto da Aldenkamp e colleghi nel 1993. Nello specifico lo studio multicentrico Holmfrid coinvolse 83 bambini affetti da epilessia che non avevano avuto crisi per oltre un anno e continuavano ad assumere una monoterapia anticrisi (Aldenkamp et al., 1993). Prima e dopo l'interruzione completa del farmaco anticrisi sono stati eseguiti test neuropsicologici ed elettroencefalogrammi. Un totale di 17 bambini ha ricevuto monoterapia con valproato. Due di questi bambini avevano crisi tonico-cloniche generalizzate, sette presentavano crisi di assenza, uno aveva epilessia mioclonica giovanile, quattro erano affetti da epilessie focali, uno da una "forma benigna di epilessia dell'infanzia" e due da "altri tipi di epilessia". Gli altri 66 bambini ricevevano monoterapia con carbamazepina o fenitoina.

Il risultato chiave emerso dallo studio riguarda i sette pazienti con crisi di assenza, tutti in trattamento con valproato. Prima di interrompere il trattamento farmacologico, i pazienti avevano punteggi inferiori rispetto ai bambini con altri tipi di crisi in 11 dei 12 test effettuati. Tuttavia, dopo la sospensione del farmaco, le loro prestazioni in compiti legati alla velocità motoria (Finger Tapping Test) o alla velocità mentale (Binary Choice Reaction Test e Computerized Visual Searching Task) non hanno subito variazioni. Gli autori hanno interpretato tale risultato come indicativo di un effetto di malattia mascherato dalla specifica tipologia di crisi (assenze). Al contrario, i punteggi dei bambini con altri tipi di crisi erano migliori sia prima della sospensione del

farmaco che dopo aver interrotto la somministrazione di uno qualsiasi dei tre farmaci (valproato, carbamazepina o fenitoina). Gli autori hanno concluso che i farmaci anticrisi hanno effetti limitati sulle funzioni cognitive superiori. Tuttavia, il numero limitato di pazienti in trattamento con valproato nelle altre tipologie di epilessia non ha permesso confronti significativi con gli altri due farmaci più comunemente prescritti nello studio in oggetto (Aldenkamp et al., 1993).

Negli anni successivi, la tematica è stata maggiormente indagata. In particolare lo studio clinico controllato, in doppio cieco e randomizzato, condotto da Glauser e colleghi (2010) ha mirato a confrontare l'efficacia, la tollerabilità e gli effetti neuropsicologici di etosuccimide, acido valproico e lamotrigina in bambini con CAE di nuova diagnosi. Lo studio ha reclutato 453 bambini con CAE di età compresa tra i 2,5 e i 13 anni di età. I partecipanti idonei sono stati assegnati casualmente, secondo un rapporto 1:1:1, a ricevere etosuccimide (156 bambini), acido valproico (148) o lamotrigina (149).

Le dosi massime prescritte erano rispettivamente 60 mg/kg/giorno o 2.000 mg/giorno per l'etosuccimide, 60 mg/kg/giorno o 3.000 mg/giorno per l'acido valproico, e 12 mg/kg/giorno o 600 mg/giorno per la lamotrigina, superiori alle posologie mediamente utilizzate nei pazienti con epilessia con crisi di assenza nella pratica clinica. Le dosi dei farmaci sono state aumentate fino al raggiungimento della remissione delle crisi, la dose massima consentita o la dose massima tollerabile oppure fino al soddisfacimento dei criteri di fallimento del trattamento. L'outcome primario è stato definito come l'assenza di fallimento del trattamento dopo 16 settimane di terapia, mentre l'outcome secondario ha riguardato la valutazione della disfunzione attentiva durante la visita di controllo effettuata alla sedicesima settimana. I bambini con CAE che assumevano farmaci anticrisi per più di 7 giorni prima della selezione del campione venivano esclusi dallo studio. Prima dell'inizio del trattamento farmacologico tutti i bambini sono stati sottoposti a una visita iniziale completa, che includeva un'anamnesi dettagliata, un esame fisico e neurologico, un video-EEG di 1 ora, questionari sul comportamento e sulla qualità della vita e una batteria di test neuropsicologici specifici in base all'età. La valutazione neuropsicologica comprendeva la somministrazione del

Continuous Performance Test (CPT) per valutare l'attenzione, la Wechsler Intelligence Scale for Children, edizione 4 (WISC-IV) per misurare il funzionamento intellettuale generale (capacità verbale, ragionamento organizzativo, memoria di lavoro e velocità di elaborazione) in bambini di almeno 6 anni e la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, terza edizione (WPPSI-III) per i bambini di età inferiore ai 6 anni. Per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati del CPT, l'indice di confidenza fornisce un livello di confidenza che suggerisce quanto la corrispondenza si avvicini a un profilo clinico o non clinico di deficit di attenzione; un indice di 0,60 corrisponde a una probabilità del 60% che il bambino abbia un disturbo clinicamente significativo da deficit di attenzione.

Dopo 16 settimane di terapia farmacologica gli esiti hanno evidenziato che etosuccimide e acido valproico sono risultati significativamente più efficaci della lamotrigina nel controllo delle crisi senza causare effetti collaterali intollerabili. I tassi di libertà dalle crisi sono stati del 53%, 58% e 29% per etosuccimide, acido valproico e lamotrigina, rispettivamente.

Per quanto riguarda gli effetti sull'attenzione, la percentuale di soggetti con un punteggio di indice di confidenza pari o superiore a 0.60 era maggiore nel gruppo che assumeva acido valproico rispetto al gruppo in etosuccimide (49% vs. 33%) e al gruppo in lamotrigina (49% vs. 24%).

In conclusione, questi risultati suggeriscono come l'etosuccimide rappresenti la monoterapia empirica ottimale per la CAE (Glauser et al., 2010).

Nel 2013 lo studio appena delineato ha indagato l'efficacia, la tollerabilità e gli impatti neuropsicologici di etosuccimide, acido valproico e lamotrigina nei bambini affetti da CAE dopo 12 mesi di trattamento (Glauser et al., 2013). In questo lavoro, l'outcome principale di efficacia è stato il tasso di libertà dal fallimento a 12 mesi dalla randomizzazione e includeva una valutazione video-EEG. L'outcome cognitivo principale è stato costituito dalla percentuale di partecipanti che hanno manifestato disfunzione attentiva al termine dei 12 mesi.

Al raggiungimento del dodicesimo mese di terapia, soltanto il 37% di tutti i partecipanti inclusi era immune da fallimenti nel trattamento con il primo farmaco prescritto. I tassi di libertà dal fallimento

per etosuccimide e acido valproico sono risultati simili (45% e 44% rispettivamente) e superiori rispetto a quello registrato per la lamotrigina (21%). La frequenza dei fallimenti di trattamento, attribuibili sia al mancato controllo delle crisi sia agli eventi avversi, è stata significativamente diversa tra i vari gruppi di trattamento. In particolare, quasi i due terzi dei 125 partecipanti con fallimento del trattamento a causa del mancato controllo delle crisi appartenevano alla coorte della lamotrigina. Il sottogruppo più ampio (42%) tra i 115 soggetti che interrompevano il trattamento a causa di eventi avversi era rappresentato dalla coorte che assumeva acido valproico. Il tasso di disfunzione attentiva riportato a 16-20 settimane nel gruppo con acido valproico rispetto ai gruppi con etosuccimide o lamotrigina è persistito a 12 mesi.

In conclusione, a 12 mesi dall'inizio del trattamento, la superiorità nell'efficacia di etosuccimide e acido valproico rispetto a lamotrigina nel controllo delle crisi senza eventi avversi intollerabili, già osservata a 16-20 settimane, è perdurata. La coorte in terapia con l'acido valproico ha manifestato un tasso più elevato di eventi avversi che hanno portato alla sospensione del farmaco, oltre a significativi impatti negativi sulle misure di attenzione, fenomeni non riscontrati nella coorte con etosuccimide. I dati a 12 mesi supportano ancora l'indicazione che l'etosuccimide costituisca la scelta di monoterapia iniziale ottimale per il trattamento della CAE (Glauser et al., 2013).

Anche nello studio condotto da Eapen e collaboratori, in cui i pazienti studiati avevano in corso una terapia antiepilettica nel 42% dei casi, non è emersa alcuna correlazione fra l'assunzione di una terapia anticomiziale cronica e la presenza di ADHD (Eapen et al., 2024).

Gli studi appena presentati si sono concentrati sull'efficacia dei farmaci anticrisi nel controllo delle crisi nei pazienti con CAE e gli eventuali effetti negativi di tali farmaci sul funzionamento neuropsicologico, con particolare attenzione alla disfunzione attentiva (Glauser et al., 2010; Glauser et al., 2013). Tuttavia, la letteratura attuale non fornisce dati specifici sulla terapia ottimale per i pazienti che presentano una comorbidità tra CAE e ADHD.

5.2.6 Prognosi

La prognosi a medio e lungo termine dell'ADHD in comorbidità alla CAE, ma più in generale la prognosi psicosociale a lungo termine negli individui con CAE, può dipendere da diversi fattori, quali la gravità dei sintomi, la tempestività della diagnosi e del trattamento, l'adesione del paziente al trattamento prescritto, il supporto familiare e sociale, l'eventuale presenza di altre comorbidità e la risposta al trattamento. È fondamentale considerare questi fattori in modo integrato e personalizzato per ciascun individuo. Attualmente, la letteratura disponibile non include studi che abbiano valutato l'evoluzione a lungo termine dell'ADHD e/o dei deficit attentivi nei soggetti affetti da CAE. La maggior parte degli studi nella letteratura, di cui parleremo nel presente paragrafo, si focalizza sulla prognosi psicosociale a lungo termine nella CAE anziché sull'evoluzione a lungo termine dell'outcome specifico di nostro interesse. In particolare, lo studio condotto nel 1997 da Wirrell e colleghi aveva come obiettivo l'analisi delle difficoltà psicosociali riscontrate nei giovani adulti a cui era stata diagnosticata la CAE in età pediatrica. L'obiettivo era confrontare tali difficoltà con quelle riscontrate in individui affetti da malattie croniche non neurologiche. Inoltre, lo studio mirava a identificare i fattori legati alle crisi epilettiche che predicessero un esito psicosociale sfavorevole (Wirrell et al., 1997).

