



Corso di dottorato di ricerca in:

“Alimenti e salute umana”

Ciclo XXXI

Disturbi del sonno in bambini con tumore cerebrale e loro
correlazione con i deficit neurocognitivi

Dottorando

Dott.ssa Chiara Pilotto

Supervisore

Prof. Giuseppe Damante

Anno 2019

INDICE

1	ABSTRACT	5
2	TUMORI CEREBRALI	9
2.1	Classificazione.....	9
2.2	SINTOMATOLOGIA	13
2.2.1	Sintomi da ipertensione endocranica	15
2.2.2	Coinvolgimento o infiltrazione di specifiche parti del SNC.....	16
2.2.3	Epilessia e tumori cerebrali.	18
2.3	Diagnosi	20
2.4	Terapia.....	23
2.4.1	Chirurgia.....	23
2.4.2	Radioterapia.....	23
2.4.3	Chemioterapia	24
2.5	Sopravvivenza a lungo termine	24
3	DISTURBI DEL SONNO	26
3.1	Meccanismi del sonno e sua fisiologia	26
3.1.1	Sonno e veglia	26
3.2	Anatomia del sonno.....	27
3.2.1	Controllo della respirazione e della ventilazione.....	29
3.3	Struttura del sonno.....	31
3.3.1	Macrostruttura del sonno.....	31
3.4	Disturbi del sonno in età pediatrica	32
3.4.1	Insomnia	33
3.4.2	Parasonnie	34
3.4.3	Disturbi respiratori nel sonno	37
3.4.4	Disturbi del ritmo circadiano	39
4	DEFICIT NEUROCOGNITIVI	41
4.1	Memoria	43
4.2	Attenzione	45
4.3	Linguaggio	46
5	FASE UNO: DISTURBI DEL SONNO MEDIANTE QUESTIONARIO (142).....	48
5.1	Obiettivo primario	48
5.2	Disegno dello studio.....	48
5.3	Materiali e metodi	48
5.3.1	Children’s Sleep Habits Questionnaire (CSHQ).....	49

5.4	Analisi statistica	50
5.5	Risultati	51
5.5.1	Popolazione “casi”	51
5.5.2	Questionario del sonno	51
6	FASE 2: DISTURBI DEL SONNO STUDIATI MEDIANTE POLISONNOGRAFIA	53
6.1	Obiettivo primario	53
6.2	Disegno dello studio	53
6.3	Materiali e metodi	53
6.3.1	Polisonnografia	53
6.4	Analisi statistica	56
6.5	Risultati	56
7	FASE 3: DISTURBI DEL SONNO E DEFICIT NEUROCOGNITIVI	61
7.1	Obiettivo primario	61
7.2	Disegno dello studio	61
7.3	Materiali e metodi	61
7.3.1	NEPSY-II	62
7.4	Analisi statistica	65
7.5	Risultati	65
8	DISCUSSIONE	70
8.1	Alterazioni respiratorie	70
8.1.1	Apnee ostruttive	71
8.1.2	Apnee centrali	71
8.2	Parasonnie	73
8.3	Insonnia e sonno disturbato	74
8.4	Durata del sonno e sonnolenza diurna	75
8.5	Alterazione dell’assetto elettroencefalografico del sonno	76
8.6	Funzioni cognitive e sonno	77
8.6.1	Memoria	78
8.6.2	Funzioni esecutive ed attenzione	78
8.6.3	Funzioni di elaborazione visuo-spaziale	79
8.6.4	Deficit neurocognitivi e sonno	79
9	LIMITI DELLO STUDIO	82
10	CONCLUSIONE	83
11	BIBLIOGRAFIA	85
	ALLEGATO A	96

A Alice e Francesco

1 ABSTRACT

Il sonno è un sistema neurologico complesso essenziale per la vita, legato a diversi meccanismi biologici di controllo localizzati a livello del Sistema Nervoso Centrale. Vari tipi di danno a tale livello possono interferire con i processi fisiologici del sonno. I disturbi del sonno rappresentano un comune problema dell'età evolutiva. Secondo diversi studi si stima che circa il 37% dei bambini delle scuole elementari e il 25% degli adolescenti presentino problematiche relative al sonno.

Le neoplasie cerebrali rappresentano la seconda neoplasia in età pediatrica dopo la Leucemia Linfoblastica Acuta e sono la prima neoplasia solida per frequenza. Il primo approccio terapeutico nella cura dei tumori del SNC è rappresentato dall'intervento neurochirurgico di asportazione seguito dalla radioterapia e dalla chemioterapia. La radioterapia è responsabile di diverse alterazioni a livello del SNC legate a effetti endocrini e neurocognitivi. Il trend di sopravvivenza per queste neoplasie è in aumento; per i casi diagnosticati più recentemente, infatti, raggiunge sopravvivenze a 5, 10 e 15 anni di 79%, 75% e 74% rispettivamente, secondo i dati ISTAT.

Con l'aumento della sopravvivenza si presenteranno sempre più problematiche relative alla qualità di vita complessiva dei pazienti oncologici, in particolare di tipo neurocognitivo.

La prevalenza dei disturbi del sonno nei bambini con tumore cerebrale è stata poco studiata in letteratura. Le cause di tali disturbi, collegate sia ad un meccanismo diretto della neoplasia sui centri di controllo del sonno, sia agli effetti dei trattamenti, chirurgici e/o chemio e radioterapici, non sono tutt'ora completamente comprese.

La presenza di un sonno disturbato può avere conseguenze rilevanti sulle performance diurne. Nei soggetti dell'età evolutiva questo aspetto si traduce in problematiche di natura emozionale e comportamentale oltre che in difficoltà scolastiche, legate in particolare ad l'alterazione delle capacità mnemoniche, esecutive e a deficit dell'attenzione, che possono andare ad aggiungersi alle problematiche note legate ai trattamenti.

