

*Ai miei genitori, sostenitori instancabili di ogni mia idea.  
Alla me bambina, la cui curiosità è stata il motore che mi ha  
portata fino a qui e ancora oggi mi guida.*



# INDICE

## Abstract

<b>Introduzione</b> .....	1
---------------------------	---

## **Capitolo 1: Le Epilessie**

1.1 Definizione .....	2
1.2 Eziologia .....	3
1.3 Tipi di crisi epilettiche .....	4
1.3.1 Crisi focali .....	4
1.3.2 Crisi generalizzate .....	4
1.3.3 Crisi sconosciute .....	4
1.4 Tipi di epilessie .....	5
1.4.1 Epilessia focale .....	5
1.4.2 Epilessia generalizzata .....	5
1.4.3 Epilessia combinata .....	5
1.4.4 Epilessia sconosciuta .....	5
1.5 Sindromi epilettiche .....	6
1.5.1 Sindromi da Epilessia Generalizzata Idiopatica .....	6

## **Capitolo 2: Le Funzioni Esecutive**

2.1 Definizione .....	8
2.2 Attenzione .....	10
2.3 Inibizione .....	11
2.4 Memoria e Working Memory .....	12
2.5 Flessibilità cognitiva .....	14
2.6 FE di ordine superiore .....	15
2.7 Immaturità di sviluppo e disturbi delle Funzioni Esecutive .....	16

## **Capitolo 3: Epilessia e disturbi delle Funzioni Esecutive: comorbidità**

3.1 Comorbidità neurocomportamentali dell'Epilessia Infantile .....	18
3.1.1 Comorbidità psichiatriche .....	18
3.1.2 Comorbidità cognitive .....	18

3.1.3 Comorbidità sociali .....	19
3.1.4 Associazione tra sindromi epilettiche e comorbidità .....	19
3.1.5 Impatto di sviluppo cerebrale alterato ed esordio precoce sulle comorbidità ..	20
3.2 Disturbi delle FE nell'Epilessia Infantile .....	21
3.3 Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) ed Epilessia Infantile .....	23

#### **Capitolo 4: Sperimentazione**

4.1 Obiettivo .....	26
4.2 Materiali e metodi .....	26
4.2.1 Valutazione delle FE .....	27
4.2.2 Valutazione effetti collaterali riferiti dei farmaci .....	30
4.3 Risultati .....	31
4.4 Discussione dei risultati .....	43
4.5 Conclusioni .....	45
<b>Bibliografia e Sitografia .....</b>	<b>46</b>

#### **Allegati**

#### **Ringraziamenti**

## **Abstract**

Questo studio ha l'obiettivo di indagare le Funzioni Esecutive in un campione di bambini con diagnosi di Epilessia da Assenza Infantile (CAE), per poter valutare la presenza e l'entità delle difficoltà delle Funzioni Esecutive in bambini con diagnosi di Epilessia. Il campione si compone di 6 bambini (3 maschi e 3 femmine) tra gli 8 e i 12 anni, 5 dei quali sono in trattamento con farmaci antiepilettici; nessuno dei bambini presenti nel campione ha diagnosi di ADHD secondo i criteri del DSM-V-TR. Lo studio è stato eseguito tramite somministrazione della batteria di test "BIA - Batteria Italiana per l'ADHD" e per mezzo di un questionario quantitativo degli eventuali effetti collaterali dei farmaci antiepilettici in uso.

I risultati della batteria somministrata al campione di studio evidenziano una prestazione complessiva al di sotto della media, collocandosi generalmente a ridosso del 30° percentile (limite inferiore di norma), con picchi negativi delle prestazioni nei tempi d'esecuzione, nell'attenzione visiva sostenuta e nella memoria. Le valutazioni emerse dai questionari sugli effetti collaterali dei farmaci, inoltre, suggeriscono un lieve impatto negativo dei farmaci antiepilettici sulle funzioni cognitive e comportamentali.

Alla luce della sperimentazione condotta, i dati ricavati si possono considerare complessivamente a sostegno della tesi secondo la quale una diagnosi di epilessia (e nello specifico di Epilessia da Assenza Infantile) potrebbe compromettere e limitare le Funzioni Esecutive dell'individuo; tuttavia, l'entità numerica ridotta del campione preso in considerazione non rende possibile chiarire con sicurezza l'impatto della patologia sulle singole FE. Si prende atto della necessità e dell'importanza di indagini più strutturate e con campioni più ampi che indaghino gli effetti dell'Epilessia Infantile sullo sviluppo dei vari domini delle Funzioni Esecutive; così come di studi che approfondiscano i possibili effetti negativi dei farmaci antiepilettici sulle Funzioni Esecutive e sulle altre competenze cognitive e comportamentali, effetti negativi che i risultati di questo studio lasciano supporre come lievi ma presenti.

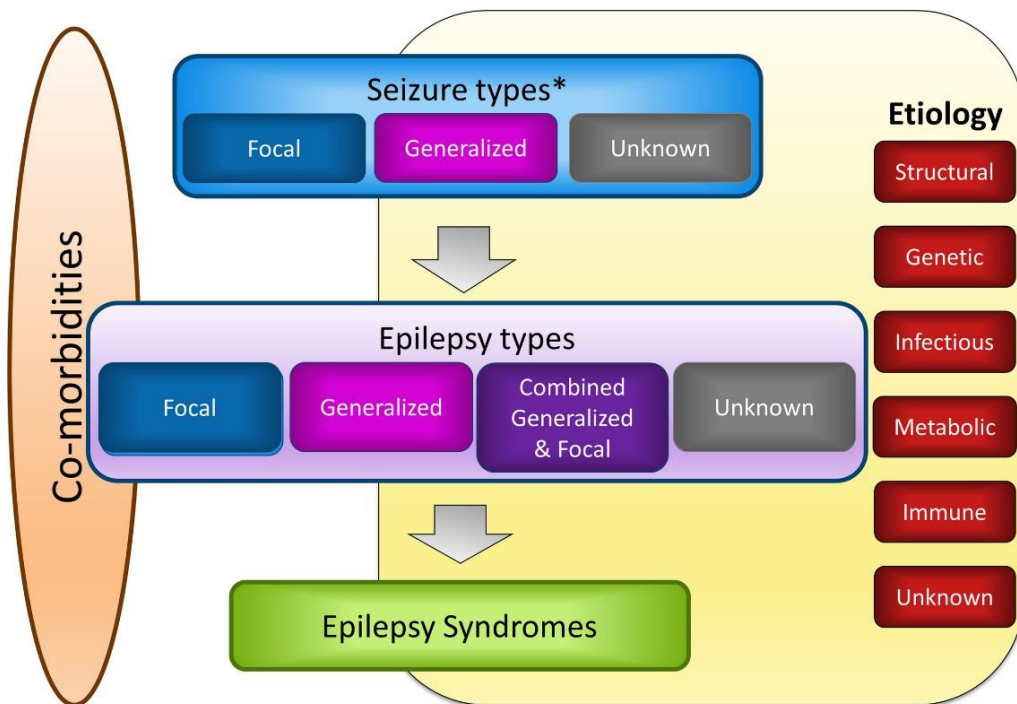
## **Introduzione**

Il seguente lavoro di ricerca nasce dall'interesse verso la correlazione fra Epilessia Infantile e Disturbi delle Funzioni Esecutive maturato durante il mio tirocinio curricolare presso l'ospedale civile "Femme-Mère-Enfant" di Lione, presso il "Dipartimento di Epilettologia Clinica, Disturbi del sonno e Neurologia Funzionale del bambino", dove ho potuto seguire da vicino le valutazioni neuropsicologiche dei pazienti e lo sviluppo di tecnologie all'avanguardia per lo studio dell'attività cerebrale durante l'attivazione dei domini esecutivi. L'epilessia è una patologia che, nei 2/3 dei casi, si manifesta prima della pubertà (Ospedale Bambin Gesù, 2019). Nello specifico, l'infanzia è l'età tipica di insorgenza dell'Epilessia da Assenza Infantile (CAE), una sindrome epilettica appartenente alle Sindromi da Epilessia Generalizzata Idiopatica (IGE) (Specchio et al., 2022); a seguito dell'insorgere della malattia, durante lo sviluppo possono manifestarsi disturbi dell'apprendimento e delle Funzioni Esecutive, una su tutte l'ADHD (Scheffer et al., 2017). Le Funzioni Esecutive sono un insieme di processi mentali top-down necessari alla persona per concentrarsi e prestare attenzione in quelle situazioni in cui l'istinto, l'intuizione o gli automatismi risulterebbero risposte insufficienti o non possibili (Diamonds, 2012), per cui sono capacità fondamentali per il corretto sviluppo cognitivo, comportamentale e sociale del bambino. Alla luce di questi fatti, mi sono posta l'obiettivo di indagare se ed eventualmente come una diagnosi di Epilessia Infantile possa influenzare lo sviluppo e la maturazione delle Funzioni Esecutive di un bambino. All'interno del primo capitolo sarà sinteticamente descritta la classificazione delle Epilessie messa a punto dall'ILAE nel 2017, con particolare attenzione alle sindromi IGE e alla sindrome epilettica al centro di questo studio, l'Epilessia da Assenza Infantile (CAE). Il secondo capitolo sarà un excursus delle informazioni ad oggi a disposizione sulle Funzioni Esecutive: la loro origine, le definizioni e le classificazioni proposte nel tempo, le caratteristiche di ogni dominio e la loro funzione nello sviluppo. Il terzo capitolo si pone l'obiettivo di analizzare l'ampia gamma di comorbidità dell'epilessia, ponendo l'attenzione sulle informazioni disponibili in letteratura sulla comorbidità Epilessia-Disturbi delle Funzioni Esecutive. Infine, il quarto capitolo presenterà un'analisi dei dati raccolti grazie alla somministrazione del test BIA (Batteria Italiana per l'ADHD) su un campione di soggetti con diagnosi di CAE, al fine di verificare eventuali difficoltà nei domini esecutivi e poterne calcolare l'entità.

# Capitolo 1: Le Epilessie

## 1.1 Definizione

Con il termine “Epilessia” ci si riferisce ad un disturbo del cervello caratterizzato da una predisposizione duratura a generare una crisi epilettica, che a sua volta è definita come un’insorgenza transitoria di segni e/o sintomi dovuti ad un’attività neuronale anormale, eccessiva o sincrona del cervello (R. S. Fisher et al., 2005). La classificazione delle epilessie presentata dalla Lega Internazionale contro l’Epilessia (ILAE) nel 2017 prevede 3 livelli di classificazione: tipi di crisi epilettiche, tipi di epilessie e tipi di sindromi epilettiche (I. E. Scheffer et al., 2017). Questa suddivisione offre una maggiore adattabilità alla classificazione e facilita la diagnosi in situazioni cliniche e disponibilità di risorse disparate. Ogni livello di classificazione include l’eziologia (divisa in 6 sottogruppi distinti a seconda delle potenziali implicazioni terapeutiche) al fine di incoraggiare la sua considerazione ad ogni passaggio diagnostico, con implicazioni significative per il trattamento. In base al quadro clinico, alle risorse e ai criteri di classificazione, il processo diagnostico può non riuscire a progredire fino al terzo livello (sindromi), ma fermarsi al primo o secondo livello di classificazione.



**Figura 1:** Struttura della classificazione delle Epilessie (ILAE, 2017). \*Indica l’esordio della crisi

## 1.2 Eziologia

A seguito dell'ultima revisione dell'ILAE riguardante la classificazione delle epilessie svolta nel 2017 (I. E. Scheffer et al.), le possibili eziologie di un'epilessia sono state classificate come:

- 1) Eziologia strutturale: questa eziologia si riferisce alla presenza di anomalie morfologiche osservabili tramite neuroimmagini, e concordi con uno studio elettroclinico nel sostenere che le anomalie riscontrate siano probabile causa delle crisi. Questa eziologia comprende cause acquisite (ictus, traumi, infezioni) o genetiche (malformazioni).
- 2) Eziologia genetica: tale eziologia si ha quando l'epilessia è un risultato diretto di un difetto genetico (noto o presunto) in cui l'epilessia è il sintomo principale del disturbo. Il coinvolgimento della componente genetica può essere accertato tramite specifici studi di genetica molecolare o grazie a studi familiari; la natura genetica della malattia non esclude la possibilità che fattori ambientali abbiano contribuito all'espressione della malattia.
- 3) Eziologia infettiva: si può parlare di eziologia infettiva quando le crisi risultano essere sintomo principale di un disturbo derivato direttamente da un'infezione nota. Le crisi si verificano in condizioni di infezione acuta (come meningite o encefalite), ma un'eziologia infettiva può anche riferirsi allo sviluppo di un'epilessia a seguito di un'infezione (come nelle crisi che seguono la fase acuta di un'encefalite virale). Tale eziologia comporta indicazioni specifiche di trattamento.
- 4) Eziologia metabolica: si manifesta quando le crisi sono un sintomo principale e direttamente conseguente ad un disturbo metabolico noto o presunto. Si utilizza questa eziologia anche per condizioni di origine genetica, in quanto esiste un disturbo separato che si frappone fra il difetto genetico e l'epilessia (la quale, quindi, non è conseguenza principale e diretta del difetto genetico).
- 5) Eziologia autoimmune: le crisi con questa eziologia scaturiscono direttamente da un disturbo immunitario, di cui sono il sintomo principale. Questa eziologia può essere presa in considerazione quando si denota un'inflammatione del SNC autoimmune-mediata.



- 6) Eziologia sconosciuta: si tratta di una nomenclatura neutrale e temporanea da rivolgere a quei quadri epilettici in cui la causa sottostante non è ancora stata individuata per mancanza di mezzi diagnostici.

### **1.3 Tipi di Crisi Epilettiche**

Il primo livello di classificazione riguarda il tipo di Crisi, che vengono suddivise in crisi Focali, Generalizzate e ad Esordio Sconosciuto.

#### **1.3.1 Crisi Focali**

Si identificano come Crisi Focali quelle crisi che originano all'interno di reti limitate ad un emisfero cerebrale, con distribuzione più o meno ampia (A. T. Berg et al., 2010). In queste crisi, le convulsioni focali possono esordire dalle strutture sottocorticali, e per ogni tipo di crisi l'esordio è coerente da una crisi all'altra e ha modelli di propagazione preferenziali, i quali possono coinvolgere l'emisfero controlaterale.

#### **1.3.2 Crisi Generalizzate**

Si definisce Crisi Generalizzata una crisi che origina all'interno di network distribuiti bilateralmente, i quali vengono rapidamente coinvolti (A. T. Berg et al., 2010). Le reti in questione possono includere strutture corticali o sottocorticali, ma non necessariamente includono tutta la corteccia. Singolarmente, le crisi possono apparire localizzate, ma con localizzazione e lateralizzazione incoerenti fra una crisi e l'altra. Inoltre, le convulsioni generalizzate possono essere asimmetriche.

#### **1.3.3 Crisi Sconosciute**

Il concetto di Crisi ad esordio Sconosciuto è utile nella clinica per descrivere una situazione in cui si apprendono crisi tonico-cloniche ma l'esordio rimane inosservato (R. S. Fisher et al., 2017); rappresenta perciò una classificazione provvisoria, possibile in assenza di informazioni certe circa l'esordio della crisi. In situazioni in cui la natura della crisi o una carenza di informazioni rendano impossibile classificare una crisi, questa verrà definita come "Crisi Non Classificata".

## **1.4 Tipi di Epilessie**

Il tipo di Epilessia è il secondo livello diagnostico, e distingue fra Epilessie Generalizzate, Epilessie Focali, Epilessie Combinata ed Epilessie di tipo Sconosciuto. Spesso le epilessie comprendono più tipi di crisi diverse.

### **1.4.1 Epilessia Focale**

Si considerano epilessie focali quelle epilessie che comprendono crisi focali, multifocali o emisferiche. L'EEG intercritico di un'epilessia focale mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali, e il risultato delle EEG va a supportare la diagnosi che si basa su criteri clinici. Nelle crisi focali può essere presente o meno la compromissione del contatto, inoltre le crisi possono essere motorie o non motorie e possono evolversi in crisi tonico-cloniche bilaterali.

### **1.4.2 Epilessia Generalizzata**

Questa classificazione comprende casi in cui si manifestano crisi generalizzate. Nei pazienti con questa diagnosi, l'EEG mostra tipicamente delle anomalie di punta-onda generalizzate e delle scariche intercritiche, e le crisi possono essere di varie tipologie: crisi miocloniche, atoniche, toniche, tonico-cloniche e assenze. Appartengono a questo gruppo le Epilessie Generalizzate Idiopatiche (EGI), che comprendono 4 sindromi epilettiche: Epilessia con Assenze dell'Infanzia, Epilessia con Assenze Giovanili, Epilessia Mioclonica Giovanile ed Epilessia Generalizzata con sole Crisi Generalizzate Tonicocloniche.

### **1.4.3 Epilessia Combinata**

Nel caso in cui i pazienti manifestino sia crisi focali che generalizzate, caratteristiche cliniche e reperti EEG portano alla diagnosi di Epilessie Combinata Generalizzate e Focali. In questo caso, l'EEG intercritico può presentare anomalie epilettiformi sia focali che generalizzate, ma l'attività epilettiforme non è fondamentale per la diagnosi.

### **1.4.4 Epilessia Sconosciuta**

Rientrano nella diagnosi di "Epilessia di tipo Sconosciuto" quei pazienti in cui non si è in grado di definire se l'epilessia sia di tipo focale o generalizzata, a causa di una mancanza di informazioni, come in situazioni di EEG non disponibile o non informativo.

## 1.5 Sindromi Epilettiche

Una Sindrome Epilettica si delinea dall'associazione fra specifiche caratteristiche osservabili nei tipi di crisi, nei reperti delle EEG e nelle neuroimmagini. Le sindromi epilettiche possono presentare caratteristiche età-dipendenti, come l'età d'esordio e di eventuale remissione, e possono associarsi a comorbidità specifiche, quali la presenza di disturbi psichiatrici o disabilità intellettiva. L'identificazione di una sindrome permette di definire caratteristiche eziologiche, prognostiche e di trattamento per il paziente, seppure non ci sia una correlazione univoca fra diagnosi eziologica e sindrome epilettica. Molte sono le sindromi conosciute, ma ad oggi non esiste una classificazione ufficiale da parte dell'ILAE.

### 1.5.1 Sindromi da Epilessia Generalizzata Idiopatica

Secondo la classificazione ILAE del 2017, le Epilessie Generalizzate Idiopatiche (IGE) fanno parte delle Epilessie Generalizzate Genetiche (GGE), e si distinguono in 4 diverse sindromi: Epilessia da Assenza Infantile (CAE), Epilessia da Assenza Giovanile (JAE), Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) ed Epilessia con sole Crisi Tónico-Cloniche Generalizzate (GTCA) (Scheffer et al., 2017). Nonostante lo sviluppo di pazienti con diagnosi di IGE sia tipicamente normale, comorbidità comuni a queste sindromi sono disturbi dell'umore, ADHD e difficoltà dell'apprendimento (Hirsch et al., 2022). Le IGE sono state individuate come sottogruppo delle GGE in quanto sono le sindromi più comuni all'interno del gruppo, hanno generalmente una buona prognosi per il controllo delle crisi e non evolvono in un'encefalopatia epilettica. Inoltre, queste sindromi presentano EEG simili con una normale attività di fondo con scariche generalizzate e onde spike e/o polispikes a 2,5-6 Hz (attivabili con iperventilazione e stimolazione fotica) e una sovrapposizione clinica fra le sindromi CAE, JAE e JME (con l'età una sindrome IGE può evolvere in un'altra sindrome IGE).

Di seguito i criteri diagnostici per queste quattro sindromi IGE:

- Epilessia da Assenza Infantile (CAE): esordio tra i 2-13 anni (solitamente in fascia 4-10), presenta uno sviluppo tipicamente normale, ma possono presentarsi disturbi di apprendimento o ADHD. Le crisi principali sono crisi d'assenza e si presentano ogni giorno (anche più volte al giorno), con grave perdita di

consapevolezza e 3-20 s di durata; occasionalmente si possono manifestare crisi febbrili o convulsioni tonico-cloniche generalizzate (prima o durante periodi di assenze frequenti, o al momento dell'evoluzione verso altre IGE).

- Epilessia da Assenza Giovanile (JAE): esordisce in fascia 8-20 anni (solitamente tra i 9-13), ma in casi rari si può manifestare in età adulta. Lo sviluppo è tipicamente normale, possono presentarsi difficoltà di apprendimento o ADHD. Le crisi sono crisi d'assenza e si presentano meno di una volta al giorno e hanno durata tipica di 5-30 s, con compromissione della consapevolezza non completa; occasionalmente possono manifestarsi crisi febbrili, mentre le convulsioni tonico-cloniche generalizzate possono presentarsi comunemente prima e durante periodi di assenze frequenti.
- Epilessia Mioclonica Giovanile (JME): l'età di esordio è 8-40 anni (frequentemente in fascia 10-24), lo sviluppo è tipicamente normale, ma possono presentarsi disturbi dell'apprendimento o ADHD. Le crisi principali sono convulsioni miocloniche (principalmente al risveglio), con convulsioni tonico-cloniche generalizzate nel >90% dei casi, spesso precedute da spasmi mioclonici (mioclonico/tonico-clonico) al risveglio. Le crisi sono d'assenza nel 33% dei casi, con durata breve (3-8 s), frequenza inferiore alla giornaliera e compromissione variabile della consapevolezza. Nel 4-5% dei casi si possono verificare convulsioni febbrili. Privazione del sonno e stimolazione fotica sono trigger.
- Epilessia con sole Crisi Tónico-Cloniche Generalizzate (GTCA): esordiscono attorno ai 5-40 anni (solitamente in fascia 10-25), e comportano uno sviluppo tipicamente normale, ma con possibilità di disturbi dell'apprendimento o ADHD. La crisi epilettica principale è una convulsione tonico-clonica generalizzata, solitamente entro 2h dal risveglio; nel 15% dei casi possono verificarsi convulsioni febbrili, mentre non sono presenti assenze o convulsioni miocloniche. La privazione del sonno è un trigger.