Lo studio coinvolgeva bambini diagnosticati con epilessia dell'assenza tipica (CAE o JAE) o artrite reumatoide giovanile (JRA) tra l'1 gennaio 1977 e il 31 dicembre 1985, con un'età di 18 anni o più al follow-up tra marzo 1994 e aprile 1995. I pazienti con epilessia con crisi di assenza sono stati identificati tramite registri elettroencefalografici centralizzati della Nuova Scozia, mentre quelli con JRA attraverso diagnosi di dimissione dall'unico ospedale pediatrico della regione.

I pazienti hanno partecipato a un'intervista strutturata che valutava il funzionamento psicosociale. La scelta di includere la JRA è stata motivata dal suo tasso di incidenza simile a quello della CAE. Inoltre la JRA presenta un alto tasso di remissione, è generalmente trattata ambulatorialmente e ha un impatto minimo sul sistema nervoso (Wirrell et al., 1997).

Dei 65 pazienti con epilessia con assenza tipica, 56 (86%) sono stati sottoposti a colloquio. Al momento della diagnosi, 46 soddisfacevano i criteri per la CAE e 10 per la JAE (epilessia con assenza giovanile). 3 pazienti hanno declinato la partecipazione e 6 non erano disponibili per il follow-up. Degli 80 pazienti con JRA, 4 sono stati esclusi dallo studio. Dei restanti 76 pazienti, sono stati ottenuti colloqui da 61 pazienti (80%). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per l'età media di insorgenza (gruppo CAE= 7,4 anni; gruppo JRA= 6,7 anni), l'età media al follow-up (gruppo CAE=23,1 anni; gruppo JRA= 23,2 anni) o il sesso (gruppo CAE= 18 uomini e 38 donne; gruppo JRA =23 uomini e 38 donne). Al follow-up, meno pazienti con JRA rispetto a quelli con epilessia con crisi di assenza hanno sperimentato remissione della malattia (28% vs 57%). Dei 56 pazienti con epilessia con crisi di assenza, 19 (34%) hanno avuto crisi in corso durante l'ultimo anno prima dell'intervista e 18 (32%) hanno continuato a prendere farmaci anticrisi (Wirrel et al., 1997).

I pazienti affetti da epilessia con crisi di assenza hanno mostrato significativamente maggiori difficoltà scolastiche rispetto a quelli con JRA. Essi erano più inclini a richiedere supporto educativo ($P < .02$), a ottenere prestazioni accademiche al di sotto della media ($P < .01$) e a ripetere una classe ($P < .005$). Inoltre, i pazienti con epilessia con crisi di assenza avevano minori probabilità di completare gli studi superiori ($P < .005$) o di frequentare università o college ($P < .001$). Rispetto ai pazienti con JRA, gli individui con epilessia con crisi di assenza erano più soggetti a essere identificati dai genitori o dagli insegnanti come aventi problemi comportamentali ($P < .001$). Difficoltà nelle relazioni familiari e amicali erano più comuni nei pazienti con CAE e JAE. Sebbene problemi psichiatrici o emotivi precedenti fossero riportati in entrambi i gruppi, erano più frequenti nei bambini con CAE e JAE rispetto a quelli con JRA ($P < .003$) (Wirrel et al., 1997).

Attraverso un'analisi fattoriale, sono state identificate cinque categorie di esito psicosociale avverso: *accademico-personale, comportamentale, occupazionale-finanziario, relazioni familiari e relazioni sociali-personali*. I pazienti affetti da CAE e JAE hanno riportato punteggi significativamente più

alti (indicanti esiti più sfavorevoli) nelle categorie accademico-personali e comportamentali rispetto al gruppo con JRA ($P < .001$ per entrambe).

All'interno del gruppo di soggetti con epilessia con crisi di assenza è stata osservata una suddivisione in base alla remissione terminale. I pazienti senza remissione delle crisi hanno ottenuto punteggi significativamente più alti nella categoria accademico-personale ($P < .05$) ma non nelle altre 4 categorie (Wirrel et al., 1997). Nonostante i pochi pazienti che continuavano a utilizzare farmaci anticrisi ma erano liberi dalle crisi nell'ultimo anno di follow-up ($n=5$), essi non mostravano esiti psicosociali peggiori rispetto a coloro che erano liberi dalle crisi e che avevano interrotto l'uso di farmaci anticrisi. L'effetto derivante dall'uso continuato di farmaci anticrisi in coloro che erano liberi da crisi appariva minimo, suggerendo che gli effetti collaterali potenziali dei farmaci non influiscono in modo significativo sull'esito. Per determinare se l'esito peggiore nel gruppo con CAE e JAE potesse essere attribuito esclusivamente alle crisi in corso, i pazienti in remissione sono stati confrontati con il gruppo con JRA. Anche i soggetti in remissione avevano un esito significativamente peggiore nelle categorie accademico-personali ($P < .03$) e comportamentali ($P < .001$) rispetto alla coorte con JRA (Wirrel et al., 1997). Gli individui che non avevano raggiunto un controllo completo delle crisi entro il primo anno di trattamento con farmaci anticrisi hanno riportato punteggi più alti nella categoria relazioni personali-sociali ($P < .04$). Infine 9 pazienti su 56 (16%) sono stati segnalati come affetti da difficoltà cognitive all'esordio delle crisi, e questo gruppo ha ottenuto punteggi più alti nelle categorie accademico-personali e relazioni familiari ($P < .01$ per entrambe). In conclusione quindi si può affermare che i giovani adulti con una storia di epilessia di assenza tipica, in particolare coloro che non raggiungono una remissione delle crisi, spesso manifestano esiti psicosociali negativi, notevolmente peggiori rispetto agli individui con JRA (Wirrel et al., 1997).

Lo studio appena presentato si è concentrato esclusivamente sugli esiti psicosociali negativi a lungo termine nei pazienti con CAE, senza indagare specificamente i deficit attentivi a lungo termine nella stessa popolazione di pazienti. Al contrario uno studio di popolazione più recente (2023) condotto

da Boesen e collaboratori si avvicina maggiormente al tema di nostro interesse. Lo studio ha avuto come obiettivo principale l'osservazione della prognosi a lungo termine nei bambini affetti da CAE in termini di prestazioni scolastiche e comorbidità psichiatriche. Le prestazioni scolastiche sono state valutate considerando l'inclusione in programmi educativi specifici durante la scuola primaria e secondaria, nonché i risultati ottenuti nei voti al 9° grado scolastico (= età di 16 anni) nelle materie di danese e matematica. La presenza di comorbidità psichiatrica è stata definita attraverso l'utilizzo di farmaci per disturbi quali depressione, disturbi del sonno, antipsicotici e ADHD (come ricavati dai registri nazionali). Inoltre, sono stati considerati gli incontri ambulatoriali presso cliniche specializzate in psichiatria e psicologia, insieme ai codici diagnostici psichiatrici ospedalieri (Boesen et al., 2023). Nel periodo da gennaio a settembre 2021, sono state esaminate le cartelle cliniche di 969 bambini e ragazzi iscritti nel Registro Nazionale dei Pazienti Danese. Di questi, 115 con un'età inferiore ai 18 anni presentavano la diagnosi di CAE. Un singolo soggetto con CAE è stato escluso dallo studio a causa della presenza di una malattia cronica non neurologica manifestatasi prima dell'inizio della CAE. L'età mediana all'esordio per i bambini con CAE risultava essere di 5,9 anni (intervallo interquartile 4,5-7,3 anni) e il 64% di essi erano di sesso femminile. La durata del follow-up per i bambini con CAE è stata di una mediana di 9,2 anni (intervallo interquartile di 6,9-13,4 anni) (Boesen et al., 2023).

Diverse variabili quali età all'esordio, storia della nascita, genere, storia familiare, anamnesi medica pregressa, sviluppo, tipologia e inizio delle crisi, trattamento farmacologico anticrisi con relativa risposta, risultati di scansioni cerebrali (MRI/CT), EEG e annotazioni di follow-up sono state analizzate.

Un gruppo di controllo è stato selezionato utilizzando un criterio di appaiamento rispetto alla data di nascita, con dieci bambini di riferimento per ogni bambino con CAE. Questi bambini di riferimento sono stati estratti casualmente dalla popolazione danese (Pedersen, 2011). Ogni bambino di riferimento ha ricevuto una data indice identica a quella di insorgenza della CAE nei rispettivi bambini affetti (Boesen et al., 2023).

Lo studio ha quindi considerato 18.084 bambini con malattie croniche non neurologiche e la popolazione pediatrica generale, identificati nel Sistema di Registrazione Civile Danese. I bambini con malattie croniche non neurologiche sono stati inclusi per tener conto del bias di sorveglianza, poiché i bambini con CAE potrebbero essere più inclini a cercare consulti medici rispetto ai bambini sani.