Lo studio proposto ha lo scopo di individuare la presenza di disturbi del sonno nella popolazione pediatrica con neoplasia cerebrale, di caratterizzare eventuali disturbi ed associarli ad eventuali deficit

neurocognitivi. Dalla prima parte dello studio è stata individuata, attraverso un questionario, una prevalenza dei disturbi del sonno tendenzialmente maggiore nella popolazione con tumore cerebrale rispetto alla popolazione sana di controllo. In particolare, parasonnie e risvegli notturni hanno presentato una prevalenza significativamente superiore rispetto alla popolazione di controllo. Nella seconda parte, caratterizzata dallo studio polisonnografico della popolazione di bambini con neoplasia cerebrale, è emerso come ci sia una prevalenza di disturbi respiratori (OSAS) di tipo centrale nei bambini con localizzazione sottotentoriale e come sia presente una modifica della struttura elettroencefalografica del sonno. Nella terza parte ho valutato le capacità neurocognitive dei bambini trattati per tumore cerebrale, evidenziando la presenza di deficit nei domini relativi alla elaborazione visuo-spaziale, alla memoria e apprendimento e alla attenzione e funzioni esecutive senza però riscontrarne una chiara correlazione con la qualità del sonno.

La limitata numerosità campionaria, dovuta principalmente all'incidenza relativamente bassa di tali neoplasie e ai criteri di esclusione dello studio, non permette comunque di trarre conclusioni definitive.

Tale percorso vuole quindi sottolineare l'importanza del monitoraggio del sonno nel follow up dei bambini trattati per tumore cerebrale, per poter eventualmente avviare trattamenti comportamentali e/o farmacologici per migliorarne la qualità della vita.

ABSTRACT

Sleep is a complex neurological process essential for life. Several parts of the brain are involved in the regulation of this mechanism. Different brain damages, like injuries or brain surgery, could produce sleep alteration.

According to some studies, sleep disturbances are common problems in different developmental ages, reaching an incidence up to 37% in children attending primary school, and 25% among adolescents.

Brain tumours represent the more frequent solid tumours in children and their survival has been improving. The therapeutic approach comprises surgery, followed by chemotherapy and/or

radiotherapy, according to subtypes and treatment protocols. Some studies showed a relationship between the outcomes of paediatric brain tumour survivors and the different therapeutic approach. They described behavioural problems, memory deficiency, fatigue, and psychological and neurocognitive consequences, as late effects.

Only few studies evaluated the prevalence of sleep disorders (SD) in children treated for brain tumours, failing to fully understand the involved mechanisms. Some Authors suggested an alteration in the regulatory pathway of sleep, due to the presence of the tumour itself or as an effect of treatments. A disturbed sleep produces important consequences on daytime performance, as memory defects, attention deficits, and alteration of psychosocial functioning, thus impacting on patients' quality of life. Furthermore, sleep is critical for neural recovery and tissue repair.

The aim of the present study is to evaluate the prevalence and type of sleep disorder among children treated for brain tumours.

The first part of the study analysed the prevalence of sleep disorders with a Sleep Questionnaire, comparing children treated for brain tumour to healthy population. Our study revealed a trend toward SD in children with brain tumor when compared to healthy population. A significant difference was obtained only for parasomnia and night awakenings.

In the second part Polysomnography (PSG) was performed in children treated for brain tumour. We found a significant higher prevalence of central apnea in children with subtentorial tumour, compared with sovratentorial localization. Moreover, PSG showed a sleep night organization's alteration.

In the third part neurocognitive performances in children treated for brain tumour were analyzed confirming deficits in some fields, as described in literature. On the other side, our study failed to find a direct correlation between SD and the worsening of daily performances.

The small sample size, mainly due to the relatively low incidence of brain tumour and to the exclusion criteria, does not allow to draw definitive conclusions.

The main aim of this studies is to highlight the role of sleep follow up in patients treated for brain tumour, to potentially set up a behavioural or pharmacological therapy to improve children's quality of life.

2 TUMORI CEREBRALI

I tumori cerebrali rappresentano la seconda neoplasia per incidenza in età pediatrica, prima neoplasia solida. Ogni anno negli USA vengono riportate 4000 nuove diagnosi in bambini e ragazzi tra gli 0-19 anni (1). Le neoplasie primitive del SNC nella fascia di età 0-14 anni hanno un tasso di incidenza medio di 5,37 per 100.000 persone all'anno (2) e sono la causa principale di mortalità e morbilità correlata al cancro (3). Il tasso di mortalità annuale per questi bambini, aggiustato per età, è di 0,7 per 100.000 (2).

In Italia secondo il Rapporto Airtum 2012 per pazienti tra gli 0 e i 19 anni, i tumori a carico del SNC rappresentano il 13% delle neoplasie (4). Il tasso di incidenza standardizzato per età è di 22 casi per milione per i maschi e di 19 casi per milione per le femmine. L'andamento è bimodale: mostra un picco nella fascia tra 1 e 4 anni, e una successiva diminuzione al crescere dell'età che colloca nella fascia di età tra i 10-14 anni i tassi di incidenza di 15 casi per milione per i maschi e 12 per le femmine, che crescono nuovamente negli adolescenti (15-19), senza differenze significative di genere. Astrocitomi e tumori embrionali intracranici e intraspinali rappresentano ciascuno il 28% dei casi, seguiti da gliomi (12%) ed ependimomi (11%). La sopravvivenza cumulativa a 5 anni dalla diagnosi non mostra grande variabilità a seconda dell'età della diagnosi.

2.1 CLASSIFICAZIONE

Storicamente la classificazione delle neoplasie cerebrali si basava sulla cellula di origine, valutando poi il grado di differenziazione. La caratterizzazione istologica dipende dall'aspetto microscopico alla colorazione dell'ematossilin-eosina, dall'espressione immunoistochimica e dalla caratterizzazione ultrastrutturale. Studi condotti in passato hanno dimostrato la base genetica di alcuni tipi di tumore, facendo crescere la convinzione che questi aspetti debbano essere integrati nella classificazione (5, 6). La nuova classificazione del WHO del 2016 infatti ha integrato gli aspetti fenotipici agli aspetti genotipici in particolare per alcuni tipi di tumore (7).