## Capitolo 2: Le Funzioni Esecutive

### 2.1 Definizione

Il concetto di “Funzioni Esecutive” (FE) è complesso e si compone di molti elementi, motivi per i quali ad oggi non ne esiste una definizione univoca e universalmente accettata come completa, e il significato di questo termine resta vago (E. E. Smith e J. Jonides, 1999). Nel 2005, Burgess e Simons hanno descritto le Funzioni Esecutive come quelle abilità che permettono ad una persona di adattarsi a situazioni nuove, indicando che il termine “Funzioni Esecutive” sia un termine ombrello per tutte quelle funzioni che permettono alle persone di fare piani, organizzarsi e fare progetti a lungo termine, organizzare e controllare i processi mnemonici e formulare pensieri astratti e complessi. A. Diamond ha in seguito unito la definizione di Burgess e Simons a quella data da Espy nel 2004 e a quella data da Miller e Cohen nel 2001, definendo le Funzioni Esecutive come una famiglia di processi mentali top-down necessari alla persona per concentrarsi e prestare attenzione in quelle situazioni in cui l’istinto, l’intuizione o gli automatismi risulterebbero risposte insufficienti o non possibili (2012). Diversi studi hanno evidenziato che esistono delle FE considerate fondamentali (J. Lehto et al., 2003; A. Miyake et al., 2000): si tratta di Inibizione (ovvero il controllo inibitorio, che include l’autocontrollo e quindi l’inibizione dei comportamenti, e il controllo delle interferenze, dato da attenzione, in particolare quella selettiva, e inibizione cognitiva), Memoria di Lavoro (o Working Memory, abbreviata WM) e Flessibilità (definita anche Shifting). Su queste FE considerate basilari si sviluppano Funzioni Esecutive di ordine superiore (A. Collins e E. Koechlin, 2012; L. Lunt et al., 2012), quali problem solving, pianificazione e ragionamento. Secondo Diamond, inibizione e memoria di lavoro fungono da precursori cognitivi della flessibilità cognitiva, e questi tre elementi in maniera interattiva permettono lo sviluppo delle competenze di pianificazione e intelligenza fluida. (Marzocchi et al., 2024). L’inibizione interagisce inoltre con gli aspetti emotivi (le Funzioni Esecutive calde ipotizzate da Philip Zelazo) costruendo così il sistema di autoregolazione (Diamond, 2013; Kerr e Zelazo, 2004). Ne risulta che le FE sono un insieme di capacità fondamentali nella vita di un individuo, che favoriscono la salute fisica e mentale e assecondano lo sviluppo cognitivo, sociale e psicologico, permettendo il successo scolastico e in tutti gli aspetti della vita (Diamond, 2012; vedi **tabella 1**).

<b>Aspetti di vita</b>	<b>Impatto delle FE su questi aspetti di vita</b>	<b>Riferimenti</b>
Salute mentale	Le FE sono compromesse in molti disturbi mentali, fra i quali:	
	- Dipendenze	Baler e Volkow, 2006
	- Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)	Diamond, 2005; Lui e Tannock, 2007
	- Disturbi della condotta	Fairchild et al., 2009
	- Depressione	Taylor-Tavares et al., 2007
	- Disturbo Ossessivo-Compulsivo (OCD)	Penadès et al., 2007
	- Schizofrenia	Barch, 2005
Salute fisica	Delle FE scarse sono associate con obesità, sovralimentazione, abuso di sostanze e una scarsa aderenza al trattamento	Crescioni et al., 2011; Miller et al., 2011; Riggs et al., 2010
Qualità della vita	Persone con delle FE migliori godono di una migliore qualità di vita	Brown e Landgraf, 2010; Davis et al., 2010
Preparazione alla scuola	Le FE sono più importanti del QI o del livello di lettura e matematica in entrata nel rendere un bambino pronto all'ingresso a scuola	Blair e Razza, 2007; Morrison et al., 2010
Successo scolastico	Le FE sono prerequisiti alle competenze matematiche e di lettura durante tutto il percorso scolastico	Borella et al., 2010; Duncan et al., 2007; Gathercole et al., 2004
Successo lavorativo	Delle scarse FE portano ad una minore produttività e aumentano la difficoltà nel trovare e mantenere un lavoro	Bailey, 2007
Serenità coniugale	La convivenza con un partner con scarse FE può rivelarsi più complessa, in quanto il partner può risultare poco affidabile e/o più propenso ad agire impulsivamente	Eakin et al., 2004
Sicurezza pubblica	Scarse FE portano a problemi sociali quali crimini, violenza, comportamenti sconsiderati e sfoghi emotivi incontrollati	Broidy et al., 2003; Denson et al., 2011

**Tabella 1:** influenza delle Funzioni Esecutive sui vari aspetti della vita (Diamond, 2012)

## 2.2 Attenzione

Ci si può riferire allo stato di attenzione come ad uno stato di attivazione ottimale che consente di individuare le fonti di informazione e le linee di azione adeguate per ottimizzare la nostra interazione con l'ambiente, in maniera conforme agli stimoli o agli obiettivi e alle intenzioni interne (M. R. Rueda et al., 2021). Prestare attenzione a compiti importanti e obiettivi di valore per lunghi periodi di tempo è un prerequisito fondamentale per apprendere nuove competenze e raggiungere il successo nella vita. L'attenzione è un'abilità che emerge durante l'interazione di centinaia di migliaia di neuroni all'interno di reti e sistemi cerebrali; inoltre, esistono diversi tipi di attenzione meccanicamente distinte e che si verificano in diversi sistemi cerebrali che possono interagire in modo sincrono fra loro e con altri processi cerebrali: per questi motivi, distinguere l'attenzione dagli altri numerosi processi in atto nello stesso istante e capire come una persona presta attenzione è molto difficile (S. Grossberg, 2021). Inoltre, la definizione di Summerfield ed Egner (2009), che descrive l'attenzione come un meccanismo che "allevia il carico computazionale dando priorità all'elaborazione di quel sottoinsieme di informazioni [sensoriali] ritenute della massima rilevanza per gli obiettivi dell'organismo", evidenzia come essa si componga di elementi top-down (attenzione impiegata internamente) ma anche bottom-up (attenzione attratta esternamente da stimoli altamente salienti) (Frey et al., 2015). L'attenzione impiegata internamente è quell'attenzione che l'individuo è capace di direzionare su determinati stimoli escludendone degli altri: si parla in questo caso di attenzione selettiva o focalizzata, che è un tipo di attenzione endogena e attiva (quindi volontaria), guidata da un obiettivo e permessa da controllo attentivo e inibizione attentiva (Posner e Di Girolamo, 1998; Theeuwes, 2010). Un esempio è quando, ad una festa, si deve cercare di escludere tutte le voci tranne quella della persona con cui si sta conversando. L'attenzione selettiva e focalizzata condivide molte similitudini con la memoria di lavoro, tra i quali la base neurale, ed è stato dimostrato che miglioramenti nello sviluppo della memoria di lavoro possono supportare miglioramenti dello sviluppo anche dell'attenzione selettiva (Stedron et al., 2005). Si parla invece di attenzione attratta esternamente quando ci si riferisce ad un'attenzione esogena, quindi automatica e involontaria, che viene guidata dallo stimolo e dalle sue proprietà: si manifesta di fronte a stimoli salienti, come un movimento visivo o un rumore forte, che attirano

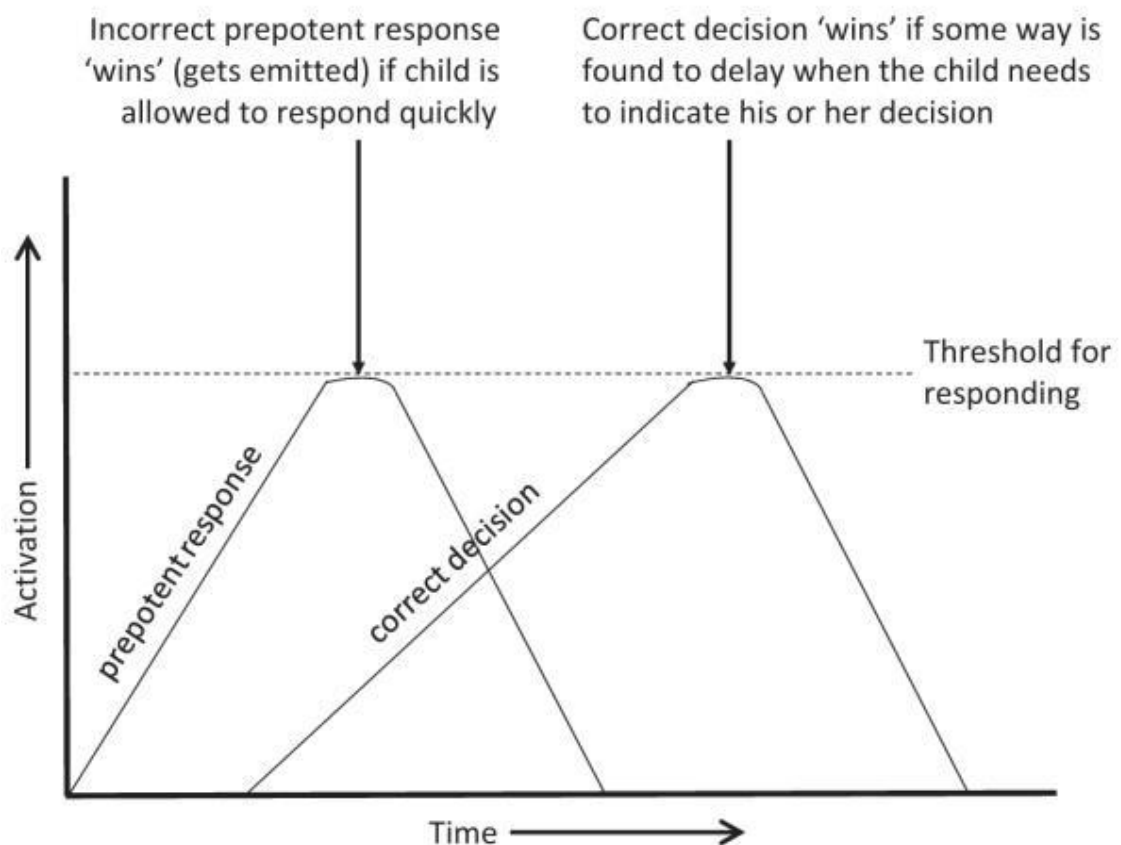
inevitabilmente l'attenzione dell'individuo (Posner e Di Girolamo, 1998; Theeuwes, 1991).

### **2.3 Inibizione**

L'inibizione, o controllo inibitorio, consiste nella capacità di un individuo di controllare la propria attenzione, il comportamento, i pensieri e le emozioni di modo da dare la risposta più appropriata e non cedere ad impulsi o risposte condizionate (Diamond, 2012). Esercitando controllo inibitorio sull'attenzione si è in grado di controllare le interferenze a livello percettivo e di esercitare l'attenzione in maniera selettiva, concentrandosi sullo stimolo di interesse e sorvolando sugli altri. Il controllo delle interferenze può essere rappresentato anche dall'inibizione cognitiva, cioè la soppressione di rappresentazioni mentali prepotenti: in questo caso l'inibizione viene esercitata sotto forma di resistenza a ricordi o pensieri estranei e indesiderati, e ne sono esempi l'oblio intenzionale (Anderson e Levy, 2009), la resistenza all'interferenza proattiva da parte di informazioni precedentemente acquisite (Postlee et al., 2004) e la resistenza all'interferenza retroattiva da parte di elementi appresi in seguito. L'inibizione cognitiva e la memoria di lavoro spesso si supportano a vicenda: tenendo a mente un obiettivo ci si concentra su cosa è rilevante e cosa è da inibire, di conseguenza concentrandosi sulle informazioni che si devono tenere a mente si ha più probabilità che il proprio comportamento sia guidato da tali informazioni e si diminuisce il rischio di cadere in un errore inibitorio (Diamond, 2012). Un altro campo d'azione dell'inibizione è l'autocontrollo, quindi il controllo del comportamento e delle emozioni di un individuo, che gli permette di resistere alle tentazioni e non agire impulsivamente. L'autocontrollo permette anche di avere la disciplina necessaria a mantenere la concentrazione su un compito nonostante le distrazioni o la tentazione di abbandonare per dedicarsi a compiti più piacevoli: ciò è possibile grazie al cosiddetto "*delay discounting*" (Louie e Glimcher, 2010; Rachlin et al., 1991), la capacità di ritardare la gratificazione rinunciando ad un piacere immediato al fine di ottenere una ricompensa maggiore in seguito (Mischel et al., 1989). Inoltre, l'autocontrollo entra in atto anche quando non ci sono desideri in competizione, ad esempio permettendo di non dire la prima cosa che si pensa o di non saltare a conclusioni affrettate prima di conoscere tutti i fatti. Quando l'inibizione viene meno, si possono commettere errori di impulsività, dati dall'incapacità di aspettare: soprattutto quando si tratta di bambini, aiutarli ad aspettare migliora le loro prestazioni (vedi figura 2). Per



spiegare questo fenomeno, Diamond et al. (2002) hanno ipotizzato che un maggior tempo è di aiuto ai bambini piccoli perché questi hanno bisogno di tempo per calcolare la risposta, mentre Simpson e Riggs (2007) ipotizzano che l'aumento di tempo aiuti perché questo consente alla risposta "prepotente", cioè quella che viene attivata automaticamente da uno stimolo, di correre verso la soglia di risposta e poi svanire, consentendo alla risposta corretta di competere con maggiore successo (questo passaggio, infatti, richiede uno sforzo mentale e un maggior tempo). I ricercatori si sono poi uniti per testare le loro ipotesi, e i risultati supportano chiaramente la teoria di dissipazione passiva di Simpson e Riggs (Simpson et al., 2012).



**Figura 2:** Modello di dissipazione passiva, che mostra come il ritardo permetta di migliorare le prestazioni in compiti inibitori (Simpson et al., 2012).

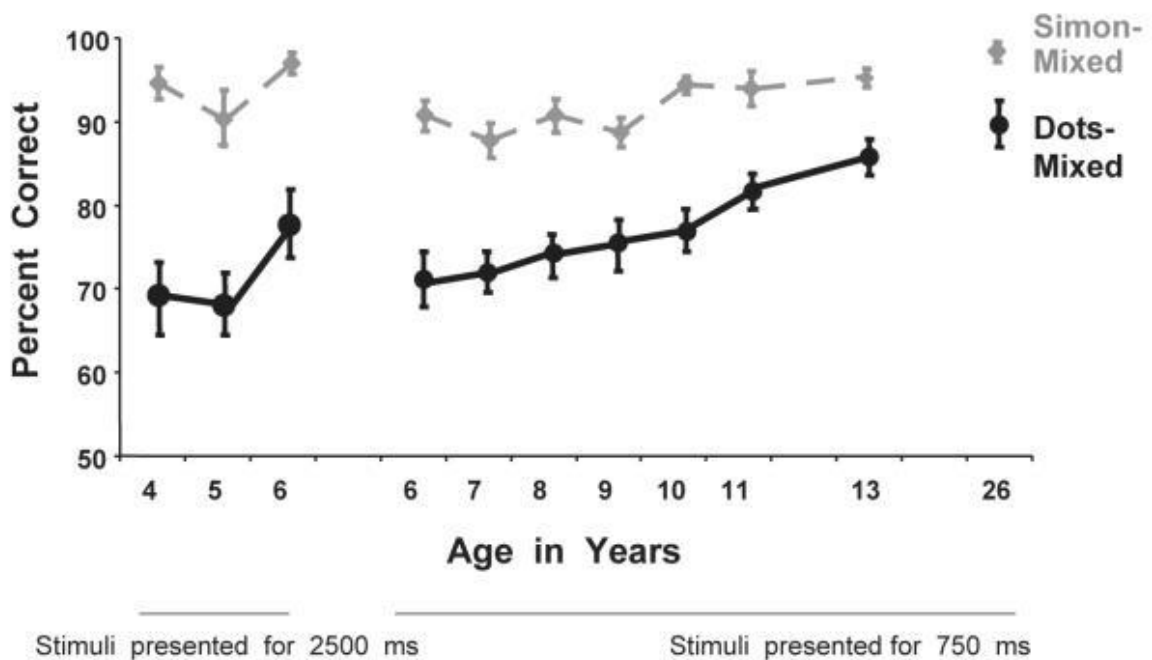
## 2.4 Memoria e Working Memory

La memoria è un processo mentale fondamentale che permette un cambiamento comportamentale causato da un'esperienza, e il processo di acquisizione di memoria è definito apprendimento. In base alla coscienza delle informazioni in memoria, si possono

distinguere una “memoria dichiarativa” (che comprende i ricordi a disposizione della coscienza di un individuo) e “memoria procedurale” (contenente tutte le informazioni non disponibili per la coscienza, come quelle che permettono di utilizzare un’abilità appresa in precedenza e migliorata attraverso la pratica), indipendenti fra loro (H. Okano et al., 2009). In letteratura sono state definite tre tipologie di memoria: memoria a lungo termine, memoria a breve termine e memoria di lavoro (o Working Memory, WM). Cowan (2009) le riassume così:

- Memoria a lungo termine: questa memoria è un vasto deposito di conoscenze che registra riccamente eventi e informazioni passate, con decadimento temporale scarso o nullo.
- Memoria a breve termine: si tratta della facoltà della mente umana di contenere temporaneamente una quantità limitata di informazioni in uno stato molto accessibile. Rispetto alla memoria a lungo termine, dimostra un decadimento temporale e dei limiti di capacità. Lo sviluppo di questo tipo di memoria avviene prima e più velocemente rispetto allo sviluppo della Working Memory (Diamond, 2012). Questa differenza di sviluppo è stata evidenziata dal confronto fra il cosiddetto “Simon task” (un esercizio ipotizzato per valutare il controllo inibitorio in cui si richiede al bambino di memorizzare due regole, cioè di cliccare il pulsante destro se viene presentato lo stimolo 1, e di cliccare quello sinistro se viene presentato lo stimolo 2), e l’esercizio detto “dei cuori e dei fiori” (in cui il bambino deve memorizzare di premere nello stesso lato dello stimolo per lo stimolo 1 e nel lato opposto allo stimolo per lo stimolo 2): rispetto all’esercizio di Simon, dove viene richiesto semplicemente di tenere a mente delle informazioni (memoria a breve termine), nell’esercizio dei cuori e dei fiori si richiede sia di tenere a mente le istruzioni che di trasformarle mentalmente riuscendo volta per volta a decidere che mano usare (WM, che oltre alla memorizzazione coinvolge la trasformazione mentale delle informazioni) (Diamond, 2012). La differenza delle prestazioni in queste due attività è evidenziata dalla figura 3, e sottolinea come per i bambini in fascia 4-13 anni la WM richieda un impegno aggiuntivo rispetto alla memoria a breve termine.
- Memoria di lavoro: non si distingue completamente dalla memoria a breve termine, si tratta infatti di una memoria che viene utilizzata per pianificare ed

eseguire un comportamento. La Working Memory, quindi, include la memoria a breve termine ed altri meccanismi di elaborazione che permettono di utilizzarla al meglio (come un sistema attentivo utilizzato per la lavorazione e la conservazione delle informazioni), e può essere descritta come una quantità limitata di informazioni che possono essere temporaneamente mantenute in uno stato accessibile ed utile a molte attività cognitive. La popolarità di questo tipo di memoria è dovuta al fatto che questa memoria svolge un ruolo in una grande varietà di attività e processi cognitivi (E.J. Adams et al., 2018), perché permette di lavorare con informazioni non più percettivamente presenti (Baddeley e Hitch, 1994; Smith e Jonides, 1999). Si distinguono, in base al contenuto, due tipi di memoria di lavoro: la WM verbale e la WM non verbale (o visuo-spaziale).



**Figura 3:** confronto della percentuale di risposte corrette fra l’esercizio di Simon e l’esercizio dei cuori e dei fiori (Davidson et al., 2006).