L'analisi condotta aveva l'obiettivo di esaminare l'associazione tra CAE e l'insorgenza di disturbi psichiatrici. Si è riscontrato che i bambini affetti da CAE presentavano un rischio triplicato di frequentare programmi educativi specifici (corrispondenti grossomodo all'integrazione scolastica ai sensi della legge 104/92 vigente in Italia) rispetto sia ai controlli di popolazione abbinati per età che ai coetanei affetti da malattie croniche non neurologiche. Il rischio assoluto di partecipare a programmi educativi specifici, dall'età prescolare al 9° grado, si attestava al 41% nei bambini con CAE, mentre risultava del 21% nei controlli di popolazione abbinati per età. Non sono emerse differenze significative tra i generi. Inoltre, i bambini con CAE hanno mostrato una media dei voti inferiore di 1,7 punti rispetto sia ai controlli di popolazione abbinati per età che ai coetanei con malattie croniche non neurologiche (votazioni comprese fra - 2 e + 12, sufficienza a + 2). Questa differenza non è stata influenzata dal genere del bambino. Per quanto attiene agli outcome di nostro interesse, i soggetti con CAE hanno un rischio più elevato di ricevere una diagnosi psichiatrica e una prescrizione di farmaci ADHD. I rischi assoluti a 10 anni di follow-up erano considerevoli, specialmente per l'utilizzo di farmaci per l'ADHD (CAE: 15% vs. malattia cronica non neurologica: 4%) (Boesen et al., 2023). I risultati dello studio sono in linea con la letteratura esistente (Verrotti et al., 2015), evidenziando un aumento della comorbidità psichiatrica nei bambini con CAE. In aggiunta, si sottolinea che i deficit di attenzione possono perdurare nonostante la terapia anticrisi e la libertà dalle crisi (Masur et al., 2013). La percentuale elevata di problemi comportamentali e cognitivi sembra aggravarsi in caso di prolungata durata di malattia e in presenza di crisi non controllate (Caplan et al., 2008; D'Agati et al., 2012). Sarebbe utile indagare, a partire da questo studio, se i bambini con CAE che hanno manifestato prestazioni accademiche inferiori rispetto ai

gruppi di controllo, abbiano anche una diagnosi di ADHD in comorbidità. Questa informazione sarebbe preziosa per esplorare il nostro interesse principale, ossia la prognosi a lungo termine nei soggetti con CAE e ADHD in comorbidità.

5.3 Discussione

La presente revisione narrativa ha cercato di rispondere a diverse domande di ricerca legate ai deficit attentivi nell'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) e alla loro relazione con il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD). Alcune delle domande di ricerca implicitamente affrontate hanno incluso l'incidenza dei deficit attentivi nei pazienti affetti da CAE, la comorbidità con l'ADHD; come i deficit attentivi nei soggetti con CAE si differenzino rispetto a quelli nei soggetti normotipici; quali sono le differenze nei deficit attentivi tra i soggetti con sola CAE, quelli con sola ADHD e quelli con entrambe le condizioni in comorbidità e quali sono le basi fisiopatologiche, evidenziate da studi di neuroimaging e attività EEG, che possono contribuire a comprendere i meccanismi sottostanti ai deficit attentivi nei soggetti con CAE. L'analisi degli articoli aveva anche l'obiettivo di evidenziare come gli interventi terapeutici variassero nei pazienti con CAE e ADHD e quale fosse la prognosi a lungo termine.

In linea generale, ciò che è emerso è che i deficit attentivi, riconducibili o meno all'ADHD, sono frequenti nell'epilessia con CAE (Caplan et al., 2008; Eapen et al., 2023; Thieux et al., 2022; Vega et al., 2010; Killory et al., 2011; Cerminara et al., 2013; Williams et al., 2002; Lee et al., 2017; Masur et al., 2013), soprattutto se confrontati con quelli riscontrabili all'interno della popolazione normotipica (Caplan et al., 2008; Thieux et al., 2022; Vega et al., 2010; Killory et al., 2011; Cerminara et al., 2013). La complessa relazione tra CAE e ADHD si manifesta principalmente in due modi: da un lato la CAE può essere diagnosticata erroneamente come ADHD. Le crisi di assenza tipica infatti compromettono temporaneamente la coscienza, influenzando memoria e attenzione e mimando i sintomi tipici dell'ADHD (Lee et al., 2017). Dall'altro lato, l'ADHD si associa frequentemente alla CAE come comorbidità (Lee et al., 2017; Killory et al., 2011; Caplan et al., 2008).

Diversi studi hanno indagato i deficit attentivi nei soggetti con CAE per valutare la differenza rispetto a soggetti normotipici (Vega et al., 2010; Killory et al., 2011; Cerminara et al., 2013): in particolare, utilizzando il Sistema di Valutazione del Comportamento per i Bambini (Reynolds, 1985) (BASC), è emerso che i soggetti con CAE si distracono più facilmente rispetto a soggetti di controllo (Vega et al., 2010), dimostrando così una compromissione dell'attenzione nei soggetti affetti. Nel Continuous Performance Task (CPT) i soggetti con CAE hanno mostrato maggiori tassi di omissione (mancata risposta a bersagli) e tempi di reazione più lunghi e variabili rispetto ai soggetti di controllo (Killory et al., 2011). I bambini con CAE mostrano una compromissione marcata nelle misure di prontezza, alti tassi di errori di omissione nei compiti di attenzione divisa, risposte inaccurate alle richieste del compito e attenzione selettiva più compromessa rispetto ai controlli, evidenziando quindi una maggiore distraibilità e una regolazione insufficiente della motivazione (Cerminara et al., 2013), piuttosto che una tendenza all'impulsività. Una costante riscontrata nei soggetti con CAE, rispetto al gruppo di pazienti di controllo, è stata la presenza prevalentemente (anche se non esclusivamente) di errori di omissione sia in compiti di attenzione divisa che di attenzione sostenuta (Killory et al., 2011; Cerminara et al., 2013).

Alcuni studi si sono poi proposti di indagare la differenza dei deficit attentivi nei soggetti con sola CAE e in quelli con sola ADHD. Dalla compilazione dell'Attention Deficit Disorder Evaluation Scale—Home Version (ADDES-HV) (McCarney, 1995) è emerso che i soggetti con CAE presentano una frequenza negli item “non completare i compiti a casa” e “non rimanere concentrati sul compito” inferiore rispetto a quella riscontrata nei soggetti con sola ADHD. Questo ha dimostrato la presenza di compromissione dell'attenzione in entrambi i gruppi (CAE e ADHD), ma un'intensità significativamente maggiore nei soggetti con sola ADHD di tipo inattentivo (Williams et al., 2002). Nella compilazione di un compito di prestazione continua computerizzato progettato per valutare l'attenzione e l'inibizione della risposta, che prende il nome di Test Avanzato di Attenzione (ATA) è emerso che i bambini con CAE e ADHD in comorbidità mostrano un aumento degli errori di commissione e della variabilità del tempo di risposta nell'ATA visivo. Gli errori di

commissione, non essendo presenti nei pazienti con sola CAE, hanno indicato un deficit di inibizione della risposta più correlato all'ADHD in comorbidità che alla CAE stessa (Lee et al., 2017). In generale, la letteratura suggerisce che la CAE è associata a problemi di attenzione che, se presenti, si manifestano prima dell'inizio della terapia cronica con farmaci anticrisi e persistono dopo la cessazione delle crisi di assenza e pertanto appaiono come un elemento intrinseco della CAE e non come un elemento correlato alla concomitante presenza di crisi o agli effetti collaterali di tipo cognitivo legati alla terapia anticrisi, ma la gravità e la natura specifica possono variare tra gli individui a seconda della presenza o meno di ADHD in comorbidità. Inoltre, considerando che l'insorgenza dei sintomi relativi all'ADHD nei pazienti che presenteranno comorbidità con CAE tende a precedere l'esordio dell'epilessia, i dati clinici appaiono sostenere la teoria di una relazione bidirezionale fra le due condizioni cliniche, sulla base di un comune retroterra neurobiologico, da definire.

La revisione ha voluto anche indagare le basi fisiopatologiche dei deficit attentivi riscontrati nei soggetti con CAE. In particolare le ricerche di neuroimaging hanno evidenziato una diminuzione dell'attivazione delle insule anteriori bilaterali, degli opercoli frontali e della corteccia frontale mediale (MFC) (composta principalmente dall'area motoria supplementare, dal cingolo anteriore e dalla porzione dell'estremità superiore della corteccia motoria) durante compiti di attenzione sostenuta come il CPT (Killory et al., 2011). Inoltre si è rilevata una compromissione maggiore nella connettività delle regioni di destra (Killory et al., 2011). Queste anomalie sono coerenti con studi elettrofisiologici che indicano il coinvolgimento della MFC nella focalizzazione dell'attenzione, nella modulazione della selezione degli obiettivi e nella risoluzione degli errori di conflitto (Gehring and Knight, 2000; Luu et al., 2000).

Lo studio dell'attività EEG in pazienti con epilessia generalizzata genetica (GGE) ha evidenziato, comparando questi pazienti con un gruppo di controllo, incrementi dell'attività in specifiche bande di frequenza in alcune aree, tra cui la parte rostrale della corteccia prefrontale, la parte posteriore dell'insula, l'ippocampo e la corteccia temporale mediobasale, la corteccia parieto-occipitale

mediale e la parte dorsale e polare della corteccia occipitale (Clemens et al., 2007). Simmetricamente, si sono osservate riduzioni di attività nelle bande delta, alfa e theta nella maggior parte della corteccia frontale e parietale anteriore, sulla superficie laterale e in alcune parti della superficie mediale degli emisferi. L'attività EEG intercritica patologica quindi non è uniformemente distribuita nella corteccia dei pazienti con GGE, rafforzando l'ipotesi che si tratti di una patologia di network che coinvolge primariamente le regioni prefrontali il cui incremento dell'attività corrisponde alle aree cruciali per la generazione delle scariche critiche di complessi P-O che originano le crisi di assenza, mentre l'area frontale con ridotta attività potrebbe correlarsi ai deficit cognitivi (Clemens et al., 2007). Gli studi presentati si sono concentrati sulla fisiopatologia dell'attenzione nei soggetti con CAE, ma non hanno esaminato specificatamente la fisiopatologia dell'ADHD nei soggetti con CAE. Solamente lo studio condotto da Thieux e colleghi (2022) ha fornito una prospettiva interessante sul coinvolgimento e in particolare sull'iperattivazione della Default Mode Network (DMN) nei bambini con ADHD, simultaneamente ad anomalie funzionali nella DMN in bambini con crisi d'assenza. Queste evidenze sono state dimostrate anche in studi più datati (Lui et al., 2008; Bai et al., 2010; Blumenfeld et al., 2009, 2003; Meeren et al., 2002, 2005; Nersesyan et al., 2004), i quali hanno messo in luce il coinvolgimento selettivo di questa rete durante le crisi generalizzate.