In particolar modo la nuova classificazione introduce numerose differenze rispetto alla precedente del 2007:

- Formula il concetto di come la diagnosi di tumore cerebrale debba essere strutturata nell'era molecolare
- Ristruttura la classificazione dei gliomi diffusi, incorporando delle sottocategorie definite geneticamente
- Ristruttura la classificazione dei medulloblastomi, incorporando delle sottocategorie definite geneticamente
- Ristruttura la classificazione per altri tumori embrionali, in particolar modo incorporando alcune entità definite geneticamente e rimuovendo la definizione “tumori neuroectodermici primitivi”
- Incorpora le varianti genetiche nella definizione di ependimoma
- Aggiunge alcune entità, varianti e patterns
 - IDH-wildtype e IDH-mutant glioblastoma
 - Glioma diffuso della linea mediana, H3 K27M-mutant
 - Tumore embrionale con multiple rosette, C19MC-altered
 - Ependimoma, RELN-fusion
 - Tumore glioneuronale diffuso leptomeningeo
 - PXA anaplastico
 - Glioblastoma epitelioide
 - Glioblastoma con componente neuronale primitiva
 - Tumori gangliari con pattern multinodulare e vacuolare
- Rimuove alcune entità, varianti e patterns
 - Gliomatosi cerebrali
 - Varianti fibrillari e protoplasmatiche degli astrocitomi
 - Variante ependimoma cellulare
 - Terminologia del tumore primitivo neuroectodermico
- Aggiunge la definizione di invasione cerebrale come criterio per meningioma atipico

- Ristruttura il tumore fibroso solitario e emangiopericitoma in una sola entità e adatta il sistema di grading a questo cambiamento
- Espande e definisce i sottotipi inclusi nei tumori originanti dei nervi, come schwannoma
- Espande le entità incluse nei tumori ematopoietici/linfoidi del sistema nervoso centrale

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
Epithelioid glioblastoma	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9508/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Embryonal tumours	
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Piloxyoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, group 3	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, group 4	
Ependymal tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanyocytic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, RELA fusion-positive	9396/3*	Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS	9478/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
Other gliomas		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus tumours		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	9508/3
Choroid plexus papilloma	9390/0	Tumours of the cranial and paraspinous nerves	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0
Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0	Melanocytic tumours	
Plexiform neurofibroma	9550/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytoma	8728/1
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanoma	8723/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanomatosis	8723/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Lymphomas	
MPNST with perineurial differentiation	9540/3	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningiomas		Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Meningioma	9530/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Meningothelial meningioma	9531/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Fibrous meningioma	9532/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Transitional meningioma	9537/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Psammomatous meningioma	9533/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Angiomatous meningioma	9534/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Microcystic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Secretory meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Lymphoplasmacytic-rich meningioma	9530/0	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Metaplastic meningioma	9530/0	Histiocytic tumours	
Chordoid meningioma	9538/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Clear cell meningioma	9538/1	Erdheim-Chester disease	9750/1
Atypical meningioma	9539/1	Rosai-Dorfman disease	
Papillary meningioma	9538/3	Juvenile xanthogranuloma	
Rhabdoid meningioma	9538/3	Histiocytic sarcoma	9755/3
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Germ cell tumours	
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germinoma	9064/3
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 1	8815/0	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 2	8815/1	Choriocarcinoma	9100/3
Grade 3	8815/3	Teratoma	9080/1
Haemangioblastoma	9161/1	Mature teratoma	9080/0
Haemangioma	9120/0	Immature teratoma	9080/3
Epithelioid haemangiopericytoma	9133/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Angiosarcoma	9120/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Tumours of the sellar region	
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Cranioopharyngioma	9350/1
Lipoma	8850/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Angiolipoma	8861/0	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Hibernoma	8850/0	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Liposarcoma	8850/3	Pituitary adenoma	9432/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Myofibroblastoma	8825/0	Metastatic tumours	
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded 0 for benign tumours; 1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; 2 for carcinoma in situ and grade III inhaemangioendothelioma; and 3 for malignant tumours.	
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Fibrosarcoma	8810/3	These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. Italics: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

Figura 1- Classificazione WHO 2016, Louis D.N et al. Acta Neuropathol 2016;131 (6): 803-20.

Alcuni istotipi risultano più frequenti in alcune sedi a livello del SNC, con frequenza diversa a seconda dell'età come dimostrato nella Figura 2.

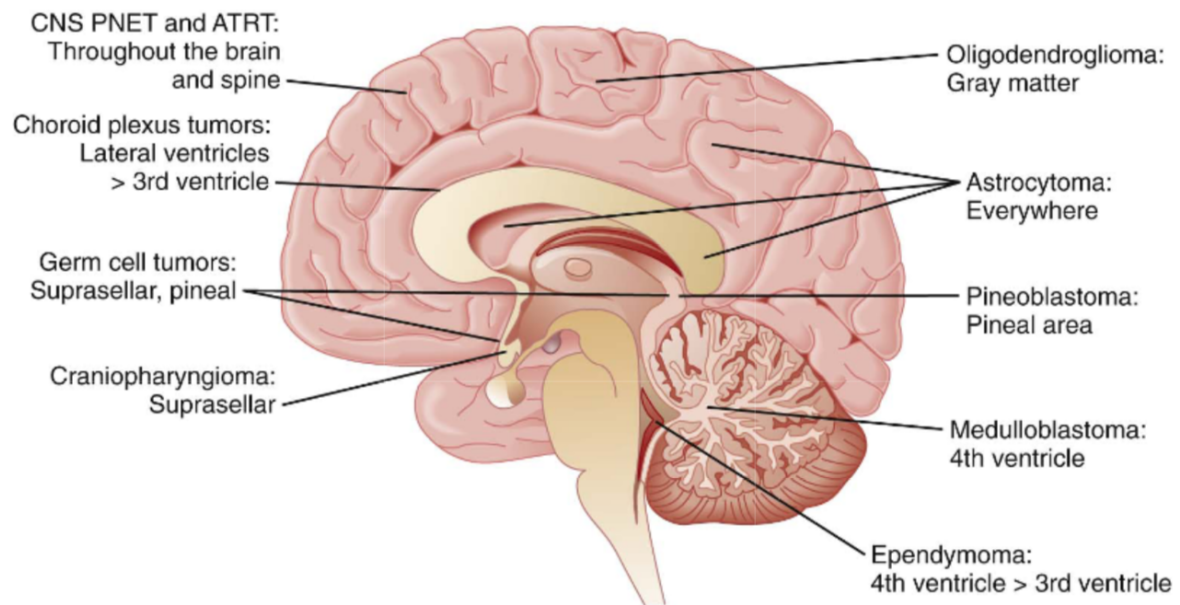


Figura 2- Sedi tumorali e istotipo. Nathan and Oski 2015.