### 2.5 Flessibilità cognitiva

Si definisce flessibilità cognitiva la capacità di cambiare prospettiva su qualcosa o cambiare il modo in cui si pensa a qualcosa (“pensare fuori dagli schemi”) (Diamond, 2012). Questa funzione esecutiva si basa su inibizione e memoria di lavoro, in quanto per cambiare prospettiva è necessario inibire la prospettiva precedente e attivare memoria di

lavoro una prospettiva diversa: per questo motivo, questo nucleo delle FE arriva più tardi nello sviluppo rispetto ai sopracitati WM e controllo inibitorio (Davidson et al., 2006; Garon et al., 2008). Questa funzione esecutiva implica anche la capacità di adattarsi a richieste o modifiche inaspettate e improvvisate: di fatto, la flessibilità cognitiva è l'opposto della rigidità. Una delle principali antagoniste alla flessibilità cognitiva è quella che viene definita "inerzia attentiva", cioè la tendenza a mantenere il focus attentivo sugli elementi precedentemente rilevanti o che hanno attirato l'attenzione per primi (Kirkham et al., 2003; Kloo e Perner, 2005; Chatham et al., 2012). La difficoltà ad inibire o superare questa inerzia porta all'errore. Un esempio di attività che sfrutta le tendenze inerziali sono le figure ambigue in cui, in base alla prospettiva d'osservazione, si possono vedere un vaso di fiori oppure il profilo di due volti: in un'attività del genere, i bambini piccoli rimangono bloccati alla percezione iniziale anche quando vengono informati delle alternative e non riescono a cambiare prospettiva (Gopnik e Rosati, 2001). La tendenza all'inerzia attentiva non sparisce mai totalmente, ma è più radicata nei bambini piccoli (sotto i 4-5 anni) (Diamond, 2002), migliora durante lo sviluppo e poi diminuisce nuovamente durante l'invecchiamento (Cepeda et al., 2001; Kray, 2006). Questo perché i bambini piccoli e gli anziani tendono ad esercitare le FE in risposta ad esigenze ambientali, quindi in modo reattivo, mentre i bambini più grandi e i giovani adulti sono maggiormente anticipatori e pianificatori, reclutando le FE in maniera proattiva (Czernochowski et al., 2010; Karayanidis et al., 2011; Munakata et al., 2012).

## **2.6 FE di Ordine Superiore**

Pianificazione, problem solving e ragionamento sono considerate FE di ordine superiore: queste ultime due possono essere riassunte con il termine di intelligenza fluida. Per intelligenza fluida si intende la capacità di ragionare, risolvere problemi e percepire schemi o relazioni fra vari elementi (Ferrer et al., 2009). Questa FE di ordine superiore include il ragionamento logico (sia deduttivo che induttivo) e implica la capacità di capire relazioni astratte alla base di analogie. I processi di pianificazione e di ragionamento fluido consentono alla persona di elaborare strategie per la risoluzione di problemi quotidiani (Diamond, 2012; Marzocchi et al., 2024).

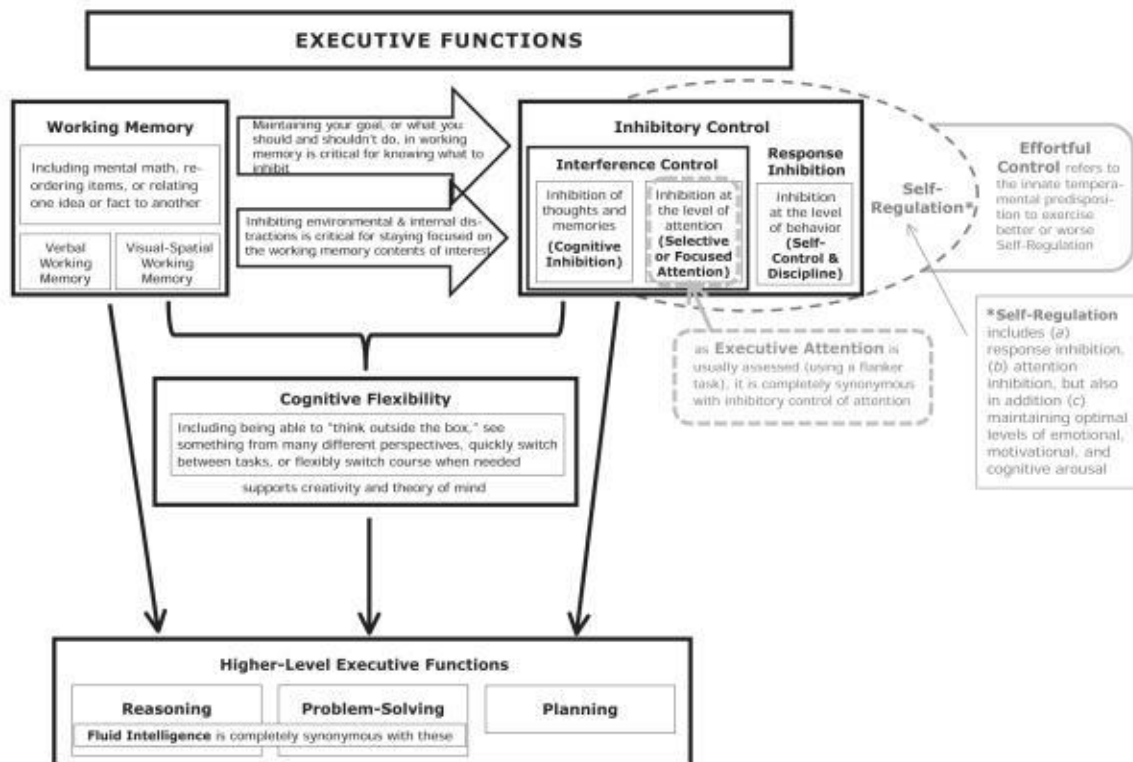


Figura 4: schematizzazione delle FE (Diamond, 2012)

## 2.7 Immaturità di sviluppo e disturbi delle Funzioni Esecutive

Negli individui sani, il funzionamento esecutivo intatto dipende da reti neurali distribuite che si collocano nella corteccia prefrontale, ma anche in quella parietale, nei gangli della base, nel talamo e nel cervelletto; per cui una disfunzione esecutiva può derivare da una lesione ad una di queste regioni, alle connessioni con la sostanza bianca o ai sistemi di neurotrasmettitori. Per questo motivo, difficoltà a carico delle FE si possono presentare nella maggior parte delle malattie neurodegenerative e in molte malattie di matrice neurologica, psichiatrica o sistemica: la disfunzione esecutiva si può manifestare quindi in patologie neurodegenerative (come Alzheimer o demenza), condizioni neurologiche primarie (ad esempio epilessia, tumori, lesioni cerebrali eccetera), quadri psichiatrici primari (depressione, schizofrenia, DOC...), quadri medici primari/tossico-metabolici, quadri infettivi (come meningite/encefalite), disturbi dello sviluppo (ADHD, disturbo dello spettro autistico eccetera). Il trattamento di questi quadri clinici è paziente-specifico e si compone di trattamento della causa sottostante parallelamente al potenziamento della funzione attraverso la riabilitazione (Rabinovici et al., 2015). L'integrità delle funzioni esecutive è essenziale per la capacità di adattarsi ad un mondo in continua evoluzione e

per rispondere adeguatamente ad input e richieste ambientali, per cui immaturità e deficit del funzionamento esecutivo portano ad una compromissione delle capacità e delle attività di vita quotidiana (Cahn-Weiner et al., 2002). Inoltre, le FE (in particolare inibizione e flessibilità cognitiva) intervengono nello sviluppo della Teoria della Mente (ToM) già dai primi stadi, sostenendo la distinzione, coordinazione e ricerca degli stati mentali altrui, influenzando quindi le interazioni sociali e il comportamento morale (Vicari e Di Vara, 2022). L'evoluzione fisiologica delle Funzioni Esecutive prevede un accrescimento delle capacità in infanzia e adolescenza, parallelamente alla mielinizzazione e alla sinaptogenesi dei lobi frontali, per poi assistere ad una diminuzione all'aumentare dell'età, in relazione alla perdita della funzione prefrontale (Anderson et al., 2001; Buckner, 2004). Dei deficit delle FE sono stati evidenziati in molti disturbi dello sviluppo: nel Disturbo da Deficit di Attenzione e di Iperattività (ADHD) si osservano difficoltà attentive, di WM, di controllo inibitorio e di flessibilità cognitiva; nei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) si evidenziano difficoltà di organizzazione/pianificazione, attenzione sostenuta, inibizione e flessibilità cognitiva (Vicari e Di Vara, 2022). In entrambi i casi, i deficit di FE sembrano correlati ad un'attivazione significativa e anomala delle regioni prefrontali durante l'esecuzione di compiti che comportano l'utilizzo di FE (Mouriguchi e Hiraki, 2013). È stata evidenziata anche una compromissione delle FE in persone con Disturbo Specifico dell'Apprendimento (DSA), e in particolare con dislessia evolutiva, dove si evidenzia una compromissione delle abilità di WM, inibizione e shifting (Vicari e Di Vara, 2022; Booth et al., 2010; Varvara et al., 2014). Delle compromissioni delle FE sono state osservate anche in relazione a disturbi psicopatologici dell'età evolutiva: ad esempio, è stato dimostrato che nel disturbo d'ansia la sintomatologia manifestata dipende da una ridotta modulazione dell'attenzione e dell'inibizione in presenza di stimoli emotivi, e questa ridotto utilizzo delle FE si associa ad un aumento delle attività della corteccia frontale e orbitofrontale parallelamente ad una riduzione di attività dell'amigdala (Vicari e Di Vara, 2022).

## **Capitolo 3: Epilessia e disturbi delle Funzioni Esecutive: comorbidità**

### **3.1 Comorbidità neurocomportamentali dell'Epilessia Infantile**

L'epilessia può associarsi comunemente ad anomalie dello stato psichiatrico, dei comportamenti socio-adattivi e della cognizione, tutti fattori che possono contribuire negativamente nelle prestazioni di vita quotidiana rendendo le attività più difficoltose, e l'insieme di queste complicanze è indicato come "comorbidità neurocomportamentali" delle epilessie (Chin et al., 2011).

#### **3.1.1 Comorbidità psichiatriche**

Nel caso delle epilessie pediatriche, la letteratura riferisce che, rispetto alla popolazione generale, questi bambini presentano tassi più elevati di disturbi psichiatrici (Rutter et al., 1970; Davies et al., 2003), una maggior incidenza di problemi comportamentali (Hoie et al., 2006; Lossius et al., 2006; Berg et al., 2007; Alfstad et al., 2011), un aumento di depressione, ansia, ADHD, disturbi della condotta, ritardo dello sviluppo, disturbo dello spettro autistico e problemi sociali (Russ et al., 2012; Cohen et al., 2012). Inoltre, sono state dimostrate comorbidità psichiatriche più elevate nei bambini con epilessia rispetto a bambini con altri disturbi medici come malattie fisiche, disturbi cardiaci e diabete (Rutter et al., 1970; McDermott et al., 1995; Davies et al., 2003).

#### **3.1.2 Comorbidità cognitive**

Come in ogni disturbo del cervello umano, anche nell'epilessia una potenziale complicanza significativa è rappresentata dalla compromissione di alcuni aspetti della cognizione, come intelligenza, linguaggio, visuopercezione, apprendimento, memoria, funzioni esecutive e velocità di elaborazione (Lin et al., 2012). Gli studi su bambini con epilessia rispetto alla popolazione generale evidenziano una maggiore prevalenza di anomalie cognitive (Ellenberg et al., 1986; Berg et al., 2008; Fastenau et al., 2009; Rantanen et al., 2010; Hoie et al., 2005; Hoie et al., 2006), identificando anche dei problemi di rendimento scolastico con tassi significativamente più elevati di interventi scolastici. Visto il carico significativo di anomalie cognitive nelle epilessie, lo screening cognitivo per bambini con epilessia va considerato una componente di routine dell'assistenza clinica (Lin et al., 2012).

### 3.1.3 Comorbidità sociali

L'epilessia ha un impatto negativo sulle competenze sociali e le prestazioni di vita reale che si manifesta sin dall'infanzia: uno studio su un campione americano di 91.605 bambini svolto dal National Survey o Children's Health riporta che all'interno del campione i bambini con epilessia mostravano una minore competenza sociale, oltre a maggiori disabilità fisiche e funzionali e più bisogni medici e di salute mentale non soddisfatti (Russ et al., 2012).

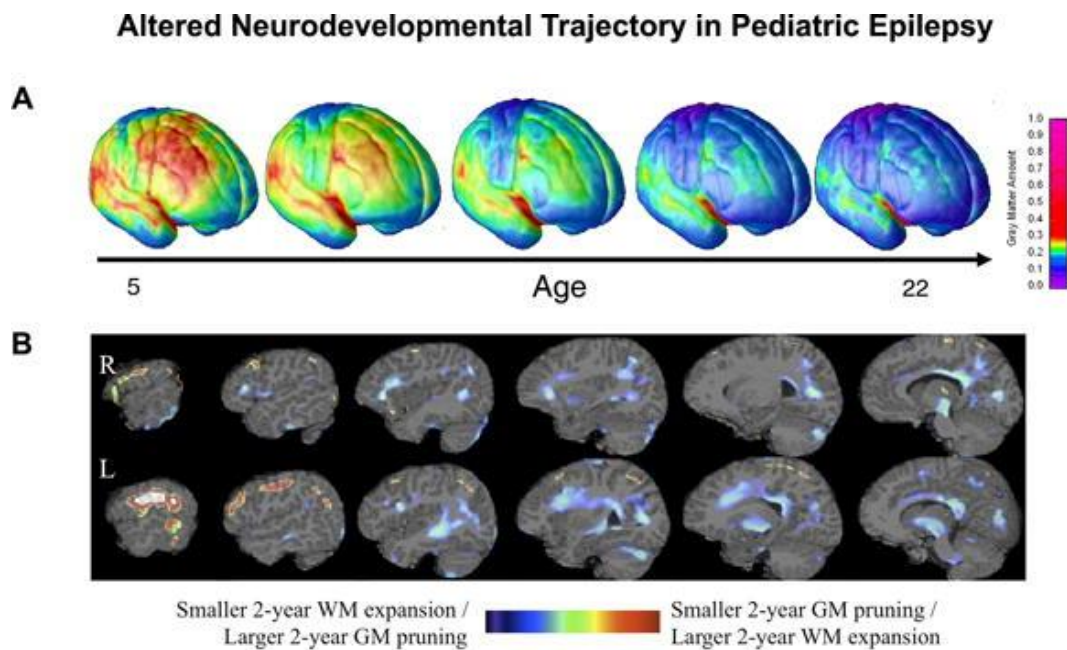
### 3.1.4 Associazione tra sindromi epilettiche e comorbidità

Le sindromi epilettiche si identificano attraverso una serie di variabili cliniche e di laboratorio che le distinguono da altre condizioni, e si ipotizza che la fisiopatologia di base di ogni sindrome epilettica determini sia la tipologia di convulsioni manifestate che le comorbidità neurocomportamentali associate: per questo motivo, negli ultimi decenni si sono sfruttati i modelli sindromici per indagare i domini cognitivi e psichiatrici a rischio. Queste indagini hanno determinato un coinvolgimento delle Funzioni Esecutive nelle seguenti sindromi epilettiche: Epilessia del Lobo Temporale (a cui viene associato un deficit cognitivo di base della memoria anterograda e un deficit psichiatrico di base di depressione ed ansia), Epilessia del Lobo Frontale (a cui viene associato un deficit cognitivo di base delle FE e un deficit psichiatrico di base riguardante i disturbi di personalità), Epilessia da Assenza (a cui viene associato un deficit cognitivo di base dell'attenzione) ed Epilessia Mioclonica Giovanile (a cui viene associato un deficit cognitivo di base delle FE e un deficit psichiatrico di base riguardante i disturbi di personalità) (Lin et al., 2012). Nonostante ciò, l'assenza di studi che incorporino valutazioni standardizzate sulla popolazione generale e le evidenze cliniche suggeriscono che resta ancora molto da imparare riguardo la distribuzione delle comorbidità neurocomportamentali (oltre a quelle specifiche delle varie sindromi), e che le comorbidità non necessariamente rispettano i confini fisiopatologici. Per esempio, ci si aspetterebbe che le complicanze cognitive dell'Epilessia Infantile (CAE), dato lo squilibrio della rete talamocorticale sottostante, coinvolgano prevalentemente l'attenzione (Meeren et al., 2002), tuttavia sono state osservate anche compromissioni dell'abilità linguistica, delle FE in senso più ampio e delle competenze sociali (Caplan et al., 2008). Allo stesso modo, nell'Epilessia Mioclonica Giovanile (JME), oltre all'attenzione e alle



FE i disturbi si estendono alla memoria (verbale e visiva), alla velocità di elaborazione, alla denominazione e al linguaggio (Pascalichio et al., 2007). Si è visto inoltre che molte sindromi epilettiche condividono più ampiamente problemi psichiatrici, comportamentali e sociali, quali il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), problemi di condotta e aggressività, isolamento sociale e disoccupazione (Caplan et al., 2005; Hermann et al., 2007). In definitiva, si può affermare che le sindromi epilettiche costituiscono un buon elemento per considerare il rischio e il tipo di comorbidità, ma va tenuta in considerazione la variabilità di presentazione delle comorbidità all'interno e tra le sindromi (quindi va tenuto in considerazione che le sindromi epilettiche possono associarsi a complicanze cognitive, psichiatriche e sociali generalmente impreviste).

### 3.1.5 Impatto di sviluppo cerebrale alterato ed esordio precoce sulle comorbidità



**Figura 5:** Traiettoria alterata dello sviluppo neurologico nell'epilessia pediatrica:

- A. Potatura della materia grigia durante il normale sviluppo cerebrale, con aree rosse che denotano regioni corticali più spesse e aree blu che denotano regioni corticali più sottili (Gogtay et al., 2004).
- B. I bambini con epilessia generalizzata idiopatica di nuova insorgenza nei 2 anni prospettici hanno mostrato una riduzione della potatura della sostanza grigia (regioni rosse) e dell'espansione della sostanza bianca (regioni blu), rispetto ai loro coetanei sani (Tosun et al., 2011).

In un bambino sano, in età matura, i volumi della materia grigia diminuiscono in concomitanza all'espansione del volume della sostanza bianca (Gogtay et al., 2004) (figura 5A): in un contesto così dinamico, è stato provato che i bambini con epilessie croniche mostrano invece anomalie di struttura e di connettività cerebrale e una traiettoria di sviluppo alterata in prossimità dell'insorgenza delle crisi. Nella figura 5B si può osservare come durante 2 anni prospettici i bambini con epilessia presentino un'espansione rallentata della sostanza bianca e degli schemi regione-specifici di assottigliamento della materia grigia (Tosun et al., 2011). Le traiettorie di sviluppo su questi bambini sono quindi divergenti da quelle dei loro coetanei sani, e ciò si evidenzia vicino al momento di insorgenza dell'epilessia; tuttavia, pur esistendo studi trasversali che dimostrano l'impatto negativo dell'epilessia ad esordio precoce sulla struttura cerebrale, il legame tra sviluppo cerebrale anomalo e traiettorie di sviluppo cognitivo, sociale e psichiatrico alterato in questi bambini è incerto (Lin et al., 2012). Un fattore importante da tenere in considerazione quando si analizza l'alterazione delle traiettorie dello sviluppo in bambini con epilessia è l'età del bambino all'esordio della patologia: molti studi dimostrano che l'età precoce di insorgenza delle crisi epilettiche sia correlata ad una funzione cognitiva più scarsa, evidenziando in particolare un QI più basso (Bultheau et al., 2000; Rantanen et al., 2011), un rendimento scolastico scarso (Schoenfeld et al., 1999) ed un ritardo dello sviluppo (Freitag e Tuxhorn, 2005). Tutte questi studi portano a riconoscere che l'insorgenza precoce delle crisi è un fattore importante, seppur non unico, che contribuisce alle comorbidità neurocomportamentali nei bambini, e conseguentemente emerge la necessità di un approccio multidisciplinare per gestire e trattare la patologia e tutta l'ampia gamma di possibili comorbidità (Lin et al., 2012).