Rispetto agli interventi terapeutici somministrati dai vari studi, è possibile riconoscere principalmente tre: etosuccimide, acido valproico e lamotrigina. La terapia migliore per la cura della CAE nei bambini con funzionamento neuropsicologico compromesso è stato dimostrato essere l'etosuccimide (Pavone et al., 2001; Glauser et al., 2010; Glauser et al., 2013). Dopo 16 settimane di terapia anticroisi, l'etosuccimide e l'acido valproico sono risultati significativamente più efficaci della lamotrigina nel controllo delle crisi senza causare effetti collaterali intollerabili, ma allo stesso tempo l'acido valproico ha inciso maggiormente sui problemi di attenzione (Glauser et al., 2010). Il follow-up a 12 mesi ha confermato gli stessi risultati: i soggetti in terapia con l'acido valproico hanno manifestato un tasso più elevato di eventi avversi che hanno portato alla sospensione del

farmaco, oltre a significativi impatti negativi sulle misure di attenzione, mentre l'etosuccimide ha mantenuto la sua efficacia senza effetti avversi (Glauser et al., 2013).

Tuttavia, ad eccezione degli studi condotti da Glauser e colleghi (2010; 2013), che hanno considerato come esito secondario la valutazione della disfunzione attentiva in soggetti con CAE in trattamento farmacologico, non sono stati condotti studi specifici sulla gestione terapeutica nei soggetti affetti da CAE e con una diagnosi confermata di ADHD in comorbidità.

Inoltre, non sono stati condotti studi clinici specificamente disegnati per la valutazione della presenza e per la caratterizzazione di eventuali effetti negativi sull'attenzione indotti da farmaci anticrisi alternativi ad etosuccimide, lamotrigina o valproato in bambini con CAE.

Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine relativa ai deficit attentivi dei bambini affetti da CAE e ADHD in comorbidità, la letteratura disponibile non è riuscita a fornire una risposta esaustiva.

Gli studi presentati si sono infatti focalizzati prevalentemente sulla prognosi psicosociale a lungo termine nei pazienti con CAE, rivelando una tendenza a richiedere supporto educativo, a ottenere prestazioni accademiche al di sotto della media, a ripetere una classe e a presentare una minore probabilità di completare gli studi superiori o di frequentare l'università (Wirrell et al., 1997; Boesen et al., 2023). È emerso che la prognosi è strettamente correlata alla remissione delle crisi epilettiche, poiché i pazienti i cui sintomi non si sono risolti mostrano esiti psicosociali più sfavorevoli (Wirrell et al., 1997; Boesen et al., 2023). Dall'analisi degli studi emerge che la gravità dei sintomi e la presenza di comorbidità psichiatriche, come l'ADHD, influenzino ulteriormente la prospettiva a lungo termine di questi pazienti. Tuttavia, tali misure non sono ancora state indagate specificamente.

I limiti intrinseci ai diversi studi presentati sono vari e pongono delle sfide significative nell'interpretazione dei risultati. Alcuni studi hanno presentato limitazioni associate all'inclusione di pazienti già sottoposti a trattamento farmacologico. Tale circostanza può rendere difficile l'analisi specifica degli effetti dell'epilessia stessa rispetto agli effetti collaterali dei farmaci (Cerminara et

al., 2013; Wirrel et al., 1997; Clemens et al., 2007). L'utilizzo di questionari e valutazioni soggettive ha rischiato di indurre bias legati alla percezione individuale e all'interpretazione soggettiva dei sintomi, minando la validità e l'oggettività delle osservazioni (Thieux et al., 2022; Cerminara et al., 2013; Vega et al., 2010). Alcuni studi hanno mostrato limitazioni legate alla rappresentatività del campione, ad esempio escludendo bambini seguiti privatamente o avendo una base di popolazione limitata (Boesen et al., 2023; Lee et al., 2017; Vega et al., 2010). La necessità di studi prospettici è stata sottolineata da diversi autori, tra cui Thieux et al. (2022), Cerminara et al. (2013), e Wirrel et al. (1997), al fine di approfondire la conoscenza su vari aspetti, compresi il controllo delle crisi, le comorbidità psichiatriche e gli effetti specifici dei farmaci anticrisi.

Tuttavia, i principali limiti sono emersi nell'analisi della fisiopatologia dei deficit attentivi associati all'ADHD nei pazienti con CAE, nella gestione terapeutica dei pazienti con CAE e ADHD in comorbidità e nella prognosi di questa stessa popolazione. Al momento, gli articoli disponibili in letteratura non sono sufficienti per affrontare dettagliatamente questi temi.

Il presente testo di tesi ha cercato di fornire una panoramica degli studi condotti sulla tematica in esame, indagando gli aspetti clinici, fisiopatologici e terapeutici. La revisione vuole offrire una base per ricerche future che potrebbero includere la realizzazione di studi prospettici a lungo termine per indagare nel tempo i deficit attentivi nei pazienti affetti da CAE, tenendo conto delle variazioni nella manifestazione dei sintomi e delle possibili correlazioni con la remissione delle crisi epilettiche. In particolare, ulteriori approfondimenti potrebbero concentrarsi sull'esplorazione della Default Mode Network (DMN) e sul suo coinvolgimento nei pazienti con CAE e ADHD, esaminando in modo più dettagliato l'iperattivazione di questa rete neurale e la sua associazione con i sintomi di attenzione e la persistenza dell'ADHD nei soggetti con CAE anche dopo il controllo delle crisi. La ricerca futura dovrebbe inoltre considerare un ampliamento degli studi sulla terapia farmacologica, includendo una valutazione più approfondita dei farmaci quali etosuccimide, acido valproico e lamotrigina e i farmaci di nuova generazione valutando l'efficacia nel controllo delle crisi e gli impatti sui sintomi attentivi e cognitivi, specialmente in pazienti affetti da comorbidità ADHD. In conclusione, un'area di interesse ulteriore dovrebbe concentrarsi sulla distinzione più dettagliata tra i pazienti con CAE e ADHD in comorbidità e quelli con sola CAE in presenza o in

assenza di deficit attentivi, al fine di determinare se tali gruppi appartengano effettivamente a popolazioni distinte. Questo approfondimento potrebbe portare a una migliore comprensione delle peculiarità cliniche e delle necessità di trattamento specifiche per ciascun sottogruppo.

CONCLUSIONI

Nel presente elaborato, è stata analizzata, sulla scorta di una revisione della letteratura, l'associazione esistente tra due entità cliniche rilevanti: l'epilessia con crisi di assenza dell'infanzia (CAE) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

Dai lavori analizzati sono emersi alcuni elementi cardine. In primo luogo, si è riscontrata una prevalenza significativa di deficit attentivi nei bambini con CAE e tale prevalenza risulta maggiore rispetto alla popolazione normotipica. Degni di nota i seguenti dati epidemiologici: il sottotipo di ADHD presentato e la distribuzione di genere dei soggetti affetti sembrano differire rispetto a quanto osservato nell'ADHD isolato. Inoltre è stata rilevata una relazione complessa tra CAE e ADHD, poiché l'ADHD è comunemente presente come comorbidità nei pazienti con CAE e può anche essere diagnosticata erroneamente a causa delle somiglianze sintomatiche tra le due condizioni (ADHD e crisi di assenza). È emerso che vi sono differenze nella presentazione dei deficit attentivi tra i soggetti con sola CAE e quelli con sola ADHD, con comportamenti inattentivi che variano in intensità; l'inattenzione, infatti, risulta essere più pronunciata nei soggetti con ADHD isolato di tipo inattentivo.

La letteratura suggerisce che i problemi di attenzione associati alla CAE possono persistere anche dopo la cessazione delle crisi di assenza, ma la loro gravità e natura specifica possono variare tra gli individui a seconda della presenza o meno di ADHD in comorbidità.

Sono emerse inoltre basi fisiopatologiche comuni coinvolte nell'attenzione e nella modulazione delle crisi epilettiche, dimostrando una riduzione dell'attivazione delle insule anteriori bilaterali, degli opercoli frontali e della corteccia frontale mediale. Nonostante questi dati, però, e nonostante l'evidenza di una correlazione epidemiologica fra le due condizioni morbose, allo stato attuale i meccanismi patogenetici alla base di questa comorbidità sono ancora relativamente poco chiari. Un'ulteriore area di interesse, per approfondire tali tematiche, può derivare dallo sviluppo di studi che indaghino le basi neurobiologiche e genetiche dei due principali domini presenti nell'ADHD (inattenzione versus iperattività/impulsività), per apprezzarne le eventuali differenze e stabilire se vi

sia, nei pazienti con CAE (sulla base dei network coinvolti nella patogenesi dell'epilessia) un continuum fra sintomi sottosoglia e soddisfazione dei criteri diagnostici per ADHD (soprattutto di tipo inattentivo) o se si tratti di popolazioni distinte con una comune manifestazione fenotipica "finale".

Per quanto riguarda la terapia, l'etosuccimide è stato identificato come il farmaco più efficace nel trattamento della CAE nei bambini con funzionamento neuropsicologico compromesso. Tuttavia, la prognosi per questi pazienti non è sempre favorevole e dipende dalla remissione delle crisi epilettiche e dalla presenza di comorbidità psichiatriche.

Infine, sulla base della letteratura esaminata, è evidente la necessità di ulteriori studi con campioni numericamente adeguati e studi prospettici a lungo termine che indaghino l'evoluzione nel tempo dei deficit attentivi e dei sintomi ADHD nei pazienti con CAE. È anche necessario approfondire l'efficacia dei farmaci anticrisi nel controllo delle crisi, la presenza e il tipo di effetto sui deficit attentivi nei pazienti con CAE e ADHD, in particolare per quanto riguarda i farmaci di nuova generazione, che sono stati scarsamente indagati nella letteratura scientifica. In conclusione, ulteriori ricerche dovrebbero concentrarsi sulla distinzione più dettagliata tra i pazienti con CAE e ADHD in comorbidità e quelli con sola CAE, al fine di identificare eventuali differenze significative e offrire una migliore comprensione delle peculiarità cliniche e delle necessità di trattamento specifiche per ciascun gruppo.