2.2 SINTOMATOLOGIA

Il corredo sintomatologico delle neoplasie del SNC presenta caratteristiche variabili a seconda della sede, della velocità di crescita della neoplasia e dell'età del paziente (8-10).

Secondo la maggior parte degli studi l'intervallo diagnostico, definito come il tempo intercorso tra la prima presentazione dei sintomi e la diagnosi, corrisponde in media a 14 settimane (11, 12). Tale difficoltà può essere giustificata dalla mancanza di specificità dei sintomi iniziali che possono mimare molto spesso patologie comuni e meno gravi dell'infanzia. L'intervallo diagnostico maggiore si è rilevato nella popolazione adolescente, nei pazienti con neoplasie a basso grado (9). Wilne documenta in 175 pazienti in intervallo di presentazione tra 1 giorno e 120 mesi, con medie variabili a seconda della sintomatologia presentata (Figura 3).

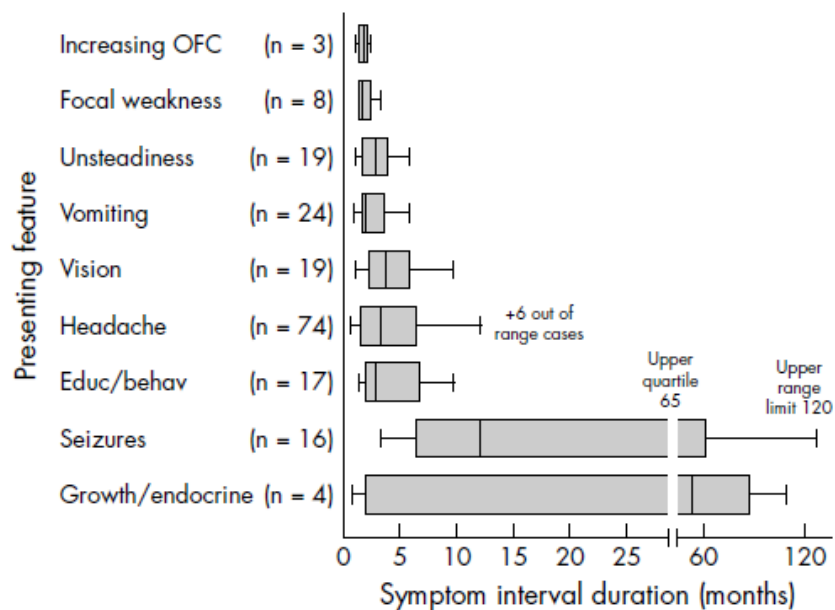


Figura 3 Relazione tra l'intervallo della presentazione del sintomo e la media della diagnosi della neoplasia in bambini con neoplasia del SNC. Da Wilne S et al. Arch Dis Child 2006.

A tale proposito abbiamo analizzato la coorte di pazienti presente presso la clinica pediatrica di Udine, in un arco temporale di 11 anni, attraverso uno studio retrospettivo (13).

Rispetto alla corte locale di pazienti, il ritardo diagnostico presentato è stato di 4 settimane e non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa correlando tale ritardo ad età del paziente e alla istologia presentata. L'intervallo rimane comunque maggiore per le neoplasie di basso grado, sottotentoriali e in pazienti con età inferiore ai 4 anni.

I sintomi di presentazione, così vari, possono essere divisi in due categorie: sintomi da ipertensione endocranica e sintomi legati alla compressione o infiltrazione di specifiche aree del SNC.

La cefalea è il sintomo più comune, associato o meno ad altri segni come vomito, difficoltà al sonno, instabilità problemi comportamentali e difficoltà visive. In seguito, la riporta la frequenza di sintomi in 200 bambini con neoplasia cerebrale.

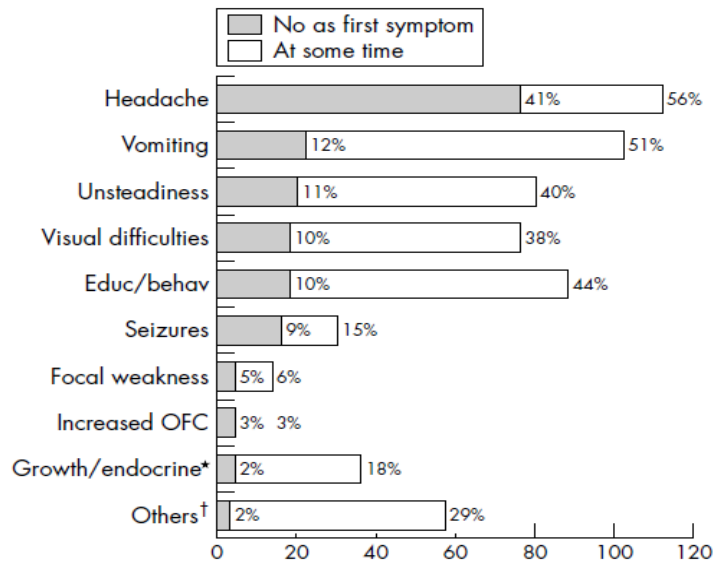


Figura 4- Frequenze relative alla sintomatologia d'esordio in bambini con neoplasia cerebrale. Wilne et al, Arch. Dis. Child 2006

2.2.1 Sintomi da ipertensione endocranica

Sono causati da un blocco al normale deflusso del liquor cefalorachidiano a livello del sistema ventricolare. I sintomi sono più comuni nei bambini affetti da neoplasie sovratentoriali e sono variabili nella loro presentazione in relazione alla velocità di crescita della neoplasia e alla sede (14). Le manifestazioni tipiche sono la cefalea ingravescente e il vomito, più comune durante la notte e al risveglio. L'idrocefalo può anche causare papilledema, pallore del disco ottico e calo del visus; alcuni bambini si presentano pertanto con problemi visivi. Come presentazioni estreme e potenzialmente letali, legati ad un aumento dell'ipertensione endocranica molto rapido, si identificano quelle correlate alla triade di Cushing: incremento della pressione arteriosa, bradicardia e rallentamento del ritmo respiratorio.