### **3.2 Disturbi delle FE nell'Epilessia Infantile**

Numerosi studi hanno dimostrato che i bambini con diagnosi di epilessia presentano disturbi dell'attenzione e delle funzioni esecutive tra le crisi, disturbi che persistono anche in seguito al trattamento per le convulsioni (Caplan et al., 2008; Vega et al., 2010; Williams et al., 2002; Glauser et al., 2010). Queste difficoltà emergono in maniera particolare nei bambini con diagnosi di Epilessia da Assenza Infantile (CAE), che è la forma più comune di epilessia pediatrica (rappresenta il 10-17% di tutti i casi di epilessia ad esordio infantile) (D'Agati et al., 2012). Studi recenti che accoppiano l'utilizzo di EEG e fMRI hanno dimostrato il coinvolgimento dei circuiti dorsolaterale, orbitofrontale,

cingolato anteriore e gangli della base talamocorticale (BGT) nella patogenesi dell'epilessia da Assenza Infantile, e di conseguenza la loro interruzione durante il decorso della malattia (Conant et al., 2010; Moeller et al., 2008). Svariate ricerche suggeriscono che i circuiti BGT sono al servizio di quei processi cognitivi di ordine superiore necessari per tenere un comportamento adattivo e appropriato al contesto, che vengono comunemente definiti Funzioni Esecutive (Alezander et al., 1991): per questo motivo, i bambini con CAE possono mostrare significative difficoltà neuropsicologiche. In particolare, uno studio del 2012 svolto su pazienti con CAE tipica si è posto l'obiettivo di valutare le FE e la disfunzione dell'Attenzione per confrontare i risultati con quelli di bambini sani: i risultati di questo studio mostrano differenze significative fra il campione di bambini con CAE e il gruppo di controllo composto da bambini sani per quanto riguarda il tempo totale di pianificazione del compito (dove i bambini con CAE si dimostrano più lenti), la fluidità fonologica e di categoria e l'attenzione sostenuta e divisa. Le difficoltà presentate in questi domini sono riconducibili ad una possibile disfunzione, nei bambini con CAE, di circuiti neuronali quali il cingolato anteriore, le regioni orbitofrontali e motorie/premotorie, che sono coinvolte nei processi necessari per la risoluzione dei problemi (Lie et al., 2006). Non si riscontrano invece differenze tra i due gruppi per quanto riguarda funzionamento intellettuale, memoria verbale a breve termine e memoria spaziale, ma è emerso che i bambini con CAE terminano il compito più lentamente rispetto ai bambini sani (D'Agati et al., 2012). Nel complesso, lo studio ha permesso di constatare che i bambini con Epilessia da Assenza Infantile mostrano significative difficoltà di attenzione perché le loro FE sono compromesse. Alcuni studi si sono occupati anche di analizzare l'attenzione e le FE in pazienti con epilessia di nuova insorgenza (prima e durante il ciclo precoce di trattamento antiepilettico), evidenziando come queste capacità cognitive nei bambini con epilessia di nuova insorgenza fossero più spesso compromesse rispetto alla popolazione sana, ma meno frequentemente compromesse rispetto a bambini con quadri di epilessia cronica (Reunert al., 2016). In questo studio, il rischio di compromissione delle funzioni cognitive si dimostra alto nei bambini con epilessia a nuova insorgenza, anche prima del trattamento, e aumenta ulteriormente e in maniera significativa se l'eziologia dell'epilessia è sconosciuta o non classificabile. Nella maggior parte dei casi, nel decorso precoce e in monoterapia, le FE rimangono stabili. Un ulteriore studio norvegese ha portato alla luce che, all'interno del

campione, tutti i gruppi con sindrome epilettica (ad eccezione dell'epilessia rolandica) sono stati associati ad una diminuzione delle FE e ad una conseguente difficoltà nel rendimento scolastico al di là della disfunzione intellettiva. Tutti gli aspetti delle FE sono stati inficiati potando i bambini ad ottenere risultati significativamente inferiori rispetto al gruppo di confronto in tutte le valutazioni delle FE, ad eccezione della memoria incidentale (Hoie et al., 2006).

### **3.3 Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD) ed Epilessia Infantile**

Il DSM-V-TR (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5° edizione – revisione del testo) indica come caratteristica intrinseca del Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività “un modello persistente di disattenzione e/o iperattività e impulsività che interferiscono con il funzionamento e lo sviluppo dell'individuo” (American Psychiatric Association; 2021). Il manuale riconosce tre sottotipi di ADHD: l'ADHD sottotipo combinato (che presenta sia disattenzione che iperattività-impulsività), l'ADHD sottotipo prevalentemente disattento e l'ADHD sottotipo prevalentemente iperattivo-impulsivo, che appare più raro rispetto agli altri due sottotipi (Wobraich et al., 1998). Nell'ICD-10 (Classificazione Internazionale delle Malattie -10° revisione) questi quadri clinici rientrano nella categoria più ampia dei “disturbi ipercinetici”, ritenuti spesso una forma più grave di ADHD (World Health Organization (WHO), 1992): i sintomi di questi disturbi all'interno dei due sistemi diagnostici sono infatti simili, con leggere differenze nei requisiti relativi alla pervasività e al profilo diagnostico (Swanson et al., 1998). L'ADHD e l'epilessia sono disturbi che possono avere conseguenze negative significative sullo sviluppo sociale, comportamentale e di apprendimento di un bambino (Williams et al., 2001) e che possono co-verificarsi: secondo vari studi, la prevalenza di ADHD nell'epilessia infantile è del 12-17%, con una maggiore incidenza rispetto alla popolazione sana soprattutto per quanto riguarda la manifestazione di ADHD con sottotipo di disattenzione nei bambini con epilessia (C. J. Reilly, 2011). Come precedentemente illustrato, infatti, le difficoltà di attenzione sono diffuse nell'epilessia infantile. La co-esistenza di epilessia e ADHD nei bambini li rende soggetti a più alto rischio di esiti negativi a scuola e di un abbassamento della qualità della vita rispetto ai bambini con sola epilessia. Ulteriormente inficiati sono i bambini che presentano anche una disabilità intellettiva, in quanto, nonostante i processi di screening e valutazione in bambini con disabilità intellettiva ed epilessia possono risultare difficoltosi, è stato

rilevato che i bambini che presentano questo quadro hanno un rischio maggiore di sintomi significativi di ADHD (C. J. Reilly, 2011). In particolare, sembra emergere da svariati studi (svolti principalmente con il supporto della Child Behaviour Checklist, o CBCL) che i bambini con epilessia siano ad aumentato rischio di sintomi di disattenzione (Dunn e Kroenberger, 2006; Sanchez-Carpintero e Neville, 2003): una meta-analisi svolta da Rodenburg et al. (2005) sulla psicopatologia dei bambini con epilessia ha evidenziato una probabilità significativamente più alta rispetto alla popolazione sana e ai fratelli di avere difficoltà legate a problemi di attenzione. La capacità che risulta maggiormente compromessa è l'attenzione sostenuta (Sanchez-Carpintero e Neville, 2003; Ostrom et al., 2002). Come conseguenza dell'associazione ADHD-epilessia infantile, si osserva un peggioramento delle prestazioni scolastiche e della qualità di vita: la disattenzione appare infatti un fattore significativo nel sotto-rendimento scolastico per bambini con epilessia (Holdsworth e Whitmore, 1974), e controllando l'intelligenza dei soggetti, è stato evidenziato come i deficit di attenzione fossero generalmente l'unico fattore associato ad un'insufficienza delle prestazioni accademiche (Williams et al., 2001). La presenza di ADHD in bambini con epilessia si è affermato come predittore di bassi punteggi di rendimento rispetto alla media per età per quanto riguarda lettura, matematica e scrittura (Fastenau et al., 2008). Confrontando dei bambini con epilessia e ADHD con bambini con sola epilessia emerge che i primi (il 69,6% dei casi presi in analisi) ricevono più spesso servizi educativi di supporto rispetto ai bambini con epilessia senza ADHD (38,5% dei casi) (Herman et al., 2007). Infine, si è osservato che i bambini con epilessia e ADHD hanno una qualità di vita minore rispetto ai bambini con epilessia senza ADHD, differenza che è particolarmente marcata nei bambini con epilessia e sottotipo combinato di ADHD (Sherman et al., 2007; Sherman et al., 2010). Per quanto riguarda la psicopatologia, sia l'epilessia che l'ADHD sono associati ad una serie di disturbi comportamentali e affettivi (nei bambini con ADHD in età scolare si manifestano problemi di condotta, mentre con l'aumentare dell'età aumentano i rischi di depressione, ansia, caratteristiche di personalità antisociale e abuso di sostanze), ma non è chiaro se l'insorgenza di entrambe le condizioni determini un rischio ancora più elevato di psicopatologia. Vari studi sembrano riportare che non si osservano significative differenze tra la popolazione generale con una delle due diagnosi e campioni di individui con entrambe le patologie (Gonzalez-Heydrich et al., 2007; Hermann et al., 2007). Tuttavia, nel 2003 Williams et al., hanno notato come la

presenza di ADHD nei bambini con epilessia aumenti il rischio di sintomi significativi di ansia. In conclusione, nei casi di associazione fra la diagnosi di epilessia e quella di ADHD, la ricerca suggerisce la presenza di deficit di attenzione (che possono essere specifici, piuttosto che globali). L'ADHD nell'epilessia pare essere inoltre un fattore di rischio per l'abbassamento della qualità della vita e del rendimento scolastico, motivo per cui è importante che i sintomi dell'ADHD nell'epilessia vengano affrontati e trattati (C. J. Reilly, 2011). Infine, i fattori psicosociali potrebbero influenzare la gravità dell'ADHD nell'epilessia e vanno considerati come particolarmente importanti nel benessere psicologico dei bambini con epilessia, data l'entità dello stigma sociale associato a questa patologia (Barkley, 1998; Austin et al., 2002).

## Capitolo 4: Sperimentazione

### 4.1 Obiettivo

Alla luce di quanto emerso nei precedenti capitoli, questo studio si pone l'obiettivo di indagare le Funzioni Esecutive in un campione di 6 bambini con diagnosi di Epilessia da Assenza Infantile (CAE). Questa forma di epilessia è la più comune in età pediatrica e rappresenta il 10-17% della totalità di epilessie ad esordio infantile (Berg et al., 2000; J. Buchhalter, 2011). La CAE è una sindrome che si caratterizza di brevi ma frequenti episodi quotidiani con età d'esordio 4-10 anni in n bambino altrimenti apparentemente sano (J. Buchhalter, 2011); le crisi d'assenza sono brevi e generalizzate, con compromissione della coscienza ma senza importanti sintomi motori e un pattern EEG tipico con scariche generalizzate, bilaterali, sincrone e simmetriche di punta onda a 3-4Hz (Berg et al., 2000). I bambini con CAE presentano problemi di attenzione e di Funzioni Esecutive tra le crisi, difficoltà che spesso persistono anche a seguito di trattamento delle convulsioni (Caplan et al., 2008; Vega et al., 2010; Williams et al., 2002). Al fine di valutare al meglio le FE, i bambini del campione sono stati sottoposti al test "BIA – Batteria Italiana per l'ADHD" (Marzocchi et al., 2010) per osservare quali siano le aree delle FE maggiormente inficiate e se i risultati globali si possano considerare equiparabili o inferiori a quelli della media della popolazione.

### 4.2 Materiali e metodi

Lo studio ha incluso 5 bambini con CAE (3 maschi, 2 femmine) tra gli 8 e i 12 anni, reclutati tra i pazienti seguiti dalla UOC di Neuropsichiatria Infantile di Macerata (AST 3), tutti attualmente sotto trattamento farmacologico per le convulsioni. Nessun partecipante ha avuto una diagnosi di Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività secondo i criteri del DSM-V-TR.

Paziente	Sesso (M/F)	Età (anni e mesi)	Età di apparizione sintomi (anni)	Farmaco (tot die, mg)
1	M	8 aa 7 m	5 aa	VPA, 600

2	M	9 aa 3 m	5 aa	VPA, 700
3	F	10 aa 7 m	5 aa	ESM, 500
4	M	11 aa 6 m	8 aa	VPA, 900
5	F	10 aa 3 m	6 aa	VPA, 600

**Tabella 2:** caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti allo studio

#### 4.2.1 Valutazione delle FE

La valutazione delle Funzioni Esecutive è stata eseguita tramite il test BIA – batteria italiana per l’ADHD, ideata per “l’analisi e la comprensione dei problemi specifici presentati da bambini con caratteristiche di disattenzione e impulsività e/o con difficoltà nei processi esecutivi, nel controllo della risposta e della memoria” (Marzocchi et al., 2010). Gli strumenti contenuti in questo test originano dall’adattamento e la rielaborazione di prove già collaudate nel campo della clinica evolutiva, quali gli strumenti presenti nel testo “impulsività e autocontrollo” (Cornoldi et al., 1996). Il test si compone di 7 prove e dei questionari (dei quali, nello specifico, è stato utilizzato ai fini di questo studio il questionario SDAG) raggruppabili in 5 categorie di strumenti:

1. Questionari per la valutazione del comportamento del bambino nei contesti di casa e scuola (i questionari SDAI, SDAG e SDAB sono specifici per la valutazione i comportamenti riconducibili ad ADHD, mentre il questionario COM valuta in maniera più generale eventuali comorbidità)
2. Test per la valutazione dell’attenzione sostenuta sia visiva (CP) che uditiva (TAU)
3. Test per la valutazione del comportamento impulsivo (MF)
4. Test per la valutazione dei processi di controllo (Test delle Ranette per l’inibizione motoria, Test di Stroop per l’inibizione della risposta prepotente, CAF per l’inibizione della risposta automatica con capacità di produrre un’alternativa accettabile)
5. Test TMSV per la valutazione delle strategie di memoria

Di seguito, la descrizione in breve dei subtest utilizzati:



- Test delle Ranette: è una prova di attenzione uditiva che valuta gli aspetti di attenzione selettiva (in quanto richiede al bambino di identificare il suono che richiede di segnare un puntino sul foglio, definito suono “Go”, distinguendolo da quello che invece richiede l’inibizione di tale azione il suono “no-Go”), attenzione mantenuta (valuta la capacità del bambino di rimanere concentrato per un periodo di tempo prolungato) e inibizione motoria (richiedendo al bambino di non segnare il foglio quando viene presentato il suono “no-Go”). Viene preso in considerazione il numero di errori.
- Test di Attenzione Uditiva (TAU): è una prova che TAU misura l’attenzione uditiva sostenuta, con particolare riferimento alla capacità di mantenere l’attenzione su suoni ripetuti per brevi sequenze a loro volta ripetute. In questa prova è preso in considerazione il numero di errori.
- Test di Stroop Numerico: questa prova misura i processi inibitori nella situazione particolare dell’effetto Stroop (in psicologia, l’“effetto Stroop” è un esempio di difficoltà nell’esecuzione di un compito in cui è necessario controllare una risposta automatica errata e fornire una risposta secondaria, non automatica; es. leggere “blu” inibendo la risposta automatica errata di denominare il colore percepito, cioè “rosso”). In questo caso, si propone l’effetto Stroop numerico, in cui è necessario il conteggio di elementi e l’inibizione del numero scritto. L’effetto Stroop numerico consiste nella difficoltà di processamento nel conteggio degli item, osservabile tramite un rallentamento dei tempi di reazione e/o tramite l’aumento degli errori nelle condizioni incongruenti (quando l’identità dei numeri presentati differisce dalla numerosità degli stessi, es. due volte il numero “5”) rispetto a quelle congruenti. Questo test prevede la somministrazione di tre fogli: il primo contiene gli stimoli della condizione baseline (conteggio di asterischi), il secondo e il terzo contengono gli stimoli della condizione Stroop (conteggio di numeri). In questa prova si prendono in considerazione il numero di errori, distinguendoli per errori di identità (quando non viene inibito il numero scritto) ed errori di conteggio. Inoltre, vengono presi i tempi per ogni prova, che permettono anche di calcolare il tempo di interferenza.
- Test di Completamento Alternativo di Frasi (CAF): questo test fa parte delle prove di valutazione delle capacità inibitorie del bambino (inibizione), e si concentra

sulla capacità di inibire la risposta che verrebbe spontaneo dare. A questa abilità si aggiunge quella generativa (iniziativa) rappresentata dalla capacità di produrre un'alternativa accettabile. Il test è composto di 20 frasi, divise in due gruppi, di cui manca la parola finale. Al bambino viene chiesto di svolgere 2 compiti diversi alternati fra loro: il primo compito presenta delle frasi che vanno completate con la parola corretta, mentre nel secondo compito il bambino deve inibire la risposta istintiva per fornire un termine alternativo che non si semanticamente collegato alla frase e alla risposta corretta. In base al numero di errori e al tipo di strategie di iniziativa nelle frasi del secondo compito viene calcolato il punteggio. La prova è da considerarsi non valida se il bambino commette più di due errori nelle frasi in cui è richiesto il primo compito.

- Test di Memoria Strategica Verbale (TMSV): Questo test indaga la capacità di organizzare strategicamente la memorizzazione, valutando diversi aspetti della memoria episodica: capacità di ricordo totale, elaborazione semantica delle informazioni, inibizione di informazioni irrilevanti e uso di strategie di apprendimento. Il test si compone di 3 liste contenenti 24 termini parzialmente categorizzabili (8 nomi di animali, 8 nomi di frutti, 8 nomi concreti). Le liste 2 e 3 contengono il 50% di termini nuovi e 50% di termini delle liste precedenti. Per ogni lista il bambino ha 120s per memorizzare i vocaboli della lista, che poi dovrà ripetere, indipendentemente dall'ordine, cercando di ricordarne il più possibile. il punteggio viene assegnato sulla base del numero di parole rievocate e del numero di parole in cluster (quindi i nomi di animali o frutti ricordati in immediata successione).
- Test MF20: Il test MF è una prova di confronto di figure che richiede l'impegno di attenzione sostenuta, strategie di ricerca visiva e, soprattutto, controllo della risposta impulsiva. Nella versione MF20, pensata per bambini dai 6 ai 14 anni, sono previsti 20 item, ognuno dei quali consiste in una figura-modello posta in alto, accompagnata da altre 6 figure, poste in basso, tra cui solo una è identica al modello. Nella prova si osservano tempi di latenza e accuratezza.
- Test CP: Questo test valuta l'attenzione visiva sostenuta, concentrandosi in particolare su focalizzazione dell'attenzione e sistematicità di analisi percettiva. Il test si compone di tre schede, con un aumento crescente di richiesta attentiva,

in cui viene richiesto al bambino di evidenziare le lettere “FZB” in questa sequenza all’interno di una serie di lettere casuali, ogni qual volta si presentino. Alla fine del test si conteggiano il totale delle omissioni e dei tempi.

- Scala SDAG: questo questionario è rivolto ai genitori e al contesto familiare ed è ideato per la valutazione di comportamenti ascrivibili al quadro clinico di ADHD. A ognuna delle 18 domande (che si incentrano sui comportamenti del bambino) si può rispondere con una valutazione da 0 a 3 (0 = mai, 1 = qualche volta, 2 = abbastanza spesso, 3 = molto spesso). Il questionario è composto da due sub-scale, quella riferita alla dimensione della disattenzione (i 9 item dispari) e quella riferita alla dimensione di impulsività-iperattività (i 9 item pari). Un punteggio uguale o superiore a 14 in una delle due sub-scale è ritenuto di significatività clinica.

Il punteggio di ogni subtest è traducibile in un valore percentile corrispondente, permettendo di confrontare il punteggio ottenuto con quelli della popolazione generale: il valore percentile indica infatti quale percentuale della popolazione raggiunge un determinato punteggio (per esempio, se un bambino si colloca al 10° percentile per l’indice di errori commessi, significa che commette un numero di errori commesso in misura uguale o superiore dal 10% della popolazione; il 50° percentile coincide con la mediana, e quindi indica che il 50% del campione raggiunge e supera quel determinato punteggio, e il restante 50% no). Va considerato indice di qualche lieve difficoltà qualsiasi percentile inferiore al 30° (Gersten et al., 2006), mentre è da considerare in condizione di media e alta gravità qualsiasi test il cui punteggio corrisponde o è inferiore ai valori di 10° o 5° percentile (Marzocchi et al., 2010).

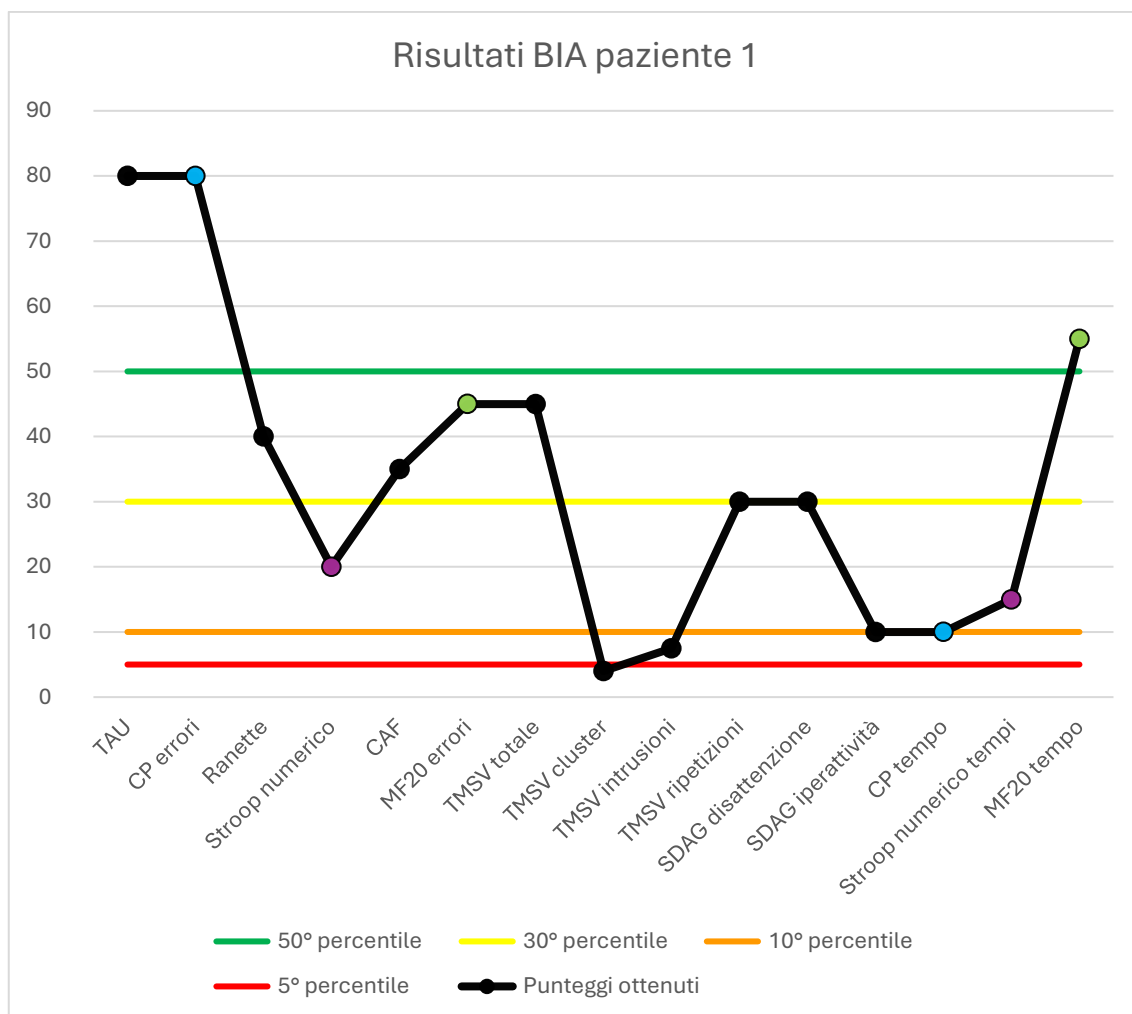
#### 4.2.2 Valutazione effetti collaterali riferiti dei farmaci

Al fine di indagare i possibili effetti collaterali correlati ai farmaci antiepilettici in corso è stato sottoposto alla famiglia di ciascun bambino un questionario in cui indicare l’entità di eventuali effetti collaterali osservati nelle ultime 4 settimane (vedi Allegato 1), con un punteggio da 1 a 6 (1= assenza dell’effetto collaterale, 2= bassa severità dell’effetto collaterale, 3 = severità da bassa a media dell’effetto collaterale, 4= severità media dell’effetto collaterale, 5= severità da media ad alta dell’effetto collaterale, 6= alta severità dell’effetto collaterale). Il questionario indaga l’area cognitiva (rallentamento del pensiero, difficoltà di memoria, confusione, scarsi risultati scolastici, ridotta

concentrazione, difficoltà di attenzione), motoria (instabilità della marcia, goffaggine, scarsa coordinazione, cadute, difficoltà nel parlare), comportamentale (aggressività, iperattività, cambiamento di personalità) aspetti neurologici (sonnolenza, stanchezza, vertigini, cefalea) e nutrizionali (aumento di appetito, aumento di peso, perdita di appetito, perdita di peso). Viene richiesto di non includere nella compilazione i sintomi che sembrano legati ad attacchi epilettici o problemi cronici indipendenti dai trattamenti antiepilettici in vigore. Si sottolinea la natura qualitativa della valutazione richiesta da questo strumento e la possibilità di influenza sulle risposte da parte del vissuto del genitore, caratteristiche che rendono i dati ottenuti non oggettivabili.