BIBLIOGRAFIA

- Abikoff, H. & Gittelman, R. (1984). Does behavior therapy normalize the classroom behavior of hyperactive children? *Arch Gen Psychiatry*, 41:449-454.
- Adie, W.J. (1924). Pyknolepsy: a form of epilepsy occurring in children with a good prognosis. *Brain*; 47: 96-102.
- Akutagava-Martins, G.C., Rohde, L.A., Hutz, M.H. (2016). Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An update. *Expert Rev Neurother*;16(2):145–56.
- Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C. J., Blennow, G., et al. (1993). Withdrawal of antiepileptic medication in children—effects on cognitive function: The multicenter Holmfrid study. *Neurology*, 43(1), 41-50.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn (DSM-5)*. Washington, DC: APA:59–66.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC.
- Archer, J.S., Abbott, D.F., Waites, A.B., & Jackson, G.D. (2003) FMRI deactivation of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 20:1915–1922.
- Austerman, J. (2015). ADHD and behavioral disorders: Assessment, management, and an update from DSM-5. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 82.
- Ayano, G., Demelash, S., Gizachew, Y., Tsegay, L. & Alati, R. (2023). The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders* 339, 860–866.
- Ayano, G., Yohannes, K. & Abraha, M. (2020). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Ann. General Psychiatry* 19, 21.

- Baddeley, A. D. (1990). *Human memory: Theory and practice*. Allyn & Bacon.
- Banaschewski, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M. & Romanos, M. (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Deutsches Ärzteblatt International*. *Dtsch Arztebl Int*; 114: 149–59.
- Baptista-Neto, L., Dodds, A., Rao, S., Whitney, J., Torres, A. & Gonzalez-Heydrich, J. (2008). An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*;17:77–84.
- Barone, V., Van Putten, M.J.A.M., & Visser, G.H. (2020). Absence epilepsy: Characteristics, pathophysiology, attention impairments, and the related risk of accidents. A narrative review. *Epilepsy & Behavior*. 112, 107342.
- Berger, H. (1933). Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für Psychiatrie*; 100: 301-20.
- Bertelli, G. (2019). ADHD - Sindrome da Deficit di Attenzione e Iperattività. My Personal Trainer. <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/adhd.html>.
- Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S.V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*. 157(5):816–818.
- Biederman, J., Petty, C.R., Clarke, A., Lomedico, A. & Faraone, S.V. (2011). Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res*, 45:150-155.
- Bourgeois, F. T., Olson, K. L., Poduri, A., & Mandl, K. D. (2015). Comparison of drug utilization patterns in observational data: antiepileptic drugs in pediatric patients. *Paediatric Drugs*, 17(5), 401-410.
- Brna, P., Duchowny, M., Resnick, T., Dunoyer, C., Bhatia, S., & Jayakar, P. (2015). The diagnostic utility of intracranial EEG monitoring for epilepsy surgery in children. *Epilepsia*, 56(7), 1065-1070.

- Buchanan, R.A., Fernandez, L., Kinkel, A.W. (n.d.). Absorption and elimination of ethosuximide in children. *J Clin Pharmacol* 9:393–8.
- Bush, G., Spencer, T.J., Holmes, J., Shin, L.M., Valera, E.M., Seidman, L.J., et al. (2008). Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry*;65:102–14.
- Blumenfeld, H., Westerveld, M., Ostroff, R., Vanderhill, S., Freeman, J., Necochea, A., Uranga, P., Tanhehco, T., Smith, A., Seibyl, J., Stokking, R., Studholme, C., Spencer, S. & Zubal, I.G. (2003). Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures. *Neuroimage* 19, 1556–1566.
- Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., et al. (2008). Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*;49:1838–46.
- Carmant, L., Kramer, U., Holmes, G.L., Mikati, M.A., Riviello, J.J. & Helmers, S.L. (1996). Differential diagnosis of staring spells in children: a video-EEG study. *Pediatr Neurol*;14:199–202.
- Carmant, L., Kramer, U., Holmes, G.L., Mikati, M.A., Riviello, J.J. & Helmers S.L. (1996). Differential diagnosis of staring spells in children: a video-EEG study. *Pediatr Neurol*. 14:199–202.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N. & Marsh, W.L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7), 607-617.
- Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Mayhew, A. D., Page, M. J., Ridao, M., et al. (2015). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst. Rev.* 4:19.

- Català-López, F., Hutton, B., Nùñez-Beltràn, A., Page, M.J., Ridao, M., Macias Saint-Gerons, D., Català, M.A., Tabarés-Seisdedos, R. & Moher, D. (2017). The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLOSE ONE.
- Cavada, C. & Goldman-Rakic, P.S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections.
- Chahboune, H., Mishra, A., DeSalvo, M., Staib, L., Purcaro, M., Scheinost, D., Papademetris, X., Fyson, S., Lorincz, M., Crunelli, V., Hyder, F. & Blumenfeld, H. (2009). DTI abnormalities in the anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *Neuroimage* 47, 459–466.
- Chan, C., Briellmann, R., Pell, G., Scheffer, I., Abbott, D. & Jackson, G. (2006). Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 47, 399–405.
- Charlton, M.H., Yahr, M.D. (1967). Long-term follow-up of patients with petitmal. *Arch Neurol*;16:595–598.
- Chou, I.C., Chang, Y.T., Chin, Z.N., et al. (2013). Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a populationbased cohort study. *PLoS ONE* 8, e57926.
- Clavenna, A. & Bonati, M. (2017). Pediatric pharmacoepidemiology-safety and effectiveness of medicines for ADHD.
- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*;22:489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1985). *Epilepsia*;26:268–278.

- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1989). *Epilepsia*;30:389–399.
- Conners, K. (2000). *Conners' Rating Scales Revised Technical Manual*, North Tonawanda, New York.
- Constable, R.T., Killory, B.D., Bai, X., Negishi, M., Vega, C., Spann, M.N., Vestal, M., Guo, J., Berman, R., Danielson, N., Trejo, J., Shisler, D., Novotny, E.J., & Blumenfeld, H. (2011). Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *NeuroImage* 56, 2209–2217.
- Corbetta, M., & Shulman, G. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*.
- Cornoldi, C., Gardinale, M., Masi, A. & Pettenò, L. (1996). *Impulsività ed autocontrollo. Interventi e tecniche neurocognitive*. Trento. Centro Studi Erickson.
- Cornoldi, C., Molin, A. & Marcon, V. (2004). La scala COM- Un agile strumento per l'evidenziazione da parte dell'insegnante di problematiche associate al disturbo attenzione iperattività. *Questionario COM*, 391-412.
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M.P. & Castellanos, F.X. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am. J. Psychiatr.* 169 (10), 1038–1055.
- Coulter, D.A., Huguenard, J.R. & Prince, D.A. (1989). Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol.*;25:582–93
- Currier, R.D., Kooi, K.A., Saidman, L.J. (1963). Prognosis of “Pure” Petit Mal; a Follow-up Study. *Neurology*;13:959–967.
- Daley, D, van der Oord, S., Ferrin, M., et al. (2014). European ADHD Guidelines Group. Behavioral interventions in attention-deficit/ hyperactivity disorder: a meta-analysis of

- randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*;53(08):835–847, 847.e1–847.e5.
- Daley, D., Van Der Oord, S., Ferrin, M., et al. (2018). Practitioner review: current best practice in the use of parent training and other behavioural interventions in the treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*;59(09):932–947.
 - Danhofer, P., Pejčochová, J., Dušek, L., Rektor, I. & Ošlejšková, H. (2018). The influence of EEG-detected nocturnal centrotemporal discharges on the expression of core symptoms of ADHD in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): A prospective study in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav*;79:75–81.
 - Davis, S.M., Katusic, S.K., Barbaresi, W.J. et al. (2010). Epilepsy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*;*42*:325–30.
 - Depaulis, A. & Charpier, S. (2017). Pathophysiology of absence epilepsy: Insights from genetic models. *Neurosci.Lett*.
 - Di Maio, S., Grizenko, N. & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J. Psychiatry Neurosci* 28 (1), 27-38.
 - Diagnostica della Mente. (2024). Quali sono i tre tipi di ADHD? <https://www.diagnostica-della-mente.it/blog/adhd/quali-sono-i-tre-tipi-di-adhd/>.
 - Douglas, V.I. (1984). Citation classic. Stop, look and listen. The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Soc Behave Sci*, 44: 16.
 - Driver, J. (2001). A selective review of selective attention research from the past century. *British Journal of Psychology*, 92, 53–78.
 - Drenthen, G.S., Fasen, F., Fonseca Wald, E.L.A, Backes, W.H., Aldenkamp, A.P., Vermeulen, R. J., Debeij-van Hall, M., Hendriksen, J., Klinkenberg, S. & Jansen, J.F.A. (2020). Functional brain network characteristics are associated with epilepsy severity in childhood absence epilepsy. *NeuroImage: Clinical*. 102264.

- Duncan, J.S. (1995). Panayiotopoulos CP, ed. Typical Absences and Related Epileptic Syndromes. London: Churchill Livingstone International. 388pp.
- Dunn, D.W., Austin, J.K., Huster, G.A. (1997). Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure*;6:283–7.
- Dunn, D.W., Austin, J.K., Harezlak, J. & Ambrosius, W.T. (2003). ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol*;45:50–4.
- Dunn, D.W. & Kronenberger, W.G. (2005). Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol*;12:222–8.
- Döpfner, M., Ise, E., Wolff Metternich-Kaizman, T., Schürmann, S., Rademacher, C. & Breuer, D. (2015). Adaptive multimodal treatment for children with attention-deficit-/hyperactivity disorder: an 18-month follow-up. *Child Psychiatry Hum Dev*;46(01):44–56.
- Drechsler, R., Brem, S., Brandeis, D., Grünblatt, E., Berger, G. & Walitza, S. (2020). ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics*; 51:315–335.
- Eapen, M., Iype, M., Saradakutty, G., Jayan, B.B., Sreedharan, M., Ahamed, S., Thomas, E.P., Habeeb, A. & Cherian, A. (2024). Childhood Absence Epilepsy- Electroclinical Profile and Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among a Cohort of 47 Children. *Pediatric Neurology* 150, 65e73.
- Ekinci, O., Okuyaz, Ç., Erdoğan, S., et al. (2017). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in epilepsy and primary ADHD: differences in symptom dimensions and quality of life. *J Child Neurol*;32(14):1083–1091.
- Ekinci, O., Okuyaz, Ç., Gunes, S., Ekinci, N., Kalınlı, M., Tan, M.E., Teke, H., Direk, M.Ç., & Erdoğan, S. (2017). Sleep problems in pediatric epilepsy and ADHD: The impact of comorbidity. *Epilepsy Behav. Jun*;71(Pt A):7-12.