Va sottolineato che tutti questi sintomi risultano meno evidenti nei lattanti, dove invece obiettivamente si rileva un aumento della circonferenza cranica, dovuto all'aumentata pressione cerebrale e alla plasticità dell'encefalo legata alla mancata chiusura delle suture e della fontanella (15).

2.2.2 Coinvolgimento o infiltrazione di specifiche parti del SNC

Una review sistematica e una metanalisi condotta da Wilne nel 2007 (9) presenta i principali sintomi di presentazione legati a specifiche aree del SNC.

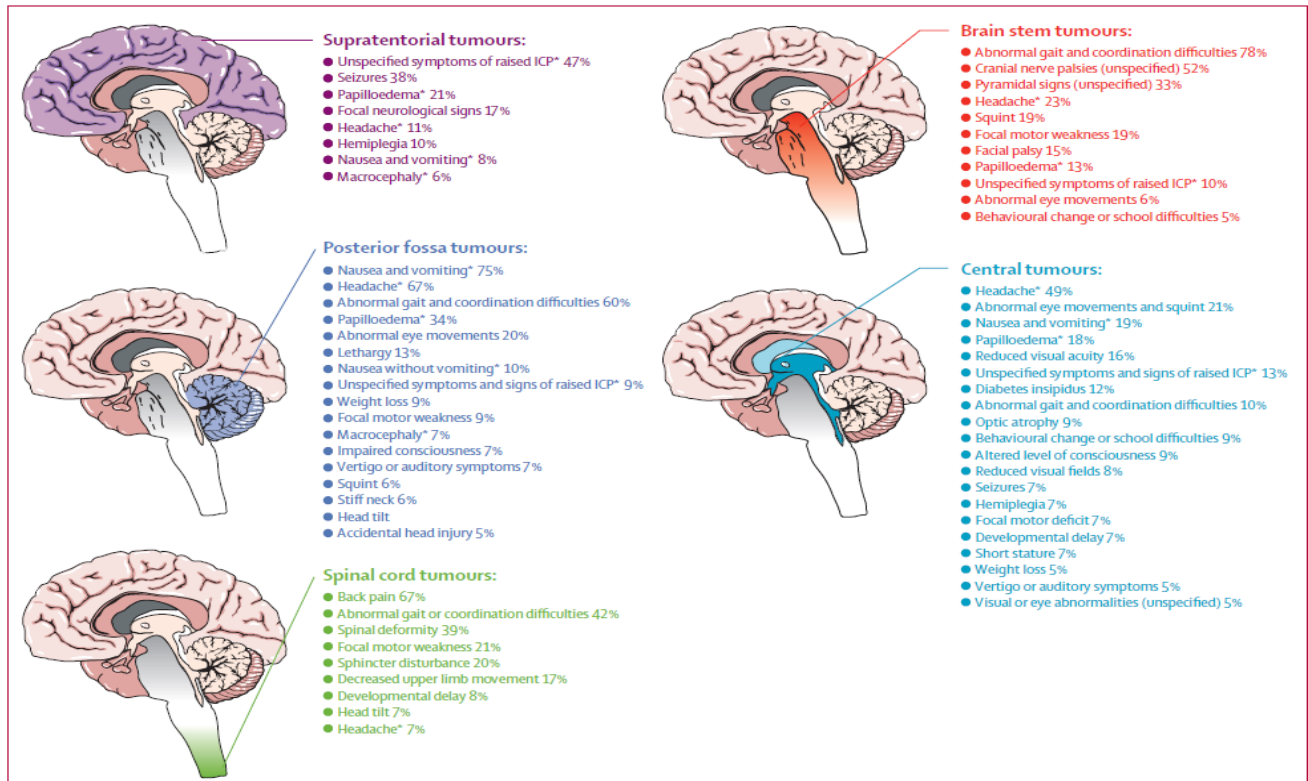


Figura 5- Presentazioni di neoplasia cerebrale in base alla localizzazione. Wilne S et al. Lancet Oncology 2007

- Cefalea: è il sintomo più comune di presentazione delle neoplasie del SNC. La causa principale, come già descritto precedentemente, è da riferirsi ad un idrocefalo ostruttivo. Alcuni tumori a lenta crescita possono anche comprimere direttamente i tessuti che li circondano (15).
- Vomito: oltre ai casi dovuti all'idrocefalo si possono identificare vomiti causati da tumori a lenta crescita alla base del quarto ventricolo.
- Neuropatie: isolate neuropatie possono essere segni di neoplasia del SNC. I bambini hanno un'alta capacità di compensare i difetti neurologici. Una presentazione tipica è la diplopia, di solito lamentata nel guardare la televisione o facendo attività, dovuta ad una paralisi dei nervi cranici. I segni neurologici si presentano tipicamente in associazione tra loro: papilledema (38% dei casi), deficit di uno o più nervi cranici (48%, comune anche come deficit isolato),

alterazioni somato-sensoriali (11%) e riduzione del livello di coscienza (12%) (15). Circa un terzo dei pazienti con sospetto tumore cerebrale presenta una riduzione dell'acuità visiva o del campo visivo, per coinvolgimento del nervo ottico. Occasionalmente si verifica quella che viene definita come la sindrome diencefalica che si presenta con paziente emaciato, euforico e vomito associato. Tale sindrome è legata a neoplasie localizzate a livello diencefalico (16). La sindrome di Parinaud, meglio conosciuta come "dorsal midbrain syndrome" si può presentare in pazienti con neoplasia della ghiandola pineale e del mesencefalo ed è caratterizzata da paralisi dello sguardo verso l'alto, nistagmo e mancata convergenza (17).