### **4.3 Risultati**

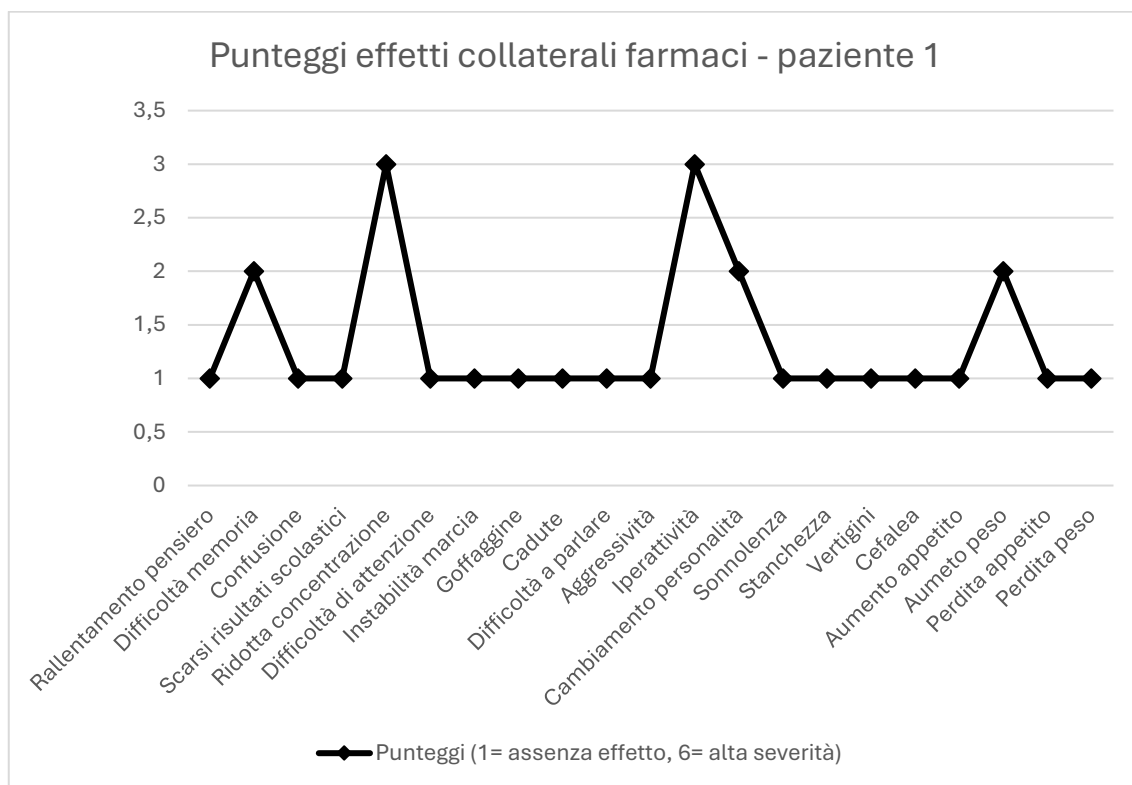
Di seguito vengono illustrati e descritti i punteggi ottenuti al test BIA da ogni paziente dello studio, seguiti dalla rappresentazione grafica e descrizione della media dei punteggi e loro analisi. I punteggi sono stati riordinati per tipologia di funzione valutata (seguendo la divisione in 5 categorie di strumenti, vedi sopra) e ponendo i risultati relativi ai tempi alla fine; i punteggi appartenenti allo stesso subtest sono evidenziati con lo stesso colore. Le linee orizzontali presenti in ogni grafico indicano dei valori percentili significativi: il 50° percentile (punteggio corrispondente alla mediana), il 30° percentile (valore sotto il quale i punteggi indicano lieve difficoltà), 10° e 5° percentile, valori che fungono da spartiacque per i punteggi che indicano media/alta gravità (i punteggi corrispondenti o inferiori a questi percentili vanno considerati come di gravità significativa).



**Grafico 1:** risultati BIA paziente 1

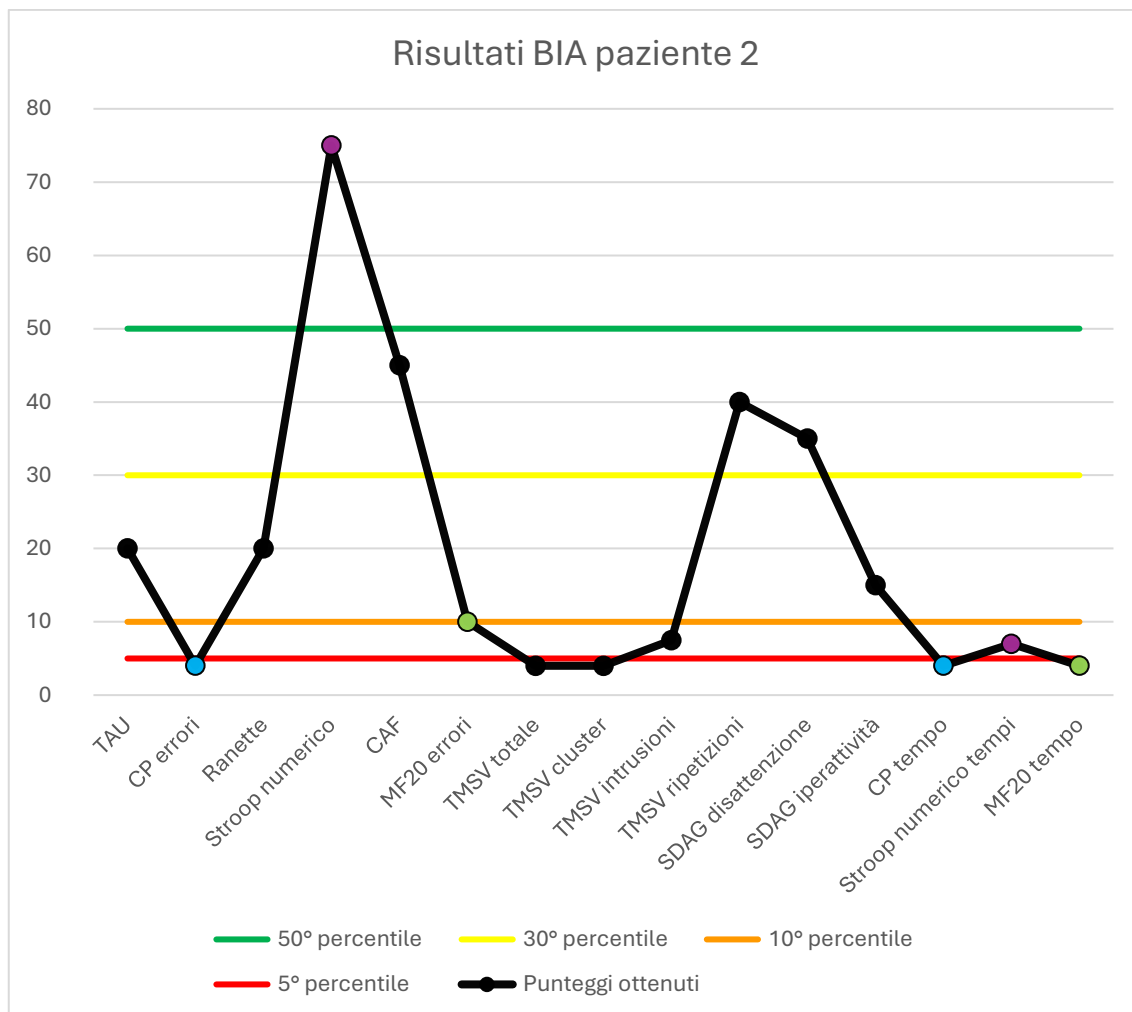
Questi risultati evidenziano le principali cadute nei punteggi riguardanti il tempo (ad eccezione dei tempi nel test MF20, prova di confronto figure che necessita di attenzione sostenuta e controllo della risposta impulsiva) e nel Test di Memoria Strategica Verbale, che nel punteggio complessivo risulta in media, ma si colloca al pari del 30° percentile per il valore delle ripetizioni, e attorno al 5° percentile per i restanti valori analizzati (intrusioni e cluster). C'è una netta differenza fra il punteggio degli errori e del tempo nel test CP (che valuta l'attenzione visiva sostenuta). Dal questionario alla famiglia emergono punteggi inferiori alla media sia per l'area della disattenzione (30° percentile, limite inferiore di norma) che per quella dell'iperattività (10° percentile, il valore grezzo è 13 e si avvicina alla significatività clinica, equivalente a  $\leq 14$ ). Le prove che valutano attenzione sostenuta e processi di controllo e inibizione presentano complessivamente

errori nella media, ad eccezione del test di Stroop numerico, che risulta complessivamente inferiore al 30° percentile.



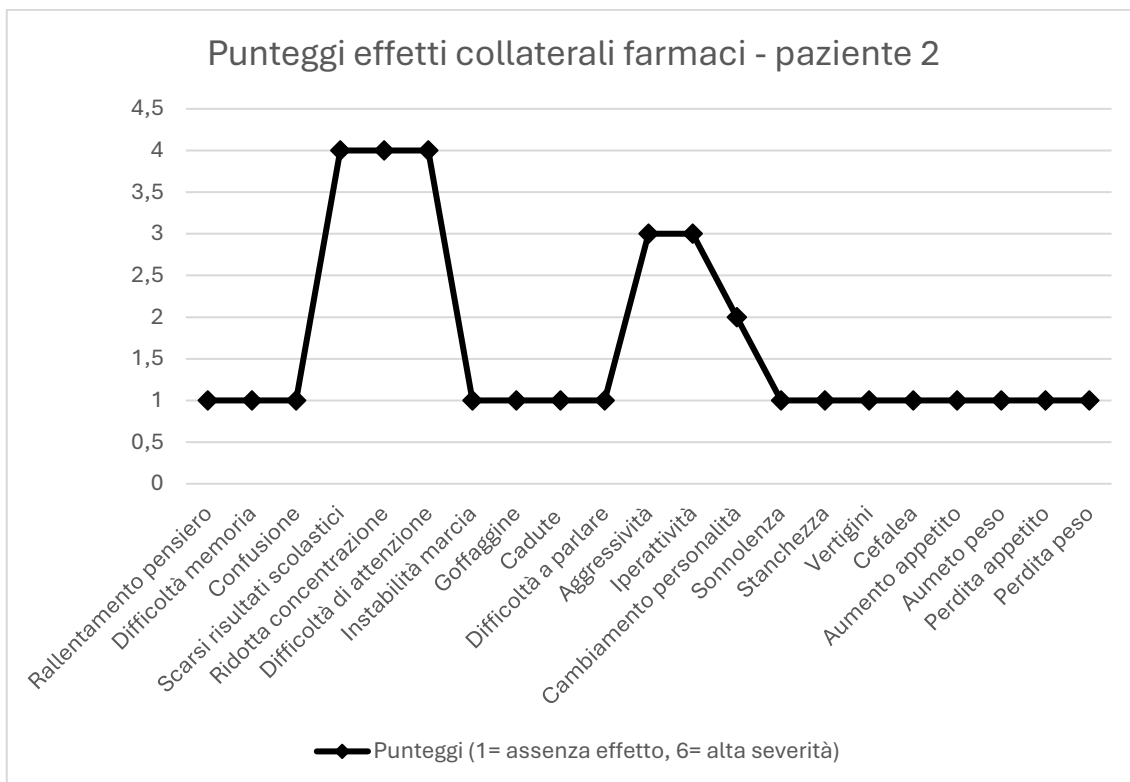
**Grafico 2:** punteggi effetti collaterali farmaci paziente 1

Il questionario valutativo degli effetti collaterali dei farmaci nel paziente 1 evidenzia questi effetti collaterali correlati ai farmaci antiepilettici in corso nelle ultime 4 settimane: lieve difficoltà di memoria, lieve cambiamento di personalità, lieve aumento di peso, da lieve a media riduzione di concentrazione e iperattività.



**Grafico 3:** risultati BIA paziente 2

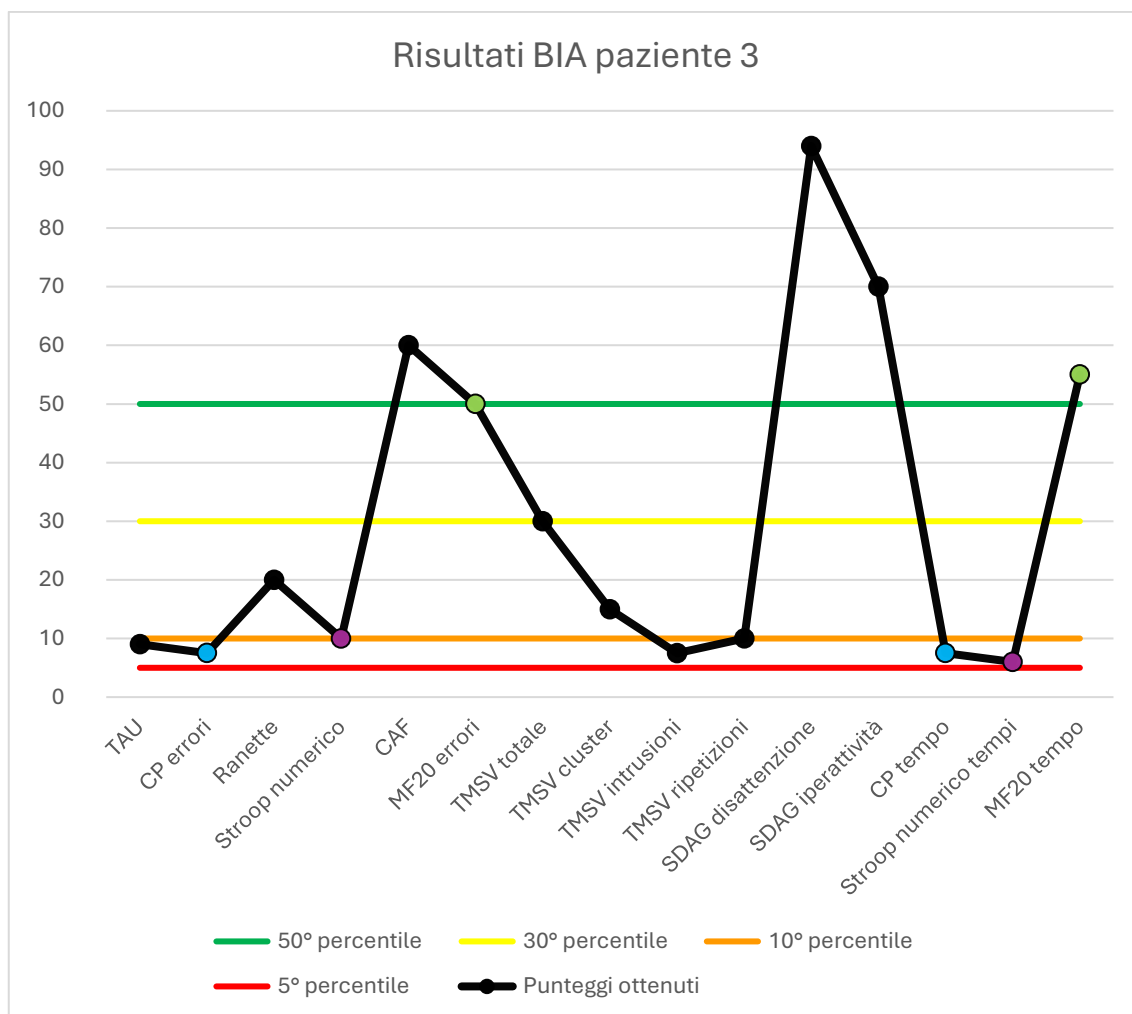
I risultati sopra illustrati evidenziano difficoltà da moderata a grave nella funzione di attenzione sostenuta (sia uditiva che visiva, vedi TAU e CP) e di controllo del comportamento impulsivo; per le strategie di memoria (ad eccezione del valore riguardante le ripetizioni) e i tempi le difficoltà sono gravi. I processi controllo risultano globalmente in media, con solo una lieve difficoltà per quanto riguarda l'inibizione motoria. Dal questionario proposto ai genitori si rileva una gravità moderata del valore corrispondente all'iperattività, mentre il valore riguardante la disattenzione si colloca nella fascia inferiore di norma.



**Grafico 4:** effetti collaterali farmaci paziente 2

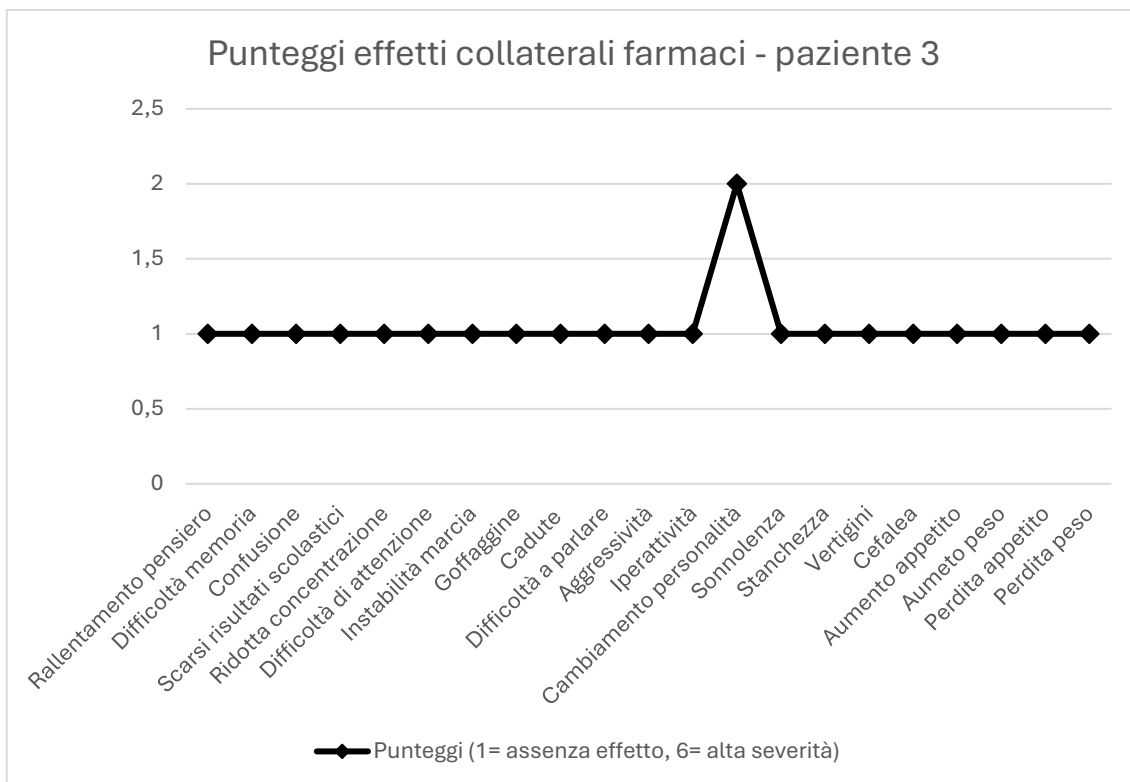
Il questionario valutativo degli effetti collaterali dei farmaci nel paziente 2 evidenzia questi effetti collaterali correlati ai farmaci antiepilettici in corso nelle ultime 4 settimane: lieve cambiamento di personalità, da lievi a moderati aggressività e iperattività, moderate manifestazioni di scarsi risultati scolastici, ridotta concentrazione e difficoltà di attenzione.