- Ellens, D.J., Hong, E., Giblin, K., Singleton, M.J., Bashyal, C., Englot, D.J. et al. (2009). Development of spike-wave seizures in C3H/HeJ mice, *Epilepsy Res.* 85 53–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.01.007>.
- Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z., & Bullmore, E. (2008). Structural brain changes in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 8, 51–59.
- Engel, J. Jr. (2006). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*;47:1558–1568.
- Emilsson, B., Gudjonsson, G., Sigurdsson, J.F., Baldursson, G., Einarsson, E., Olafsdottir, H. & Young, S. (2011). Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 11:116.
- Esterman, M., & Rothlein, D. (2019). Models of sustained attention, *Current Opinion in Psychology*. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.03.005>
- Fan, H.-C., Chiang, K.-L., Chang, K.-H., Chen, C.-M. & Tsai, J.-D. (2023). Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Connection, Chance, and Challenges. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 5270.
- Faraone, S.V., Banaschewski, T., Coghill, D., Yi, Z., Biederman, J., Bellgrove, M.A. & Wang, Y. (2021). The world federation of ADHD international consensus statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818.
- Faraone, S.V., Biederman, J. & Mick, E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*; 36: 159–65.
- Faraone, S.V. & Biederman, J. (1994). Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr* 3, 285-302.

- Fastenau, P.S., Johnson, C.S., Perkins, S.M., Byars, A.W., deGrauw, T.J., Austin, J.K. & Dunn, D.W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*. 73, 526–534.
- Fattore, C., Boniver, C., Capovilla, G., Cerminara, C., Citterio, A., Coppola, G., Costa, P., Darra, F., Vecchi, M., Perucca, E. A. (2011). Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*;52:802–809.
- Feldman, H., Crumrine, P., Handen, B.L., Alvin, R. & Teodori, J. (1989). Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child*;143:1081–6.
- Fergusson, D.M., Boden, J.M. & Horwood, L.J. (2010). Classification of behavior disorders in adolescence: scaling methods, predictive validity, and gender differences. *J Abnorm Psychol*, 119:699-712.
- Filipek, P.A., Semrud-Clikeman, M. & Steingard, R.J., (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A. et al. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*; 51:899–908.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*;55:475–482.
- Fisher, R.S., Boas, W.V., Blume, W., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*;46:470–472.
- Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Perez, E.R., Scheffer, I.E., Zuberi, S.M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper

of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.

- Forep ONLUS, (n.d.). Le epilessie nell'età adulta. Eziologia nelle varie età. <http://www.forep.it/epilessia/che-cose-lepilessia/eta-adulta/eziologia-nelle-varie-eta/>
- Frank, L.M., et al. (1999). Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia*;40:973–9.
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J.K. & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 1059–1088.
- Gascoigne, M.B., Smith, M.L., Barton, B., Webster, R., Gill, D. & Lah, S. (2017). Attention deficits in children with epilepsy: Preliminary findings. *Epilepsy & Behavior* 67; 7–12.
- Gastaut, H. (1970). Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*;11:102-13.
- Gibbs, F.A., Davis, H. & Lennox, W.G. (1935). The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psychiat*;34:1133-48.
- Gibbs, F.A., Lennox, W.G. & Gibbs, E.L. (1936). The electroencephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. *Arch Neurol Psychiat*;35:1225-35.
- Gillebert, C.R., Mantini, D., Thijs, V., Sunaert, S., Dupont, P. & Vandenberghe, R. (2011). Lesion evidence for the critical role of the intraparietal sulcus in spatial attention. *Brain* 134(6):1694–709.
- Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D.G., Dlugos, D. et al. (2010). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy, *N. Engl. J. Med.* 362, 790–799.
- Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S., et al. (2013). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141–155.

- Gloor, P. (1986). Generalized cortico-reticular epilepsies some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*;9(3):249–63. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1968.tb04624.x>.
- Goldman, P.S. & Nauta, W.J.H. (1977). Columnar distribution of portiocortical fibers in the frontal association, limbic, and motor cortex of the developing rhesus monkey. *Brain Res*, 122, 393-413.
- Gonzalez-Heydrich, J., Dodds, A., Whitney, J., et al. (2007). Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav*;10:384e388.
- Goodman, R. & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity. An examination of hyperactivity scores and categories derived from rutter teacher and parent questionnaires. *J of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 671-689.
- Greven, C.U., Rijdsdijk, F.V. & Plomin, R. (2011). A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 39(2):265–275.
- Groomes, L.B., Pyzik, P.L., Turner, Z., Dorward, J.L., Goode, V.H., Kossoff, E.H. (2011). Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol*;26:160–165.
- Guilhoto, Laura M. (2016). Absence Epilepsy. Continuum of the clinical presentation and epigenetics? *European Journal of Epilepsy*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.031>.
- Gross-Tsur, V., Manor, O., van der Meere, J., Joseph, A. & Shalev, R.S. (1997). Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr*;130:670–4.
- Gudjonsson, G.H., Sigurdsson, J.F., Sigfusdottir, I.D. & Young, S. (2012). An epidemiological study of ADHD symptoms among young persons and the relationship with cigarette smoking, alcohol consumption, and illicit drug use. *J Child Psychol Psychiatry*, 53:304-312.

- Gudjonsson, G.H., Sigurdsson, J.F., Sigfusdottir, I.D. & Young, S. (n.d.). A national epidemiological study of offending and its relationship with ADHD symptoms, co-morbid psychological problems, conduct disorder, peer delinquency and illicit drug use. *J Atten Disord*.
- Hart, E.L., Lahey, B.B., Loeber, R., Applegate, B. & Frick, P.J. (1995). Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol*, 23:729-749.
- Hechtman, L.T. (1996). Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review, 41, 350-360.
- Heilman, K.M., Watson, R.T & Valenstein, E. (1985). Neglect and related disorders, in *Clinical neuropsychology, a cura di K.M. Heilman e E. Valenstein*, Oxford, Oxford University Press, pp.243-294.
- Hermann, B., Jones, J., Dabbs, K., Allen, C.A., Sheth, R., Fine, J., et al. (2007). The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*;130:3135–48.
- Hernan, A.E., Alexander, A., Jenks, K.R., Barry, J., Lenck-Santini, P.P., Isaeva, E., Holmes, G.L. & Scott, R.C. (2014). Focal epileptiform activity in the prefrontal cortex is associated with long-term attention and sociability deficits. *Neurobiol. Dis.* 63, 25–34.
- Hesdorffer, D.C., Ludvigsson, P., Olafsson, E., Gudmundsson, G., Kjartansson, O. & Hauser, W.A. (2004). ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*;61:731–6.
- Holmes, G.L., et al. (2008). Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res*;82:124–32.
- Howard, A. L., Robinson, M., Smith, G. J., Ambrosini, G. L., Piek, J. P., & Oddy, W. H. (2011). ADHD is associated with a “Western” dietary pattern in adolescents. *J. Atten. Disord.* 15, 403–411. doi: 10.1177/1087054710365990.

- Huang, J., Zhong, Z., Wang, M., Chen, X., Tan, Y., Zhang, S., et al. (2015). Circadian modulation of dopamine levels and dopaminergic neuron development contributes to attention deficiency and hyperactive behavior. *J. Neurosci.* 35, 2572–2587. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2551-14.2015.
- Hodgkins, P., Arnold, L.E., Shaw, M., Caci, H., Kahle, J., Woods, A.G. & Young, S. (2011). A systematic review of global publication trends regarding long-term outcomes of ADHD. *Front Psychiatry*, 2:84.
- James, W. A. (1890/1950). *The principles of psychology*. New York: Dover.
- Jarre, G., Altwegg-Boussac, T., Studer, F., David, O., Charpier, S., Depaulis, A. et al. (2016). Building up absence seizures: network and cellular processes of absence epileptogenesis in the genetic absence epilepsy rat from Strasbourg, *Cereb. Cortex* (In revision).
- Jarre, G., Guillemain, I., Deransart, C. & Depaulis, A. (2017). Genetic models of absence epilepsy in rats and mice, in: A. Pitkänen, P. Buckmaster, A.S. Galanopoulou, S.M. Moshe (Eds.), *Models of Seizure and Epilepsy*, second edition, Elsevier (in press).
- Jiang, W., Wu, C., Xiang, J. et al. (2019). Dynamic neuromagnetic network changes of seizure termination in absence epilepsy: A magnetoencephalography study. *Front Neurol*; 10: 709.
- Johnston, D. (1984). Valproic acid: update on its mechanisms of action. *Epilepsia*;25:S1–4.
- Kaeberle, J. (2018). *Epilepsy Disorders and Treatment Modalities*. Chronic Disease Management. DOI: 10.1177/1942602X18785246.
- Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H. & Shuper, A. (2009). Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol*. 2009;24(6):727–33.
- Kanner, A.M. (2008). The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. *Semin Neurol*;28:379–88.