- **Convulsioni:** la presenza di crisi convulsive viene riportata tra il 7-16% dei pazienti con tumore cerebrale. Queste sono crisi parziali o generalizzate che vedono nel tumore cerebrale il focus epilettogeno (9). Rappresentano il primo sintomo di esordio nel 38% dei pazienti con localizzazione sovratentoriale. Un capitolo a parte per questa problematica verrà trattato successivamente.
- **Endocrinopatie:** si presentano in neoplasie che coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisario, e possono essere l'unica presentazione della malattia. Classicamente si possono presentare come diabete insipido.
- **Eccessiva sonnolenza diurna e letargia,** dovuti a coinvolgimento di neoplasie localizzate a livello dell'asse ipotalamo-ipofisario presente nel 6% di tutti i bambini e nel 21% dei bambini al di sotto dei 4 anni documentata nell'ampia review di Wilne che coinvolge 4171 bambini (15).
- **Coinvolgimento del midollo spinale:** si possono presentare anche come dolore a livello del rachide, scoliosi, neuropatie periferiche (18).

Nella popolazione pediatrica locale presa in esame dallo studio di Stocco del 2017 vengono descritti vomito e cefalea come sintomi più comuni di esordio di neoplasia cerebrale, riportati in più della metà dei pazienti alla diagnosi (13). Inoltre, la sintomatologia visiva, estremamente comune, viene

associata ad un ritardo diagnostico maggiore, mentre un'alterazione nel comportamento è riportata frequentemente, in particolare nella fascia di età più piccola.

Symptom	% as first symptom	% at a later stage
Headache	30.7	20.0
Vomiting	30.7	20.0
Visual difficulties	5.3	32.0
Seizures	21.3	2.7
Behavioral change	10.7	10.7
Vertigo	5.3	4.0
Pain	6.7	2.7
Weight loss	2.7	5.3
Tremor	1.3	2.7
Clumsiness/incoordination	1.3	2.7
Dysphagia	1.3	1.3
Incontinence	0	2.7
Developmental delay	0	1.3

Figura 6 Distribuzione della sintomatologia nella coorte di Stocco et al 2017

2.2.3 Epilessia e tumori cerebrali.

Il capitolo epilessia e tumori cerebrali merita una valutazione a parte, in quanto il loro trattamento non è standardizzato e richiede una terapia farmacologica tale da poter influenzare anche la quotidiana attività. Gli effetti collaterali dei farmaci antiepilettici, infatti, possono riguardare un'alterazione dello stato di veglia, una riduzione delle performances giornaliere, e della memoria (19). La comparsa di crisi epilettiche rappresenta uno dei sintomi più comuni nelle neoplasie cerebrali, stimata tra il 7 e il 16% nella popolazione pediatrica (20). L'epilessia è associata alla sede della neoplasia e ad alcuni tipi istologici.

I meccanismi alla base della comparsa non sono del tutto chiari, ed in particolare possono essere multifattoriali, legati alla alterazione dei tessuti peritumorali (21). Inoltre, è noto come alcuni trattamenti, quali la radioterapia ad una dose di >30 Gy sia legata ad alterazioni della microvascolarizzazione che possono condizionare la comparsa di foci epilettogeni (19). Fattori che influenzano la comparsa di crisi epilettiche sono stati recentemente indentificati in: sede corticale, alcune istologie come tumori glioneuronali e gliomi ad alto e basso grado, resezione incompleta e

ricorrenza del tumore (22). Alcuni studi condotti sull'adulto hanno dimostrato la correlazione tra epilessia e alterazione molecolare di IDH1 in pazienti con gliomi a basso grado (23).

Il trattamento dell'epilessia nei bambini con neoplasia cerebrale non è uniformemente codificato, in particolare non ci sono indicazioni specifiche circa il tipo di farmaco e la durata del trattamento.

Alcuni studi hanno dimostrato la non utilità di terapie antiepilettiche profilattiche in bambini con neoplasia cerebrale (24). Inoltre, la scelta dell'antiepilettico dovrebbe considerare anche eventuali effetti collaterali ad esso connesso e l'interazione con i farmaci chemioterapici. Il levetiracetam è considerato la miglior terapia in questo senso nei pazienti con neoplasia cerebrale (25). Se, comunque, qualche studio indirizza sull'uso dell'antiepilettico, non esistono linee guida codificate che guidino la sua sospensione. In particolare, il tempo di sospensione di 3 mesi viene considerato ragionevole in bambini con neoplasia cerebrale rimossa completamente, senza altri fattori di rischio e asintomatici dopo la rimozione (26). Solo uno studio ha dimostrato una ricorrenza di crisi del 27% in 5 anni, con metà di esse nei primi 6 mesi dopo la sospensione della terapia (27).

A tale proposito è stato recentemente pubblicato un altro studio (28) retrospettivo su una coorte di pazienti inglese considerata in un arco temporale di 5 anni che ha descritto la popolazione pediatrica con epilessia e tumori cerebrali, focalizzandosi maggiormente sulle terapie effettuate e la loro sospensione. Tale studio ha dimostrato come il 30% della popolazione preso in esame presenti crisi convulsive, di cui il 37% alla diagnosi e il 63% successive alla diagnosi. Il farmaco maggiormente utilizzato nella coorte descritta è il levetiracetam. Il punto chiave dello studio è rappresentato però dalla valutazione sui trattamenti e sulla loro durata, definita estremamente variabile, dimostrando come sia aumentato un rischio di sovratrattamento in questo particolare gruppo di pazienti. La spiegazione di questo problema, suggerita dagli autori, viene correlata ai trattamenti (in particolare con il levetiracetam) che risultano ben tollerati, non stimolando la loro sospensione, e al fatto che la scelta dell'atteggiamento terapeutico viene condotta molto spesso dagli oncologi piuttosto che dai neurologi, più abituati nella gestione di tali problematiche. Lo studio sottolinea la necessità di futuri studi prospettici che aumentino le conoscenze a tale livello.

Epileptic seizure characteristics.		
Seizure characteristics	N	(%)
Timing of first epileptic seizure		
during oncology treatment	14	(40.0)
before the tumour diagnosis	13	(37.1)
within 1 year of treatment completion (3 only had surgery)	5	(14.3)
more than 1 year after treatment completion	3	(8.6)
Type of seizure		
focal	24	(68.6)
generalized	9	(25.7)
unknown onset	2	(5.7)
Frequency of seizure in the last 4 months		
least once daily	5	(14.3)
least once weekly	6	(17.1)
least once monthly	2	(5.7)
other (acute event)	22	(62.9)
Current seizure control		
seizure free on AED	16	(45.7)
seizure free off AED	12	(34.3)
refractory epilepsy	6	(17.1)
no therapy at diagnosis	1	(2.9)

Figura 7 Caratteristiche delle crisi epilettiche e loro trattamento in una coorte inglese. Pilotto et al. *Seizure*, 2018.