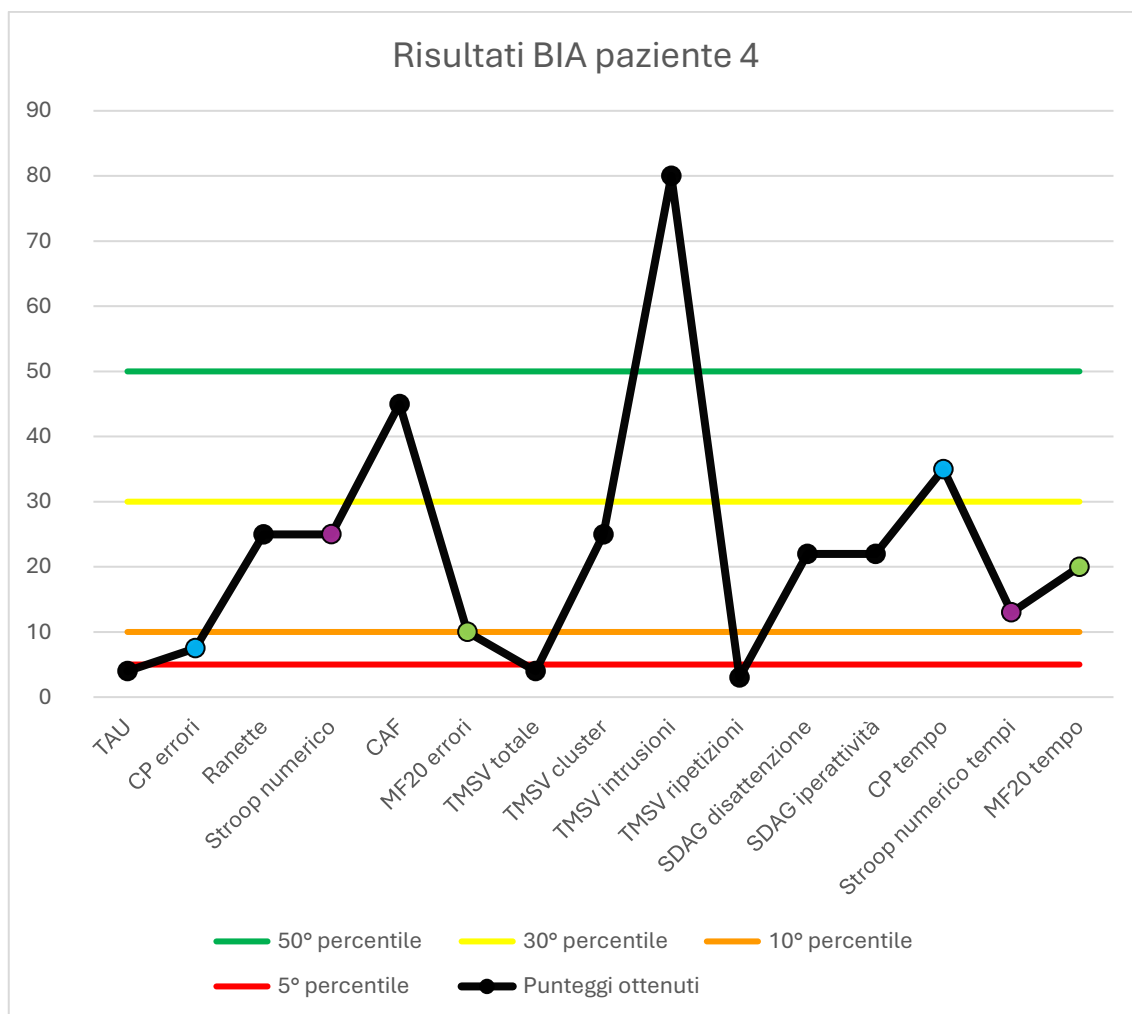
**Grafico 5:** risultati BIA paziente 3

I risultati riportati in questo grafico mostrano dei punteggi inferiori alla norma per quanto riguarda l'attenzione sostenuta (gravità medio-alta), l'inibizione motoria e l'inibizione della risposta prepotente (gravità medio-bassa), le strategie di memoria (gravità medio-alta) e i tempi delle prove (ad eccezione dei tempi nel test MF20, prova di confronto figure che necessita di attenzione sostenuta e controllo della risposta impulsiva). I test CP (attenzione visiva sostenuta) e Stroop numerico (inibizione della risposta prepotente) si collocano complessivamente tra il 5° e il 10° percentile, mentre la valutazione del comportamento impulsivo ottiene un punteggio in media. Dal questionario SDAG non emergono dati di significatività clinica, i punteggi risultano infatti al di sopra della media.



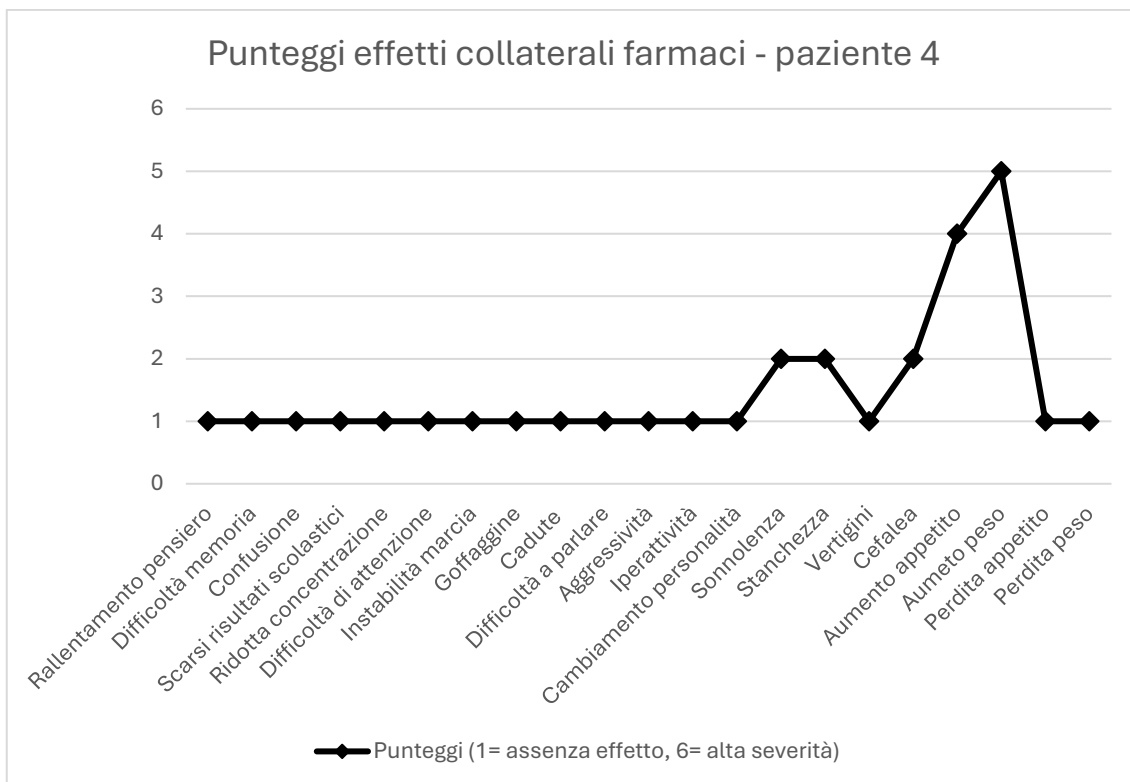
**Grafico 6:** punteggi effetti collaterali farmaci paziente 3

Il questionario valutativo degli effetti collaterali dei farmaci nel paziente 3 evidenzia come effetto collaterale correlato ai farmaci antiepilettici in corso nelle ultime 4 settimane solo un lieve cambiamento della personalità.



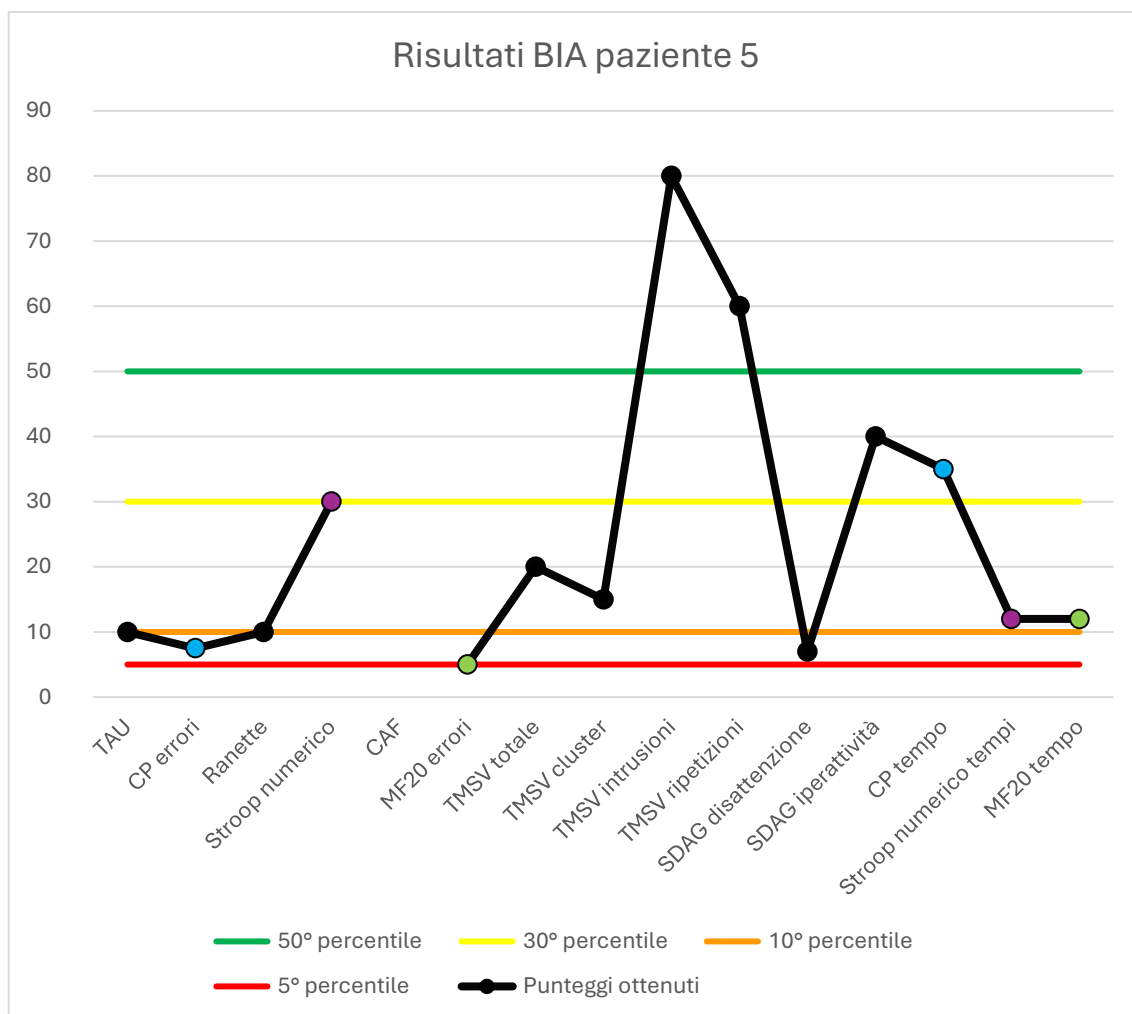
**Grafico 7:** risultati BIA paziente 4

I risultati del paziente 4 evidenziano punteggi di gravità significativa nelle prove di attenzione sostenuta e nei valori di TMSV (memoria) totale e ripetizioni, mentre il valore corrispondente alle parole in cluster si colloca in inferiorità lieve rispetto alla norma, e il valore corrispettivo alle intrusioni è superiore alla media. Per quanto riguarda i processi di controllo e del comportamento impulsivo, i punteggi ottenuti si collocano in fascia di gravità medio-bassa, ad esclusione della prova CAF (inibizione della risposta automatica e produzione di un'alternativa accettabile) che si colloca in media. I valori relativi al tempo si collocano in fascia di gravità medio-bassa, risultando addirittura superiori ai rispettivi valori di errore per le prove CP ed MF. I risultati della SDAG si posizionano nella fascia di gravità media.



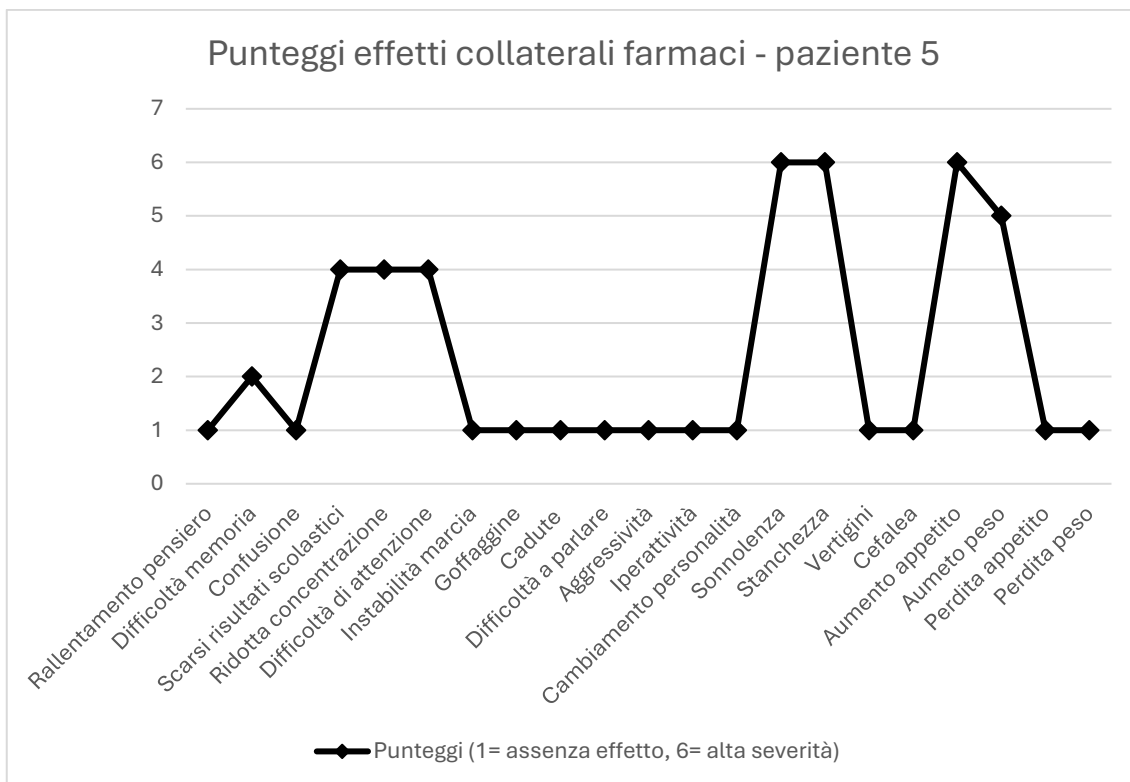
**Grafico 8:** punteggi effetti collaterali farmaci paziente 4

Il questionario valutativo degli effetti collaterali dei farmaci nel paziente 4 evidenzia questi effetti collaterali correlati ai farmaci antiepilettici in corso nelle ultime 4 settimane: lieve sonnolenza, stanchezza e vertigini, moderato aumento di appetito, da moderato ad alto aumento di peso.



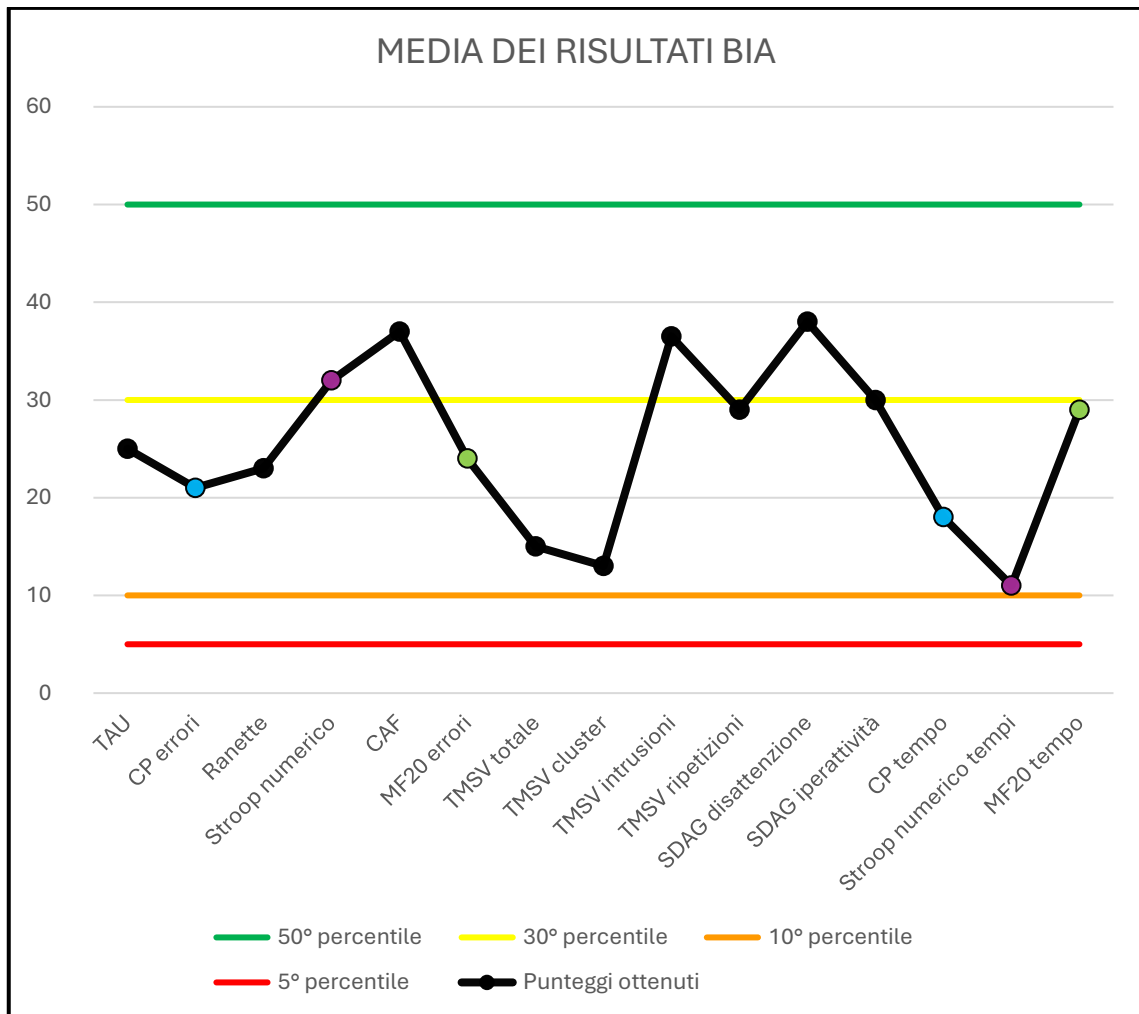
**Grafico 9:** risultati BIA paziente 5

Le prove sostenute dal paziente 5 hanno prodotto risultati inferiori alla media per quanto riguarda attenzione sostenuta (gravità medio-alta), comportamento impulsivo (gravità alta) e processi di controllo (gravità medio-bassa). La prova CAF risulta non valida, in quanto il paziente non ha risposto correttamente ad almeno 8 frasi del gruppo A-L, requisito necessario a validare il risultato della prova. Inferiormente alla norma si collocano anche i punteggi relativi ai tempi (ad esclusione del tempo della prova CP, in fascia bassa di norma). I risultati del questionario SDAG evidenziano un valore corrispondente all'iperattività nella media, mentre il valore della componente di disattenzione si colloca poco sopra il 5° percentile, con un punteggio grezzo (pari a 19) di marcata significatività clinica. Il test di memoria risulta ambivalente, con punteggi sotto la norma per quanto riguarda punteggio totale e cluster, mentre i valori corrispondenti a intrusioni e ripetizioni si posizionano nella fascia alta di norma.