- Kessler, S.K. & McGinnis, E. (2019). A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy. *Pediatric Drugs*. 21:15–24. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00325-x>.
- Kendall, T., Taylor, E., Perez, A. & Taylor, C. (2008). Diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 337:a1239. doi: 10.1136/bmj.a1239.
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., et al. (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J Child Psychol Psychiatry*; 57:1113–25.
- Kessi, M., Duan, H., Xiong, J., Chen, B., He, F., Yang, L., Ma, Y., Bamgbade, O.A., Peng, J. & Yin, F. (2022). Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Molecular Neuroscience*. DOI 10.3389/fnmol.2022.925049.
- Kim, E.H., Yum, M.S., Kim, H.W., Ko, T.S. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*;37:54–58.
- Kirov, R., Kinkelbur, J., Banaschewski, T. & Rothenberger, A. (2007). Sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorder, and comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*;48:561–70.
- Killory, B.D., Bai, X., Negishi, M., Vega, C., Spann, M.N., Vestal, M., et al. (2011). Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *Neuroimage*;56:2209–17.
- Knutson, B., Rick, S., Wimmer, G., Prelec, D. & Loewenstein, G. (2007). Neural predictors of purchases. *Neuron* 53, 147–156.
- Leitgeb, E.P., Sterk, M., Petrijan, T., Gradisnik, P. & Gosak, M. (2020). The brain as a complex network: assessment of EEG-based functional connectivity patterns in patients

- with childhood absence epilepsy. *Epileptic Disord.* 22 (5): 519-30.
doi:10.1684/epd.2020.1203.
- Lee, H., Kim, E., Yumb, M., Kob, T. & Kim, H. (2017). Attention profiles in childhood absence epilepsy compared with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain & Development.*
 - Liao, W., Zhang, Z., Mantini, D., Xu, Q., Han, G.J., Wang, J., Wang, Z., Chen, G., Tian, L., Jiao, Q., Lu, G. (2014). Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures. *Brain Struct Funct* 219, 2001–2015.
<https://doi.org/10.1007/s00429-013-0619-2>.
 - Li, Q., Cao, W., Liao, X., Chen, Z., Yang, T., Gong, Q., Zhou, D., Luo, C. & Yao, D. (2015). Altered resting state functional network connectivity in children absence epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 354, 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.04.054>.
 - Li, Q., Chen, Y., Wei, Y. et al. (2017). Functional network connectivity patterns between idiopathic generalized epilepsy with myoclonic and absence seizures. *Front Comput Neurosci*; 11: 38.
 - Livingston, S., Torres, I., Pauli, L.L. & Rider, R.V. (1965). Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA*;194:227–232.
 - Loiseau, P. (1985). Childhood absence epilepsy. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* (Roger J, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds.) London: John Libbey Eurotext,:106–120.
 - Loiseau, P., Duche, B., Pedespan, J.M. (1995). Absence epilepsies. *Epilepsia*;36:1182–1186.
 - Loiseau, P., Pestre, M., Dartigues, J.F., Commenges, D., Barberger-Gateau, C., Cohadon, S. (1983). Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: Typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Annals of neurology*;13:642–648.
 - Loring, D.W.M.K. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology.* 62:872–7.

- Luo, C., Yang, T., Tu, S., Deng, J., Liu, D., Li, Q., Dong, L., Goldberg, I., Gong, Q., Zhang, D., An, D., Zhou, D., Yao, D. (2014). Altered intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 339, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.016>.
- Malow, B.A. (2007). The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia*;48(Suppl. 9):36–8.
- Marzocchi, C. (2013). Default Mode Network (DMN) – Connettività funzionale intrinseca. State of Mind. <https://www.stateofmind.it/2013/10/default-mode-network/>
- Marzocchi, G.M., Re, A.M. & Cornoldi, C. (2010). Bia- Batteria Italiana Per L'adhd. Batteria Per La Valutazione Dei Bambini Con Deficit Di Attenzione/Iperattività. Erickson.
- Masur, D., Shinnar, S., Cnaan, A., Shinnar, R. C., Clark, P., Wang, J., ... Glauser, T. A. (2013). Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 81(18), 1572–1580.
- Mataro, M., Garcia-Sanchez, C. & Junque, C. (1997). Magnetic Resonance Imaging Measurement Of The Caudate Nucleus In Adolescent With Attention Deficit Hyperactivity Disorder And Its Relationship With Neuropsychological And Behavioral Measures. *Arch. Neurol*, 54(8), 963-968.
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., et al. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*; 370:1560–1567.
- McLoughlin, G., Ronald, A., Kuntsi, J., Asherson, P. & Plomin, R. (2007). Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 35(6):999– 1008.

- Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F. & Coenen, A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.* 62, 371–376.
- Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F., Coenen, A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*;62(3):371–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.3.371>.
- Middleton, F.A. & Strick, P.L. (1994). Anatomic Evidence For Cerebellar And Basal Ganglia Involvement In Higher Cognitive Function. *Science*, 266 (5184),458-461.
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2012). The diet factor in attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 129, 330–337. doi: 10.1542/peds.2011-2199.
- Mitchell, W., Zhou, Y., Chavez, J. & Guzman, B. (1992). Reaction time, attention, and impulsivity in epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 8, 19–24.
- Mitchell, W., Zhou, Y., Chavez, J. & Guzman, B. (1992). Reaction time, attention, and impulsivity in epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 8, 19–24.
- Mitrofanis, J. (2005). Some certainty for the "zone of uncertainty"? Exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience* 130, 1–15.
- Nabbout, R., Mazzuca, M., Hubert, P., Peudennier, S., Allaire, C., Flurin, V., & . . .Dulac, O. (2010). Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*, 50, 2033-2037.
- Nakao, T., Radua, J., Rubia, K., & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: Voxel-based metaanalysis exploring the effects of age and stimulant medication. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1154–1163.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline 87). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87>.

- Navalesi, E. (2016). Disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (ADHD) nell'adulto e alterazione della regolazione emotiva. Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica. Università di Pisa.
- Newcorn, J.H., Halperin, J.M., Jensen, P.S. & Abikoff, H.B. (2001). Arnold LE, Cantwell DP, et al. Symptom profiles in children with ADHD: effects of comorbidity and gender. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 40(2):137–146.
- Oller-Daurella, L., Sanchez, M. (1981). Evolucion de las ausencias tipicas. *Rev Neurol (Barcelona)*;9:81–102.
- Orgill, A.A., Astbury, J., Bajuk, B. & Yu. V. (1982). Early Development Of Infants 1000 G Or Less At Birth. *Arch Dis Child*, 57 (11) 823-827.
- Ounsted, C. (1955). The hyperkinetic syndrome in epileptic children. *Lancet*;269:303–11.
- Paladin, F. (2023). Crisi con assenza: l'epilessia lieve nel bambino. *Topdoctors Italia*. <https://www.topdoctors.it/articoli-medici/crisi-con-assenza-l-epilessia-lieve-nel-bambino#>.
- Paloyelis, Y., Rijdsdijk, F., Wood, A.C., Asherson, P. & Kuntsi, J. (2010). The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: the role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 38(8):1083–1095.
- Parisi, P., Moavero, R., Verrotti, A. & Curatolo, P. (2010). Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain & Development* 32.10–16.
- Pedersen, C. B. (2011). The Danish Civil Registration System. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39(7 Suppl), 22–25.
- Penzo, A., & Scalini, L. (2017). Attenzione e disturbi. *Attenzione divisa*. <https://psiclopedia.it/index.php/attenzione-e-disturbi/244-attenzione-divisa>.
- Pineda, E., Jentsch, J.D., Shin, D., Griesbach, G., Sankar, R. & Mazarati, A. (2014). Behavioral impairments in rats with chronic epilepsy suggest comorbidity between epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav*. 31, 267–275.

- Pliszka, S.R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1385–90.
- Polanczyk, G., de Lima, M.S., Horta, B.L., Biederman, J. & Rohde, L.A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*; 164: 942–8.
- Posner, M., Petersen, S., Fox, P. & Raichle, M. (1988). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 240, 1627–1631.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). *Epilepsia*; 30:389–399.
- Pavone, P., Bianchini, R., Trifiletti, R. R., Incorpora, G., Pavone, A., & Parano, E. (2001). Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*, 56(8), 1047-1051. DOI 10.1212/WNL.56.8.1047.
- Qiu, W., Yu, C., Gao, Y., Miao, A., Tang, L., Huang, S. (2017). Disrupted topological organization of structural brain networks in childhood absence epilepsy. *Sci. Rep.* 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10,778-0>.
- Reich, W. (2000). Diagnostic Interview For Children And Adolescents (Dica) *J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry*,39(1), 14-15.
- Reutens, D.C. & Berkovic, S.F. (1995). Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: Are the syndromes clinically distinct? *Neurology*;45:1469–1476.
- Rappucci, M. (2014). Il bambino con ADHD: quando la vivacità è patologia.
- <https://www.studocu.com/it/document/universita-degli-studi-suor-orsola-benincasa/psicologia-dei-processi-cognitivi/tesi-da-mettere-sul-cd/6289861>
- Reddy, D. S. (2013). Current pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs Today* 49, 647–665. doi: 10.1358/dot.2013.49.10.2008996.