2.3 DIAGNOSI

La Risonanza Magnetica (RM) rappresenta il gold standard per la diagnosi e il follow up di pazienti con neoplasia cerebrale. Attualmente la Tomografia Computerizzata (TC) viene riservata alle situazioni di urgenza e alle indagini post-neurochirurgiche (29).

La RM permette un'alta definizione dell'immagine, associata anche all'utilizzo del mezzo di contrasto (MdC). Le immagini classiche utilizzate in neuroncologia sono caratterizzate da:

- Sequenze T1: usate per definire l'anatomia della lesione, identificare aree con aumentata concentrazione di sangue, presenza di grasso, e visualizzazione di aree cistiche con presenza di liquido.
- Sequenze T1 con MdC: visualizzano aree con una presa di contrasto (enhancing) che rappresentano una rottura nella barriera ematoencefalica spesso causate da una vascolarizzazione distorta dovuta alla neoplasia o aree necrotiche;
- Sequenze T2: presentano aree iperintense dovute alla presenza di fluido (liquido come l'acqua), come i ventricoli e i globi oculari
- Sequenze FLAIR (fluid attenuated inversion recovery): usate per identificare aree di rigonfiamento e edema peritumorale.

Lo studio RM dovrebbe comprendere almeno una sequenza assiale o coronale T1 senza MdC e sequenze multiple T1 pesate con MdC secondo i tre assi, e sequenze in T2 e FLAIR (generalmente

assiale e coronale). Immagini Diffusion, con soppressione di grasso, o spettroscopiche vengono utilizzate a discrezione del neuroradiologo per particolari indicazioni sulle caratteristiche del tumore (30, 31).

Lo studio radiologico preoperatorio può essere eventualmente completato con sequenze angiografiche (angio-RMN) per meglio chiarire le caratteristiche della circolazione intratumorale e per pianificare l'intervento (32).

La spettroscopia nucleare (MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy) è una tecnica promettente in grado di fornire dati multiparametrici registrando i differenti pattern spettrali del tessuto cerebrale in base alla distribuzione di N-Acetilspartato e creatinina (elevati nel tessuto sano), e di colina e lattato (elevati nel tessuto tumorale). La MRS può così visualizzare l'estensione del tessuto neoplastico e contemporaneamente quantificare la sua attività metabolica (32).

Recentemente sono state introdotte alcune nuove tecniche di imaging, in particolare la RMN funzionale e DTI.

Il ruolo delle immagini funzionali (fMRI) è in crescita in età pediatrica. Tali immagini vengono prodotte valutando il consumo di ossigeno delle aree cerebrali rispetto alla loro perfusione in base all'attività neuronale presente (33). L'acquisizione si focalizza infatti sulla differenza di proprietà magnetica tra Hb ossigenata (non paramagnetica) e deossigenata (paramagnetica). La fMRI utilizza il rapporto tra emoglobina ossigenata/deossigenata (Blood oxygen level-dependent BOLD effect). L'emoglobina deossigenata aumenta nelle aree a alta attività per l'alto costo metabolico correlato. Il ruolo di questa metodica, che richiede la collaborazione dei bambini, attualmente è riservato alla valutazione pre-chirurgica delle aree funzionali dell'encefalo, in relazione alla sede della neoplasia, alla plasticità e alla capacità di vicariare alcune funzioni presente nel cervello stesso (34).

Studi recenti effettuati con fMRI e PET hanno dimostrato che la maggior parte del consumo energetico cerebrale è usato per un'attività metabolica intrinseca non correlata a stimolazioni sensoriali o motorie o ad alcun stato comportamentale (35). Sulla base di queste considerazioni sono state create le resting state networks (RSN). Queste evidenze portano a pensare che il cervello sia

principalmente guidato da una sua attività intrinseca e che le stimolazioni esterne possano modulare piuttosto che determinare la sua attività (36).

La valutazione delle aree funzionali risulta fondamentale quindi dal punto di vista chirurgico perché permetterebbe al chirurgo di scegliere la via d'accesso migliore per l'intervento e l'area di resezione riducendo le possibili complicanze post operatorie (37).

La DTI è invece una tecnica per lo studio di diffusione (DTI: diffusion Tensor imaging). Tale metodica è una variante della tradizionale MRI che studia i tratti assonali della materia bianca cerebrale e misura la densità assonale utilizzando l'acqua contenuta negli assoni. L'acqua nel campo magnetico, infatti, ha delle specifiche caratteristiche di diffusione.

La diffusione libera viene definita isotropica, mentre quella della sostanza bianca viene definita anisotropica in quanto non libera ma ristretta in una direzione specifica. Nella sostanza bianca, il core lipidico creato dalla mielina assonale limita il movimento dell'acqua dando un orientamento assonale (38). La metodica sfrutta questa caratteristica dell'acqua: un primo impulso determina l'iniziale posizionamento degli assoni, il secondo impulso determina come i protoni si muovono nello spazio in una specifica direzione. Il processo di diffusione è fortemente direzionale in quanto le fibre assonali si muovono in parallelo nella sostanza bianca. L'anisotropia di diffusione si misura tramite FA index. Quando per una qualsiasi causa vengono interrotte queste fibre, questa anomalia viene definita come perdita di FA (39).

La DTI è stata usata nel valutare eventuali danni correlati ai trattamenti per neoplasia cerebrale: in particolare la FA può essere utilizzata come marker di danno indotto dai trattamenti effettuati, e dà un'indicazione dello stato della microstruttura cerebrale (40, 41).

Inoltre, in MRI si può calcolare la ADC (apparent diffusion coefficient) che è inversamente correlata a riduzione dell'outcome cerebrale (42).

2.4 TERAPIA

Il trattamento delle neoplasie pediatriche del SNC richiede un approccio multidisciplinare tra le varie figure professionali di oncologo pediatra, neuroradiologo, neurochirurgo e radioterapista.