**Grafico 10:** punteggi effetti collaterali farmaci paziente 5

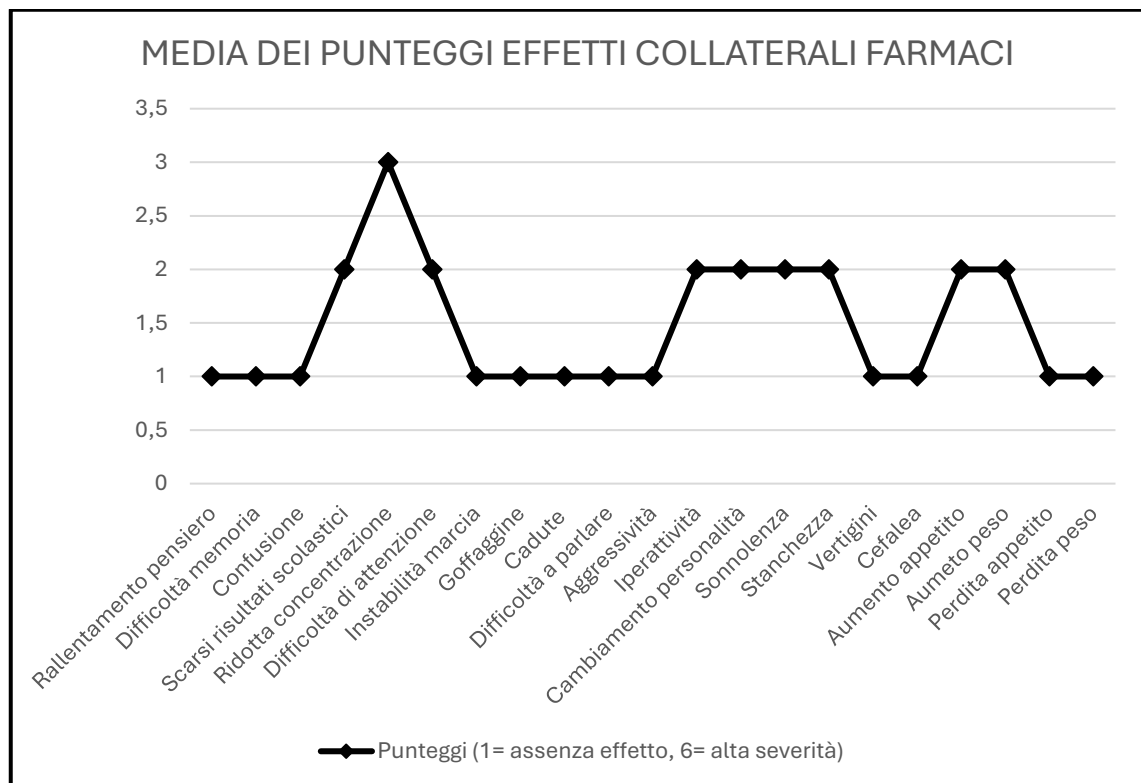
Il questionario valutativo degli effetti collaterali dei farmaci nel paziente 5 evidenzia questi effetti collaterali correlati ai farmaci antiepilettici in corso nelle ultime 4 settimane: lieve difficoltà di memoria, moderata manifestazione di scarsi risultati scolastici, ridotta concentrazione e difficoltà di attenzione, da moderato ad alto aumento di peso, alti sonnolenza, stanchezza e aumento di appetito.



**Grafico 12:** media risultati BIA

Calcolando la media dei risultati ottenuti dai 5 partecipanti allo studio in ogni prova, si ottengono punteggi tutti al di sotto del 50° percentile. In particolare, si osservano valori di gravità media per quanto riguarda i tempi (ad eccezione del tempo per la prova MF20, prova di confronto figure che necessita di attenzione sostenuta e controllo della risposta impulsiva, che si colloca in fascia di gravità lieve) e i risultati del test CP (attenzione sostenuta visiva, attorno al 20° percentile), mentre è leggermente migliore il risultato della prova di attenzione sostenuta uditiva (TAU), equivalente al 25° percentile. Le prove che valutano processi di controllo e comportamento impulsivo sono quelle che mostrano l'andatura più disomogenea, in quanto il test delle Ranette (controllo dell'inibizione motoria) si colloca al di sotto del 25° percentile, la prova di Stroop numerico (inibizione della risposta prepotente) si colloca ai limiti inferiori di norma, mentre la prova CAF (inibizione della risposta automatica e produzione di un'alternativa accettabile) si

posiziona nella fascia bassa della media. Non omogenei appaiono anche i risultati della prova di memoria TMSV, con valori attorno al 15° percentile per quanto riguarda punteggio totale e cluster, mentre compresi tra il 30° e il 40° percentile nel caso di intrusioni e ripetizioni). Dai risultati dei questionari alle famiglie emerge una maggiore tendenza a manifestare sintomi di iperattività (risultato al 30° percentile) rispetto ai sintomi di disattenzione, il cui punteggio si posiziona comunque al di sotto del 40° percentile.



**Grafico 13:** media punteggi effetti collaterali farmaci

Calcolando la media dei risultati ottenuti nel questionario per gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici, si possono osservare i seguenti effetti collaterali: lieve manifestazione di scarsi risultati scolastici, difficoltà di attenzione, iperattività, cambiamento di personalità, sonnolenza, stanchezza, aumento di appetito e di peso; da lieve a moderata riduzione di concentrazione.

#### 4.4 Discussione dei risultati

Osservando i risultati riportati al grafico 12, si può constatare come i parametri dei tempi si collochino in fascia di criticità media (compresi tra 10° e 20° percentile): questo



risultato sembra concordare con i risultati dello studio di Lie et al., (2006), in cui era evidenziato che i bambini con CAE che hanno partecipato allo studio mostravano tempi di pianificazione del compito e della risposta più lunghi rispetto al gruppo di controllo sano. I risultati potrebbero concordare anche con lo studio di D'Agati et al. (2012), dove è emerso che i bambini con CAE terminano il compito più lentamente rispetto ai bambini sani. Anomalo rispetto a questa ipotesi è il risultato riguardante il tempo nella prova MF20 (valutazione del comportamento impulsivo). Il test di attenzione sostenuta visiva (CP) si colloca attorno al 20° percentile sia per i parametri di tempo che per quelli di errori, lasciando sospettare un incremento di difficoltà nei compiti che richiedono attenzione visiva (con una lieve differenza rispetto, ad esempio, ai compiti che richiedono attenzione uditiva, nei quali il punteggio si posiziona al 25° percentile). Questa ipotesi potrebbe spiegare anche il punteggio degli errori nel test MF20 (prova di confronto di figure), peggiore rispetto al punteggio dei tempi: questi risultati potrebbero dipendere dal fatto che l'accuratezza dell'attenzione visiva è scarsa, e questa debolezza potrebbe allungare i tempi di ricerca visiva prima che il comportamento impulsivo prenda il sopravvento, allungando i valori di tempo della prova fino a farli apparire in media. I valori ottenuti nelle prove di TMSV totale e TMSV cluster (al di sotto del 15° percentile) portano a confermare le teorie secondo le quali la compromissione della memoria è una delle comorbidità cognitive dell'epilessia; inoltre, il valore cluster fa ipotizzare che i bambini del campione non abbiano beneficiato particolarmente della strategia di categorizzazione al fine di una migliore memorizzazione. È interessante osservare la differenza fra questi due valori e i valori legati a intrusioni e ripetizioni del test TMSV, che risultano in fascia bassa di norma coerentemente con quanto descritto all'interno del manuale di somministrazione e scoring del test BIA, dove viene evidenziato un andamento evolutivo non chiaro di questi due elementi e un'importanza prevalentemente clinica di questi indici (Marzocchi et al., 2010). I punteggi del questionario SDAG, e in particolare quelli legati all'iperattività, sottolineano come nei bambini del campione un comportamento "anomalo" e riconducibile a disturbi delle Funzioni Esecutive sia stato notato anche dai genitori e osservato nell'ambiente domestico. Questi dati vengono ulteriormente sostenuti dalle osservazioni qualitative durante la somministrazione dei test, dai quali emergono nella totalità dei casi esempi di comportamenti assimilabili a stati di iperattività e/o disattenzione, come l'incapacità di rimanere fermi sulla sedia, la necessità di fare

frequenti pause tra i vari test (spesso sfruttando pretesti quali andare a bere o andare in bagno), la tendenza ad interrompere l'operatore durante la spiegazione delle prove o a distrarsi con discorsi non attinenti alla prova ad esercizio già iniziato. Osservando il grafico nella sua interezza, risulta evidente come la quasi totalità dei punteggi si distribuiscano attorno o sotto il 30° percentile, dimostrando come complessivamente le prestazioni del campione siano inferiori alla media attesa per età.

Passando ad analizzare i risultati del questionario sugli effetti collaterali dei farmaci (grafico 13), si può notare come i dati riferiti al campione indichino una riduzione di concentrazione di severità media, così come una manifestazione di gravità medio-bassa di effetti collaterali quali scarsi risultati scolastici, ridotta concentrazione, difficoltà di attenzione, iperattività, cambiamento di personalità, ma anche sonnolenza e stanchezza. Questi risultati possono in qualche modo porre l'attenzione su una possibile correlazione tra ridotta concentrazione, epilessia e trattamento farmacologico; tuttavia, l'interpretazione del dato andrebbe valutato all'interno di un vissuto di malattia e di accettazione di una terapia farmacologica da parte di un genitore, che potrebbe aver in qualche modo influenzato le risposte.

#### **4.5 Conclusioni**

I risultati della sperimentazione condotta si possono considerare complessivamente a sostegno della tesi secondo la quale una diagnosi di epilessia (e nello specifico di Epilessia da Assenza Infantile) può essere associata ad una compromissione delle Funzioni Esecutive dell'individuo; tuttavia, l'entità numerica ridotta del campione preso in considerazione e la mancanza di un gruppo di controllo non rende possibile un dato chiaro in merito. I risultati ottenuti si uniscono alla letteratura ad oggi presente nel sostenere la correlazione tra diagnosi di Epilessia e Disturbi delle Funzioni Esecutive, ed evidenziano la necessità di ulteriori studi e sperimentazioni su più ampia scala, atti ad approfondire il rapporto tra la patologia comiziale e i vari domini esecutivi. Viene posta inoltre l'attenzione sull'importanza di considerare i possibili effetti collaterali del trattamento antiepilettico in particolare in ambito cognitivo e comportamentale, questo al fine di una scelta terapeutica il più possibile specifica per il tipo di epilessia ma anche con minore ricaduta sulle capacità esecutive.

## **Bibliografia e sitografia**

1. Adams EJ, Nguyen AT, Cowan N. Theories of Working Memory: Differences in Definition, Degree of Modularity, Role of Attention, and Purpose. *Lang Speech Hear Serv Sch*. 2018 Jul 5;49(3):340-355. doi: 10.1044/2018\_LSHSS-17-0114. PMID: 29978205; PMCID: PMC6105130.
2. Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in brain research*, 85, 119-146.
3. Alfstad KA, Clench-Aas J, Van Roy B, Mowinckel P, Gjerstad L, Lossius MI. Psychiatric symptoms in Norwegian children with epilepsy aged 8–13 years: effects of age and gender? *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1231–8.
4. American Psychiatric Association. (2021). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed. – text revision)*.
5. Anderson, M. C., & Levy, B. J. (2009). Suppressing unwanted memories. *Current Directions in Psychological Science*, 18(4), 189-194.
6. Anderson VA, Anderson P, Northam E, et al. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Dev Neuropsychol* 2001; 20 (1): 385– 406. doi:10.1207/S15326942DN2001\_5.
7. Austin, J. K., Shafer, P. O., & Deering, J. B. (2002). Epilepsy familiarity, knowledge, and perceptions of stigma: report from a survey of adolescents in the general population. *Epilepsy & Behavior*, 3(4), 368-375.
8. Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485.
9. Barkley, R. A., & Barkley, R. A. (1998). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment (Vol. 2)*. New York: Guilford press.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26. PMID: 20196795.

11. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):608–14.
12. Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., Testa, F. M., Smith-Rapaport, S., & Beckerman, B. (2000). How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia*, 41(10), 1269-1275.
13. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F. Behavior and social competency in idiopathic and cryptogenic childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Jul;49(7):487–92.
14. Booth JN, Boyle JM, Kelly SW. Do tasks make a difference? Accounting for heterogeneity of performance of children with reading difficulties on tasks of executive function: findings from a meta-analysis. *Br J Dev Psychol*. 2010 Mar;28(Pt 1):133-76. doi: 10.1348/026151009x485432. PMID: 20306629.
15. Buchhalter, J. (2011). Treatment of Childhood Absence Epilepsy—An Evidence-Based Answer at Last! *Treatment of Childhood Absence Epilepsy—An Evidence-based Answer*. *Epilepsy Currents*, 11(1), 12-15.
16. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron* 2004; 44 (1): 195– 208. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.006.
17. Bulteau C, Jambaque I, Viguier D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol*. 2000 May;42(5):319–27.
18. Burgess, Paul & Simons, Jon. (2005). Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. *Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*. 211-231. 10.1093/acprof:oso/9780198526544.003.0018.
19. Cahn-Weiner DA, Boyle PA, Malloy PF. Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Appl Neuropsychol*. 2002;9(3):187-91. doi: 10.1207/S15324826AN0903\_8. PMID: 12584085.
20. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2005 May;46(5):720–30.

21. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008 Nov;49(11):1838–46.
22. Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., ... & Shields, W. D. (2008). Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 49(11), 1838-1846.
23. Cepeda NJ, Kramer AF, Gonzalez de Sather JC. Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Dev Psychol*. 2001 Sep;37(5):715-30. PMID: 11552766.
24. Chatham CH, Yerys BE, Munakata Y. Why won't you do what I want? The informative failures of children and models. *Cogn Dev*. 2012 Oct 1;27(4):349-366. doi: 10.1016/j.cogdev.2012.07.003. PMID: 24453404; PMCID: PMC3894146.
25. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia*. 2011 Aug;52(8):1513–21.
26. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence of Epilepsy and Attention-Deficit Hyperactivity (ADHD) Disorder: A Population-Based Study. *J Child Neurol*. 2012 May 1
27. Collins A, Koechlin E. Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biol*. 2012;10(3):e1001293. doi: 10.1371/journal.pbio.1001293. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22479152; PMCID: PMC3313946.
28. Conant, L. L., Wilfong, A., Inglese, C., & Schwarte, A. (2010). Dysfunction of executive and related processes in childhood absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 18(4), 414-423.
29. Cornoldi C., Gardinale M., Masi A., Petterò L. (1996). *Impulsività e autocontrollo*. Trento, Erikson.
30. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res*. 2008;169:323-38. doi: 10.1016/S0079-6123(07)00020-9. PMID: 18394484; PMCID: PMC2657600.
31. Czernochowski D, Nessler D, Friedman D. On why not to rush older adults--relying on reactive cognitive control can effectively reduce errors at the expense of slowed

- responses. *Psychophysiology*. 2010 Jul 1;47(4):637-46. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00973.x. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20136730; PMCID: PMC3581045.
32. D'Agati E, Cerminara C, Casarelli L, Pitzianti M, Curatolo P. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Dev*. 2012 Nov;34(10):812-7. doi: 10.1016/j.braindev.2012.03.001. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22459253.
33. Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*. 2006;44(11):2037-78. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.02.006. Epub 2006 Mar 31. PMID: 16580701; PMCID: PMC1513793.
34. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2003 May;45(5):292-5.
35. Diamond A., Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23020641; PMCID: PMC4084861.
36. Diamond, A., Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). Principles of frontal lobe function. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry, 466-503.
37. Dunn, D. W., & Kronenberger, W. G. (2005, December). Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 12, No. 4, pp. 222-228). WB Saunders.
38. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Do seizures in children cause intellectual deterioration? *N Engl J Med*. 1986 Apr 24;314(17):1085-8.
39. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK, et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*. 2009 Aug 18;73(7):526-34.
40. Fastenau, P. S., Shen, J., Dunn, D. W., & Austin, J. K. (2008). Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *Journal of learning disabilities*, 41(3), 195-207.

41. Ferrer E, Shaywitz BA, Holahan JM, Marchione K, Shaywitz SE. Uncoupling of reading and IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia. *Psychol Sci.* 2010 Jan;21(1):93-101. doi: 10.1177/0956797609354084. Epub 2009 Nov 23. PMID: 20424029.
42. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. PMID: 15816939.
43. Frey JN, Ruhnau P, Weisz N. Not so different after all: The same oscillatory processes support different types of attention. *Brain Res.* 2015 Nov 11;1626:183-97. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.017. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25721788.
44. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia.* 2005 Apr;46(4):561-7.
45. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull.* 2008 Jan;134(1):31-60. doi: 10.1037/0033-2909.134.1.31. PMID: 18193994.
46. Gersten R., Jordan N.C., Flojo J.R. (2006). Early identification and interventions for students with mathematics difficulties. *Journal of Learning Disabilities*, vol. 38, n. 4, pp.293-304
47. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., ... & Adamson, P. C. (2010). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 362(9), 790-799.
48. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Mappatura dinamica dello sviluppo corticale umano durante l'infanzia fino alla prima età adulta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 maggio 2004; 101(21):8174-9.
49. Gonzalez-Heydrich, J., Dodds, A., Whitney, J., MacMillan, C., Waber, D., Faraone, S. V., ... & Biederman, J. (2007). Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy & Behavior*, 10(3), 384-388.
50. Gopnik, A., & Rosati, A. (2001). Duck or rabbit? Reversing ambiguous figures and understanding ambiguous representations. *Developmental science*, 4(2), 175-183.

51. Grossberg S. Attention: Multiple types, brain resonances, psychological functions, and conscious states. *J Integr Neurosci*. 2021 Mar 30;20(1):197-232. doi: 10.31083/j.jin.2021.01.406. PMID: 33834707.
52. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3135–48.
53. Hermann, B., Jones, J., Dabbs, K., Allen, C. A., Sheth, R., Fine, J., Seidenberg, M. (2007). The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*, 130(12), 3135-3148.
54. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, Abdulla F, Zuberi SM, Trinka E, Specchio N, Somerville E, Samia P, Riney K, Nabbout R, Jain S, Wilmshurst JM, Auvin S, Wiebe S, Perucca E, Moshé SL, Tinuper P, Wirrell EC. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1475-1499. doi: 10.1111/epi.17236. Epub 2022 May 3. PMID: 35503716.
55. Hoie B, Mykletun A, Sommerfelt K, Bjornaes H, Skeidsvoll H, Waaler PE. Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy. A population-based study from Western Norway. *Seizure*. 2005 Jun;14(4):223–31.
56. Hoie B, Mykletun A, Waaler PE, Skeidsvoll H, Sommerfelt K. Executive functions and seizure-related factors in children with epilepsy in Western Norway. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Jun;48(6):519–25.
57. Hoie B, Sommerfelt K, Waaler PE, Alsaker FD, Skeidsvoll H, Mykletun A. Psychosocial problems and seizure-related factors in children with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2006 Mar;48(3):213–9.
58. Holdsworth, L., & Whitmore, K. (1974). A study of children with epilepsy attending ordinary schools. I: their seizure patterns, progress and behaviour in school. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 16(6), 746-758.
59. Karayanidis F, Whitson LR, Heathcote A, Michie PT. Variability in proactive and reactive cognitive control processes across the adult lifespan. *Front Psychol*. 2011 Nov 8;2:318. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00318. PMID: 22073037; PMCID: PMC3210488.



60. Kerr A, Zelazo PD. Development of "hot" executive function: the children's gambling task. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):148-57. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00275-6. PMID: 15134849.
61. Kirkham, N. Z., Cruess, L., & Diamond, A. (2003). Helping children apply their knowledge to their behavior on a dimension-switching task. *Developmental science*, 6(5), 449-467.
62. Kloo D, Perner J. Disentangling dimensions in the dimensional change card-sorting task. *Dev Sci.* 2005 Jan;8(1):44-56. doi: 10.1111/j.1467-7687.2005.00392.x. PMID: 15647066.
63. Kray J. Task-set switching under cue-based versus memory-based switching conditions in younger and older adults. *Brain Res.* 2006 Aug 11;1105(1):83-92. doi: 10.1016/j.brainres.2005.11.016. Epub 2006 Jan 4. PMID: 16387284.
64. Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, 21(1), 59–80. <https://doi.org/10.1348/026151003321164627>
65. Lie, C. H., Specht, K., Marshall, J. C., & Fink, G. R. (2006). Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuroimage*, 30(3), 1038-1049.
66. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet.* 2012 Sep 29;380(9848):1180-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X. PMID: 23021287; PMCID: PMC3838617.
67. Lossius MI, Clench-Aas J, van Roy B, Mowinckel P, Gjerstad L. Psychiatric symptoms in adolescents with epilepsy in junior high school in Norway: a population survey. *Epilepsy Behav.* 2006 Sep;9(2):286–92.
68. Louie K, Glimcher PW. Separating value from choice: delay discounting activity in the lateral intraparietal area. *J Neurosci.* 2010 Apr 21;30(16):5498-507. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5742-09.2010. PMID: 20410103; PMCID: PMC2898568.
69. Lunt L, Bramham J, Morris RG, Bullock PR, Selway RP, Xenitidis K, David AS. Prefrontal cortex dysfunction and 'Jumping to Conclusions': bias or deficit? *J Neuropsychol.* 2012 Mar;6(1):65-78. doi: 10.1111/j.1748-6653.2011.02005.x. Epub 2011 May 9. PMID: 22257612.