- Reynolds, C. K. R. (1985). Behavior Assessment System for Children (BASC) (1st ed.). San Antonio: Pearson.
- Retz, W., Stieglitz, R.D., Corbisiero, S., Retz-Junginger, P. & Rosler, M. (2012). Emotional dysregulation in adult ADHD: what is the empirical evidence? *Expert Rev Neurother*; 12: 1241–51.
- Rosa Angela, F. (2001). L'attenzione. Fisiologia, patologie e interventi riabilitativi. FrancoAngeli, Milano, 2002.
https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=q5C2VWO_-8YC&oi=fnd&pg=PA7&dq=l%27attenzione:+fisiologia,+patologie+e+interventi+riabilitativi++&ots=hdkzcLO-Km&sig=nITshhX9ggu0Ao0X_AAz3WJxanI&redir_esc=y#v=onepage&q=l'attenzione%3A%20fisiologia%2C%20patologie%20e%20interventi%20riabilitativi&f=false
- Ross, G., Lipper, E.G. & Auld, P.A. (1985). Consistency And Change In The Development Of Premature Infants Weighing Less Than 1501 Grams At Birth. *Pediatrics*, 76 (6), 885-891.
- Rubini, V., & Padovani, F. (Eds.). (1986). Scala di Intelligenza Wechsler per bambini riveduta [Italian version and standards]. Firenze: O.S. and American Psychological Corporation.
- Rosenow, F. et al. (1998). Staring spells in children: descriptive features distinguishing epileptic and nonepileptic events. *J Pediatr*;133:660–3.
- Rudolf, G. (2015). Epilessia con Assenze dell'Infanzia. Orphanet.
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=64280
- Raichle, M. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Reviews of Neuroscience*, 38:433–47. 10.1146/annurev-neuro-071013-014030
- Sauer, H. (1924). Über gehäufte kleine anfälle by kindern (pyknolepsie). *MschrPsychiatr Neurol* 1916; 40: 276-300. Apud Adie.
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S.,

- Zhang, Y.H. & Zuberi, S.M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
- Schachar, E.T. (1996). Parent Interview For Child Symptoms (Pics).
 - Schab, D.W. & Trinh, N.H. (2004). Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr*; 25:423–434.
 - Schachar, E.T. (1996). Parent Interview For Child Symptoms (Pics).
 - Seixas, M., Weiss, M. & Müller, U. (2012). Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Psychopharmacol.* 26, 753–765. doi: 10.1177/0269881111412095.
 - Seidenberg, M., Beck, N., Geisser, M., O'Leary, D.S., Giordani, B., Berent, S. et al. (1988). Neuropsychological correlates of academic achievement of children with epilepsy. *J Epilepsy*;1:23–9.
 - Sharma, A. & Couture, J. (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann. Pharmacother.* 48, 209–225. doi: 10.1177/1060028013510699.
 - Shinnar, S., Berg, A.T., Moshe, S.L., Kang, H., O'Dell, C., Alemany, M., Goldensohn, E.S. & Hauser, W.A. (1994). Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. *Ann Neurol*;35:534–545.
 - Shaw, M., Hodgkins, P., Caci, H., Young, S., Kahle, J., Woods, A.G. & Arnold, L.E. (2012). A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Medicine*, 10:99. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/99>.
 - Shaw, P. (2008). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Is Characterized By A Delay In Cortical Maturation. *Current Issues*, 104, 19649-19654.

- Sherman, E.M., Slick, D.J., Connolly, M.B. & Eyrl, K.L. (2007). ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 48(6):1083–91.
- Snyder, S. H. (2011). What dopamine does in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 18869–18871. doi: 10.1073/pnas.1114346108.
- Smith, G.A., McKauge, L., Dubetz, D., Tyrer, J.H., Eadie, M.J. (1979). Factors influencing plasma concentrations of ethosuximide. *Clin Pharmacokinet.* 4:38–52.
- Sonuga-Barke, E.J.S., Becker, S.P., Bolte, S., Castellanos, F. X., Franke, B., Newcorn, J.H., Nigg, J.T., Rohde, L.A. & Simonoff, E. (2023). Annual Research Review: Perspectives on progress in ADHD science – from characterization to cause. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 64:4, pp 506–532. doi:10.1111/jcpp.13696.
- Sonuga-Barke, E.J., Brandeis, D., Cortese, S., et al. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*; 170: 275–89.
- Sridharan, D., Levitin, D. & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 12569–12574.
- Tarver, J., Daley, D. & Sayal, K. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* 40, 762–774. doi: 10.1111/cch.12139.
- Tenney, J.R., & Glauser, T.A. (2013). The Current State of Absence Epilepsy: Can We Have Your Attention? *Epilepsy Currents*. Vol. 13, No. 3, pp. 135–140.
- Thio, L.L. (2013). Childhood absence epilepsy: Poor attention is more than seizures. *Neurology*. 81:e138-e139. DOI 10.1212/01.wnl.0000436060.67147.25.
- Thieux, M., Duca, M., Putois, B., Herbillon, V., Cottone, C., Parmeggiani, A., Arzimanoglou, A., Bellescize, J. & Franco, P. (2022). Sleep disorders and ADHD symptoms

- in children and adolescents with typical absence seizures: An observational study. *Epilepsy & Behavior* 128. 108513.
- Tobaiqy, M., Stewart, D., Helms, P. J., Williams, J., Crum, J., Steer, C., et al. (2011). Parental reporting of adverse drug reactions associated with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in children attending specialist paediatric clinics in the UK. *Drug Saf.* 34, 211–219. doi: 10.2165/11586050-000000000-00000.
 - Todd, R.D., Rasmussen, E.R., Neuman, R.J., Reich, W., Hudziak, J.J., Bucholz, K.K., et al. (2001). Familiality and heritability of subtypes of attention deficit hyperactivity disorder in a population sample of adolescent female twins. *American Journal of Psychiatry.* 158(11):1891–1898.
 - Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Shahar, E., Kramer, U. (2006). Outcome of children with juvenile absence epilepsy. *J Child Neurol*;21:766–768.
 - Torres, A.R, Whitney, J. & Gonzalez-Heydrich, J. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav*;12:217–33.
 - Trimble, M.R. & Cull, C. (1988). Children of school age: the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia*;29(Suppl. 3):S15–9.
 - Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Assumpcao, J.R.F., Rzezak, P., Fuentes, D., Fiore, L., et al. (2004). Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav*;5:988–94.
 - Unterberger, I., Trinka, E., Kaplan, P.W., Walser, G., Luef, G. & Bauer, G. (2018). Generalized nonmotor (absence) seizures—what do absence, generalized, and nonmotor mean? *Epilepsia*;59(3):523–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13996>.
 - Unsworth, M.K. (2017). Robison. A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control, *Psychon. Bull. Rev.* 24 . 1282–1311. doi:10.3758/s13423-016-1220-5.

- Valseschini, S., & Del Ton, F. (Eds.). (1973). *Le Matrici Progressive di Raven* [Italian version and standards]. Firenze: O.S.
- Van Zomeren, A.H. & Brouwer, W.H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.
- Vega, C., Vestal, M., DeSalvo, M., Berman, R., Chung, M., Blumenfeld, H. & Spann, M. (2010). Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav.* 19, 82–85.
- Vezzani, A., Fujinami, R.S., White, H.S. et al. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol*;131:211–234.
- Verrotti, A., Matricardi, S., Rinaldi, V.E., Prezioso, G. & Coppola, G. (2015). Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences* 359, 59–66.
- Wang, X., Jiao, D., Zhang, X., Lin, X. (2017). Altered degree centrality in childhood absence epilepsy: A resting-state fMRI study. *J. Neurol. Sci.* 373, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.054>.
- Walitza, S., Romanos, M., Greenhill, L.L. & Banaschewski, T. (2014). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. In: Gerlach M, Warnke A, Greenhill LL, eds. *Psychiatric Drugs in Children and Adolescents*. Wien: Springer; 2014:369–381.
- Walitza, S., Gerlach, M., Romanos, M. & Renner, T. (2016). Psychostimulanzien und andere Arzneistoffe, die zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) angewendet werden. In: Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S, Warnke A, Wewetzer C, eds. *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter: Grundlagen und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;289–331.
- Wheless, J.W., Clarke, D.F., Arzimanoglou, A., Carpenter, D. (2007). Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord* 2007;9:353–41.

- Wheless, J.W., Clarke, D.F., Carpenter, D. (2005). Treatment of pediatric epilepsy: Expert opinion, 2005. *J Child Neurol*;20:S1–56,S59–60.
- Wilfong, A. (2017). Treatment of seizures in children (beyond the basics). Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/seizuresin-children-beyond-the-basics>.
- Willcutt, Pennington, B., Olson, R.K. & DeFries, J.C. (2007). Understanding comorbidity: a twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 144B(6):709–714.
- Williams, J., Sharp, G.B., DelosReyes, E., Bates, S., Phillips, T., Lange, B., Griebel M.L., Edwards, M. & Simpson, P. (2002). Symptom differences in children with absence seizures versus inattention. *Epilepsy & Behavior* 3. 245–248.
- Williams, J., Lange, B., Phillips, T., Sharp, G., DelosReyes, E., Bates, S., Griebel, M. & Simpson, P. (2002). The course of inattentive and hyperactive–impulsive symptoms in children with new onset seizures. *Epilepsy Behav.* 3, 517–521.
- Wirrell, E. C., Camfield, C. S., Camfield, P. R., Dooley, J. M., Gordon, K. E., & Smith, B. (1997). Long-term Psychosocial Outcome in Typical Absence Epilepsy: Sometimes a Wolf in Sheep's Clothing. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 151(2), 152-158.
- Wolf, P. & Inoue, Y. (1984). Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. *J Neurol*; 231:225–229.
- Wolosin, S.M., Richardson, M.E., Hennessey, J.G., Denckla, M.B. & Mostofsky, S.H. (2009). Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*;30:175–84.
- Wolraich, M. L., Hagan, J. F. J., Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., et al. (2019). Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 144:e20192528. doi: 10.1542/peds.2019-2528.

- Wood, A.C., Rijdsdijk, F., Asherson, P. & Kuntsi, J. (2009). Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics*. 39(5): 447–460.
- World Health Organization. (2004). ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Vol., 2. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2019). ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- Yoong, M. (2015). Quantifying the deficit-imaging neurobehavioural impairment in childhood epilepsy. *Quant. Imaging Med. Surg.* 5, 225–237.
- Young, S. & Gudjonsson, G.H. (2007). Growing out of ADHD: the relationship between functioning and symptoms. *J Atten Dis*, 12:162-169.
- Yoshinaga, H., Ohtsuka, Y., Tamai, K., Tamura, I., Ito, M., Ohmori, I., Oka, E. (2004). EEG in childhood absence epilepsy. *Seizure*;13:296–302.
- Zhou, Y., Chavez, J., Liu, X., Guo, J., Huang, Y., Guo, C., Ding, X., & Li, Y. (2020). Altered Intrinsic Functional Connectivity of the Primary Visual Cortex in Youth Absence Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 11, 203.