70. Marzocchi GM, Bongarzone E, Conti S, Ferla L, Liconti E, Tomasoni E. La valutazione e l'intervento per le Funzioni Esecutive in età evolutiva. 2024, Edizioni Centro Studi Erikson S.p.A., ISBN: 978-88-590-3792-7
71. Marzocchi G., Re A., Cornoldi C. (2010). BIA – Batteria Italiana per l'ADHD per la valutazione dei bambini con deficit di attenzione/iperattività. Trento: Erikson. ISBN: 978-88-6137-570-3
72. McDermott S, Mani S, Krishnaswami S. A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *Journal of Epilepsy*. 1995;8(2):110.
73. Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*. 2002 Feb 15;22(4):1480–95.
74. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000 Aug;41(1):49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734. PMID: 10945922.
75. Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI. Delay of gratification in children. *Science*. 1989 May 26;244(4907):933-8. doi: 10.1126/science.2658056. PMID: 2658056.
76. Moeller, F., Siebner, H. R., Wolff, S., Muhle, H., Granert, O., Jansen, O., ... & Siniatchkin, M. (2008). Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*, 49(9), 1510-1519.
77. Moriguchi Y, Hiraki K. Prefrontal cortex and executive function in young children: a review of NIRS studies. *Front Hum Neurosci*. 2013 Dec 17;7:867. doi: 10.3389/fnhum.2013.00867. PMID: 24381551; PMCID: PMC3865781.
78. Munakata Y, Snyder HR, Chatham CH. Developing Cognitive Control: Three Key Transitions. *Curr Dir Psychol Sci*. 2012 Apr;21(2):71-77. doi: 10.1177/0963721412436807. PMID: 22711982; PMCID: PMC3375849.
79. Okano, H., Hirano, T., & Balaban, E. (2000). Learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(23), 12403-12404.
80. Oostrom, K. J., Schouten, A., Kruitwagen, C. L. J. J., Peters, A. C. B., Jennekens-Schinkel, A., & Schinkel for the Dutch Study of Epilepsy in Childhood (DuSECh).

- (2002). Attention deficits are not characteristic of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. *Epilepsia*, 43(3), 301-310.
81. <https://www.ospedalebambinogesu.it/epilessia-il-30-delle-crisi-si-manifesta-a-scuola-i-medici-del-bambino-gesu-formano-insegnanti-e-adolescenti-110093/#:~:text=EPILESSIA%3A%20COLPISCE%201%20PERSONA%20SU,si%20manifesta%20prima%20della%20pubert%C3%A0>
82. Pascalicchio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, Lin K, Caboclo LO, Vidal-Dourado M, Ferreira Guilhoto LM, Yacubian EM. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav.* 2007 Mar;10(2):263–7.
83. Posner, M. I., DiGirolamo, G. J., & Parasuraman, R. (1998). The attentive brain. *Executive attention: conflict, target detection and cognitive control*, 401-423.
84. Postle BR, Brush LN, Nick AM. Prefrontal cortex and the mediation of proactive interference in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2004 Dec;4(4):600-8. doi: 10.3758/cabn.4.4.600. PMID: 15849900; PMCID: PMC1201535.
85. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive dysfunction. *Continuum (Minneap Minn).* 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):646-59. doi: 10.1212/01.CON.0000466658.05156.54. PMID: 26039846; PMCID: PMC4455841.
86. Rachlin H, Raineri A, Cross D. Subjective probability and delay. *J Exp Anal Behav.* 1991 Mar;55(2):233-44. doi: 10.1901/jeab.1991.55-233. PMID: 2037827; PMCID: PMC1323057.
87. Rantanen K, Eriksson K, Nieminen P. Cognitive impairment in preschool children with epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Aug;52(8):1499–505.
88. Rantanen K, Nieminen P, Eriksson K. Neurocognitive functioning of preschool children with uncomplicated epilepsy. *J Neuropsychol.* 2010 Mar;4(Pt 1):71–87.
89. Reilly CJ. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. *Res Dev Disabil.* 2011 May-Jun;32(3):883-93. doi: 10.1016/j.ridd.2011.01.019. PMID: 21310586.
90. Reuner G, Kadish NE, Doering JH, Balke D, Schubert-Bast S. Attention and executive functions in the early course of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016

- Jul;60:42-49. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.011. Epub 2016 May 11. PMID: 27179191.
91. Rodenburg, R., Stams, G. J., Meijer, A. M., Aldenkamp, A. P., & Deković, M. (2005). Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *Journal of pediatric psychology, 30*(6), 453-468.
  92. Rueda MR, Moyano S, Rico-Picó J. Attention: The grounds of self-regulated cognition. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2023 Jan;14(1):e1582. doi: 10.1002/wcs.1582. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34695876.
  93. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):256–64.
  94. Rutter M, Graham P, Yule W. *A neuropsychiatric study in childhood.* London: S.I.M.P./William Heineman Medical Books; 1970.
  95. Sánchez-Carpintero, R., & Neville, B. G. (2003). Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia, 44*(10), 1340-1349.
  96. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276062; PMCID: PMC5386840.
  97. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, Hecox K, Inglese C, Mack K, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Developmental medicine and child neurology.* 1999 Nov;41(11):724–31.
  98. Sherman, E. M., Brooks, B. L., Akdag, S., Connolly, M. B., & Wiebe, S. (2010). Parents report more ADHD symptoms than do teachers in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 19*(3), 428-435.
  99. 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), 1083-1091.
  100. Simpson A, Riggs KJ, Beck SR, Gorniak SL, Wu Y, Abbott D, Diamond A. Refining the understanding of inhibitory processes: how response prepotency is created and overcome. *Dev Sci.* 2012 Jan;15(1):62-73. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01105.x. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22251293; PMCID: PMC3405835.

101. Simpson A, Riggs KJ. Under what conditions do young children have difficulty inhibiting manual actions? *Dev Psychol.* 2007 Mar;43(2):417-28. doi: 10.1037/0012-1649.43.2.417. PMID: 17352549.
102. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science.* 1999 Mar 12;283(5408):1657-61. doi: 10.1126/science.283.5408.1657. PMID: 10073923.
103. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., ... & Auvin, S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1398-1442.
104. Stedron JM, Sahni SD, Munakata Y. Common mechanisms for working memory and attention: the case of perseveration with visible solutions. *J Cogn Neurosci.* 2005 Apr;17(4):623-31. doi: 10.1162/0898929053467622. PMID: 15829082.
105. Summerfield C, Egnér T. Expectation (and attention) in visual cognition. *Trends Cogn Sci.* 2009 Sep;13(9):403-9. doi: 10.1016/j.tics.2009.06.003. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716752.
106. Swanson, J. M., Sergeant, J. A., Taylor, E., Sonuga-Barke, E. J., Jensen, P. S., & Cantwell, D. P. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *The Lancet*, 351(9100), 429-433.
107. Theeuwes J. Exogenous and endogenous control of attention: the effect of visual onsets and offsets. *Percept Psychophys.* 1991 Jan;49(1):83-90. doi: 10.3758/bf03211619. PMID: 2011456.
108. Theeuwes J. Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychol (Amst).* 2010 Oct;135(2):77-99. doi: 10.1016/j.actpsy.2010.02.006. Epub 2010 May 26. PMID: 20507828.
109. Tosun D, Dabbs K, Caplan R, Siddarth P, Toga A, Seidenberg M, et al. Deformation-based morphometry of prospective neurodevelopmental changes in new onset paediatric epilepsy. *Brain.* 2011 Apr;134(Pt 4):1003–14.
110. Varvara P, Varuzza C, Sorrentino AC, Vicari S, Menghini D. Executive functions in developmental dyslexia. *Front Hum Neurosci.* 2014 Mar 7;8:120. doi: 10.3389/fnhum.2014.00120. PMID: 24639640; PMCID: PMC3945518.

111. Vega, C., Vestal, M., DeSalvo, M., Berman, R., Chung, M., Blumenfeld, H., & Spann, M. N. (2010). Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 19(1), 82-85.
112. Vicari S., Di Vara S. *Funzioni Esecutive e disturbi dello sviluppo*. 2022, Edizioni Centro Studi Erikson S.p.A., ISBN: 978859031963
113. Williams, J., Lange, B., Phillips, T., Sharp, G. B., DelosReyes, E., Bates, S., ... & Simpson, P. (2002). The course of inattentive and hyperactive-impulsive symptoms in children with new onset seizures. *Epilepsy & Behavior*, 3(6), 517-521.
114. Williams, J., Schulz, E. G., & Griebel, M. L. (2001). Seizure occurrence in children diagnosed with ADHD. *Clinical pediatrics*, 40(4), 221-224.
115. Williams, J., Steel, C., Sharp, G. B., DelosReyes, E., Phillips, T., Bates, S., ... & Griebel, M. L. (2003). Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(6), 729-732.
116. Wobraich, M. Hannah J. Baumgaertel A (1998). Examination of DSM-IV criteria for attention deficit/hyperactivity disorder in a country: wide sample. *J. Dev. Behav. Pediatr*, 19, 162-168.
117. World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, 362.

## Allegati

### Allegato 1: questionario di valutazione dei farmaci antiepilettici

Questa sezione si propone di valutare la gravità dei possibili effetti collaterali del trattamento antiepilettico, presentati nelle ultime 4 settimane, dal vostro bambino. Spuntare per favore la casella di ogni linea che vi sembra più appropriata. Non includere sintomi che sembrano legati ad attacchi epilettici o problemi cronici indipendenti dai trattamenti antiepilettici attualmente in vigore.

<b>Effetti collaterali correlati UNICAMENTE con i farmaci antiepilettici in corso</b>	<b>Assenza dell'effetto collaterale (1)</b>	<b>Bassa severità dell'effetto collaterale (2)</b>	<b>Severità da bassa a media dell'effetto collaterale (3)</b>	<b>Severità media dell'effetto collaterale (4)</b>	<b>Severità da media ad alta dell'effetto collaterale (5)</b>	<b>Alta severità dell'effetto collaterale (6)</b>
1. Rallentamento del pensiero						
2. Difficoltà di memoria						
3. Confusione						
4. Scarsi risultati scolastici						
5. Ridotta concentrazione						
6. Difficoltà di attenzione						
7. Instabilità della marcia						

8. Goffaggine, scarsa coordinazione						
9. Cadute (altre rispetto alle crisi di epilessia)						
10. Difficoltà nel parlare						
11. Aggressività						
12. Iperattività						
13. Cambiamento di personalità						
14. Sonnolenza						
15. Stanchezza						
16. Vertigini						
17. Cefalea						
18. Aumento di appetito						
19. Aumento di peso						
20. Perdita di appetito						
21. Perdita di peso						



## **Ringraziamenti**

La lunghezza di questa sezione rispecchia l'immensa fortuna che di cui ho avuto il privilegio di godere in questi ultimi tre anni, e che mi ha permesso di mantenere, tanto quanto di far entrare nella mia vita, persone importanti, con cui ho condiviso e da cui ho imparato tanto. Quello che sto per dire non è sufficiente ad esprimere la gratitudine che provo nei confronti di tutti voi e del Fato che ha permesso di farci incontrare.

Per prima cosa vorrei ringraziare la mia Relatrice, la Dott.ssa Maddalena Duca, alla quale devo dire grazie prima di tutto per aver reso possibile la mia esperienza di tirocinio a Lione, senza la quale questa tesi non avrebbe visto la luce, e in secondo luogo per aver creduto nel mio progetto ed avermi affiancata in ogni fase del suo sviluppo. Con lei ringrazio anche tutto il personale della UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'ospedale di Macerata, che mi hanno accolta permettendomi di svolgere il mio studio e affiancata nelle difficoltà riscontrate lungo il percorso.

Ringraziamenti altrettanto dovuti sono quelli alla mia Correlatrice, la Dott.ssa Lucrezia D'Oro, che ancor prima che una correlatrice, è stata in questi ultimi due anni una Mentore: ti ringrazio, Lu, perché mi hai fatto scoprire l'immensa bellezza della professione del TNPEE, facendomi innamorare di quello che facciamo e contemporaneamente guidandomi nei confronti di tutte le prospettive e le opportunità di questo lavoro. Per questo, per il calore con cui mi hai accolta nella tua stanza di terapia e mi hai accompagnata all'interno delle tue sedute, ti sarò sempre immensamente grata.

Oltre a Lucrezia, devo dire grazie anche a tutti gli altri professionisti con cui ho avuto la possibilità di entrare in contatto in questi anni di tirocinio: le Dottoresse Moira Luzi, Elena Letizi, Francesca, Cecilia Tallevi e tutto lo staff dell'Ambulatorio di riabilitazione Don Gnocchi di Fano; le Dottoresse Giulia Mazza e Chiara Galletti, tutto lo staff del Centro Ambulatoriale Santo Stefano di Pesaro e il Dottor Giovanni Patregnani, con cui ho condiviso parte del percorso di tirocinio e a cui mi sono riferita (e mi riferisco ancora) per ogni dubbio e necessità di un parere come si con i compagni di scuola più grandi; il Dottor Vania Herbillon, la Dottoressa Faustine Ilski-Lecoanet e tutto lo staff del reparto di Epilettologia Clinica, Disturbi del sonno e Neurologia Funzionale del bambino dell'Ospedale Femme-Mère-Enfant di Lione, dove l'idea di questa Tesi di Laurea ha preso forma; la Dottoressa Letizia Pagnoni e tutto lo staff della sede dell'AST 1 di Pesaro

in Via Nanterre. Ognuno di voi è riuscito a dare un apporto importante alla mia formazione, e ogni esperienza è stata essenziale a plasmare la terapeuta che sarò. Vi ringrazio quindi per la pazienza nell'insegnare qualcosa di nuovo ad una studentessa ignara, per la voglia di condividere la vostra formazione e i vostri consigli con me, per la gentilezza nell'accogliermi nel vostro ambiente di lavoro e per la spensieratezza nel condividere pause pranzo e caffè.

Ringrazio i numerosi docenti che nell'arco di questo percorso ci hanno insegnato con passione ed entusiasmo, e in particolare ringrazio le Dottoresse Valeria Buongiorno e Cristina Cavalera per l'enorme lavoro svolto in questi tre anni, per essere state non solo delle docenti, ma soprattutto guide, sostenitrici, alleate, e in molte occasioni, compagne di viaggio. Da studentessa e da rappresentante sono consapevole di avervi, a volte, perseguitato con le mie richieste, ma vi ringrazio per non aver mai perso la volontà e la voglia di offrirci le migliori opportunità possibili, e di non aver mai perso il sorriso mentre lo facevate.

Un grazie con tutto il cuore va ai miei compagni di (dis)avventure, il miglior regalo di questo percorso universitario, le spalle su cui piangere nei momenti in cui tutto sembrava buio e le mani tese in aiuto senza le quali dubito sarei arrivata a questo traguardo allo stesso modo: i miei adorati Pistacoppi. Se dovessi mettermi ad elencare tutti i motivi e tutti i momenti per cui meritate di essere ringraziati, finirei probabilmente per scrivere un capitolo di ringraziamenti più lungo dell'intera tesi, ciò nonostante, sento il bisogno di ringraziarvi dal profondo per il tempo libero passato insieme a scoprire che siamo tutti un po' fuori di testa, ma che ci combiniamo bene insieme, tra una partita a Lupus in Tabula, una mangiata di pizza delle Casette e una compilation di sticker a strapparti un sorriso nei momenti più necessari (ma anche più inopportuni). Vi ringrazio perché, quando si trattava di impegni accademici, avete sempre scelto l'alleanza piuttosto che la competizione, e guardate dove siamo arrivati ora, tutti e 16 con la corona d'alloro al capo nello stesso momento. Vi ringrazio per l'opportunità di condividere con voi la mia prima grande esperienza fuori casa della mia vita, 3 anni nella grande metropoli di Macerata avrebbero potuto prospettarsi grigi e uggiosi, ma voi avete fatto in modo di rendere piacevole ogni momento, dalle passeggiate sotto la pioggia per raggiungere la mensa, alle transumanze su e giù per le Marche con la macchina dello studente stracolma di borse, chiacchiere e risate. Insomma, vi ringrazio per aver condiviso tutti insieme questo percorso durato 3 anni, mi

auguro con tutta me stessa che questo sodalizio tanto fruttuoso quanto piacevole prosegua anche una volta che varcheremo le porte della nostra Domus da Dottori, e vi auguro che il futuro riservi grandi soddisfazioni ad ognuno di voi. Grazie Virginia, Sara, Martina, Elena, Aurora, Valentina, Michela, Beatrice, Arianna, Miriam, Elisa, Susanna, Arianna, Francesca, e, ultimo ma non meno importante, nonché unico maschio, Enrico.

E dopo i Pistacoppi, non può che essere il momento dei Bewolla: da quando vi ho conosciuti ho sempre avuto qualcuno con cui passare le serate e le nottate per distrarre la mente (anche se finendo a litigare sui giochi da tavolo), ho trovato un posto dove potermi sfogare di ogni ingiustizia della vita con il pieno sostegno degli altri membri (ma solo finché scrivo in caps lock), ho scoperto che la mia non era una probabile dislessia non diagnosticata, ero solo un Vocaboliere senza saperlo ancora, ho trovato un gruppo di persone con cui condivido praticamente sempre qualsiasi idea e con cui il confronto pacato e pacifico è sempre la soluzione, ma soprattutto ho trovato un esercito di vittime sacrificali con cui testare ogni gioco che comincerò da utilizzare in terapia, e non importa se sulla scatola sarà indicato per 3-10 anni, qualcuno di voi riuscirà sempre a fare schifo e andare in frustrazione rendendomi l'esperienza di simulazione di terapia estremamente realistica. Quindi grazie Nicole e grazie Giorgia per la nostra assidua corrispondenza telematica a tema cibo, feste, bambini ed animalotti carini. Grazie Miccio per avermi accolta in casa tua ogni volta che ero una profuga senza fissa dimora anche solo per una cena (ricambierò lavando i piatti al posto tuo nella casa Bewolla quando lo vorrai). Grazie Ange per avere sempre palesemente torto e permettermi di avere di conseguenza sempre ragione, ma anche di condividere con me l'amore incondizionato per i bimbi e scambiarti con me occhi dolci ogni volta che ne intercettiamo uno. Grazie Ale e grazie Bianco per le nostre serate invernali trascorse a chiacchiere e schifezze da mangiare (tranne quando cucina Giovi, in quel caso grazie delle prelibatezze con cui mi hai viziato). Grazie Orla per essere disponibile a sistemarmi letteralmente qualsiasi cosa ogni volta che io rompo qualcosa e non lo so utilizzare. Grazie Sasha per la delicatezza con cui i fai il solletico e per l'argilla a Catan. Grazie Duraz per aver fatto le veci di Alberto nel suo lungo periodo di convalescenza. Grazie P per la gentilezza con cui mi spieghi le cose ogni volta che me ne esco con un dubbio medico e per l'entusiasmo con cui mi racconti tutte le tue esperienze di vita più improbabili (e soprattutto grazie per avermi insegnato di temere la camomilla se ci tengo alla mia vita). Grazie Eddy per le serate Narghileddy e per

l'inesauribile voglia di confrontarsi, sempre nei limiti della pacatezza ovviamente. Grazie Eli, perché nonostante siamo già riusciti a farti assaggiare la nostra pazzia, non sei ancora fuggita a gambe levate. Last but not least, grazie Susca, dal giorno in cui mi hai giudicata per quanto mangiassi al kebab della stazione sei stato una presenza costante nella mia vita, e ad oggi so di avere un migliore amico con cui parlare dei miei problemi e fare i discorsi più profondi, ma anche una migliore amica con cui andare a fare shopping e sorseggiare tisane. Semplicemente grazie, ragazzi.

Grazie a Linda, per i nostri 13 anni di amicizia, che resiste immutata nel tempo e si consolida nonostante le distanze; indipendentemente da dove mi trovo, che cosa mi sta succedendo o da quanto tempo non ti sento, so sempre che se ne avrò bisogno, avrò il tuo affetto incondizionato e il tuo cieco sostegno dalla mia parte, e così sarà sempre per te da parte mia.

Grazie alla mia mamma e al mio babbo, perché hanno sempre fatto di tutto per permettermi di inseguire i miei sogni e non hanno mai smesso di credere in me, e grazie a mia sorella, che si è ritrovata senza più sorella maggiore in casa da un giorno all'altro ma non ha mai smesso di volermi bene (anche perché altrimenti, chi altro la aiuterebbe a studiare in videocchiamata?). la certezza del vostro sostegno mi è stata essenziale per non mollare nei momenti più difficili di questo percorso.

Grazie ad Alberto, il mio compagno di viaggio, il migliore amico con cui tiro fuori il meglio (o peggio) di me e l'amore della mia vita, che mi ha accompagnata mano nella mano in ogni grande traguardo negli ultimi 7 anni e non si è mai tirato indietro dal sostenermi durante tutte le difficoltà, buona fetta di questo traguardo appartiene a te, senza la tua presenza la mia vita sarebbe un po' più grigia, un po' meno facile, e decisamente meno divertente. Grazie per aver scelto di condividere questo viaggio con me e grazie di continuare a scegliere di restarmi accanto ogni giorno, ti amo.

Infine, grazie ad ogni bimbo che ho avuto il privilegio di incontrare lungo questo percorso, grazie per avermi permesso di conoscere la vostra storia e per avermi lasciato imparare tanto da voi, grazie per i vostri sorrisi in cui trovo tutta la motivazione che mi serve per affrontare le sfide che mi si pongono lungo la strada, e grazie per esservi rubati il mio cuore. tutto questo è per voi.