In Italia l'approccio terapeutico si basa su protocolli terapeutici dell'Associazione Italiana Oncoematologia Pediatrica (AIEOP), condivisi anche a livello Europeo (SIOP), e dipende dall'istotipo presentato.

Negli ultimi decenni la percentuale di sopravvivenza per i pazienti affetti da neoplasia cerebrale risulta in netta crescita, con un conseguente aumento, come già detto, di morbidità correlate al trattamento in termini di sequele a lungo termine (43).

2.4.1 Chirurgia

La chirurgia rappresenta il primo approccio al trattamento del tumore cerebrale, sia dal punto di vista di rimozione della massa, sia come diagnosi istologica con la biopsia della lesione. La rimozione completa o parziale della lesione ha estrema importanza nella prognosi del paziente. Attualmente tecniche chirurgiche sempre più sofisticate come il neuromonitoraggio intraoperatorio durante la procedura chirurgica, così come la chirurgia mininvasiva, hanno permesso di migliorare sempre di più la precisione dell'intervento e di minimizzare gli effetti collaterali ad esso legati (44).

2.4.2 Radioterapia

La radioterapia prevede un trattamento caratterizzato da dosi di radiazioni ad alta energia fornite in una particolare e ristretta area sede di neoplasia. Solitamente il trattamento viene suddiviso in diverse frazioni giornaliere di terapia. È noto da diversi studi come, a fronte di effetti terapeutici importanti, la radioterapia craniale sia implicata in effetti collaterali a lungo termine dal punto di vista fisico (ritardo di crescita, deficit endocrinici) e neurocognitivo (45). Effetti a livello di deficit cognitivo si verificano circa 1-2 anni dopo il termine del trattamento e sono progressivi (46). Uno studio condotto da Campbell nel 2007 ha dimostrato come pazienti con LLA presentano una progressiva inattenzione, riduzione dei processi di apprendimento, delle funzioni esecutive e della funzione intellettuale

globale. Tali deficit sono associati ad un aumento del rischio nel caso di giovane età, esposizione a radiazione maggiore di 24 Gy e sesso femminile (47).

Pertanto, si stanno attuando tecnologie sempre più sofisticate per migliorare la tecnica come la radioterapia intensity-modulated, e la radioterapia stereotassica. A questo proposito, una nuova frontiera di trattamento è rappresentata dalla protonterapia, tecnica basata sull'utilizzo dei protoni al posto dei fotoni. Se, infatti, entrambe le tecniche utilizzano energia ad alta intensità che produce radicali liberi nella zona della lesione che viene irradiata danneggiando il DNA tumorale, e entrambe utilizzano la modalità stereotassica per la conformazione tri-dimensionale della terapia, la protonterapia avrebbe il vantaggio di danneggiare in misura minore il tessuto che circonda la neoplasia grazie alle caratteristiche fisiche delle sue particelle. Questo permette di preservare meglio le aree non bersaglio della terapia, soprattutto dai deficit neurocognitivi (48).

2.4.3 Chemioterapia

I trattamenti chemioterapici per le neoplasie del SNC presentano utilizzi selezionati e non di primo approccio. Si utilizza in associazione a chirurgia e radioterapia, in alcuni tipi istologici come medulloblastoma ed ependimoma per migliorare l'event free survival; inoltre viene impiegata con successo nei pazienti pediatrici nei quali per età viene controindicata la radioterapia, in particolare nei gliomi di basso grado (49, 50).

Nuovi agenti vengono tutt'ora studiati per ridurre gli effetti collaterali e migliorare l'efficacia delle terapie convenzionali; tra questi consideriamo agenti che abbiano come target le modificazioni molecolari per la proliferazione e la sopravvivenza della cellula tumorale: potenziatori dei meccanismi apoptotici, inibitori delle topoisomerasi, agenti anti-adesione e migrazione delle cellule tumorali, immunoterapici (51, 52).

2.5 SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE

Le neoplasie cerebrali hanno visto un aumento nella sopravvivenza a lungo termine importante, grazie ad un crescente approccio combinato dei trattamenti. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di neoplasia del SNC nella fascia di età tra 0-19 anni è del 73,8% (2).

In letteratura esistono numerosi studi che descrivono gli effetti combinati dei trattamenti sopra descritti a livello del SNC. Per quanto riguarda gli outcome neurocognitivi questi verranno descritti approfonditamente nel capitolo 3 della tesi.

Le sequele a lungo termine (endocrinopatie, alterazioni vascolari) che si possono sviluppare nei lungosopravvivenenti sono molteplici e per tale ragione la gestione di questi bambini deve richiedere una collaborazione multidisciplinare ed un prolungato follow-up.

3 DISTURBI DEL SONNO

Il sonno è un processo biologico essenziale per la vita per diverse funzioni come crescita, sviluppo del sistema cognitivo, fisico ed emozionale.

In particolare il sonno ha un ruolo fondamentale nel favorire un ottimale sviluppo cerebrale (53), nell'incrementare la capacità di apprendimento, attenzione, memoria, efficienza e plasticità (54, 55), nel regolare le funzioni di appetito, introito alimentare, peso, emozioni e comportamenti corretti (56-59), nel contribuire alla funzione immune (60) e nel provvedere al tempo ottimale per il regolare turnover cellulare encefalico (61).

3.1 MECCANISMI DEL SONNO E SUA FISIOLOGIA

3.1.1 Sonno e veglia

Si ritiene che il sonno e la veglia siano regolati da due processi principali, che, benché distinti, influenzano i tempi di durata di entrambi (62):

- 1) Il ritmo circadiano: un ritmo interno che impone periodi di inattività biologica a periodi di attività basato sull'alternanza luce-buio.
- 2) Il processo omeostatico: rappresenta la correlazione tra la durata della veglia e la necessità del sonno.

Il ritmo circadiano è una capacità interna che funziona come un orologio ed è regolata dall'esposizione al sole e dall'alternarsi luce-buio. Descritto già da Halberg nel 1959, esso è regolato da un pacemaker interno localizzato nei nuclei sovrachiasmatici e dell'ipotalamo anteriore (63).

Il processo omeostatico rappresenta invece il meccanismo attraverso il quale l'organismo regola il bisogno di sonno. In altre parole, più tempo noi rimaniamo svegli, più l'organismo viene stimolato al sonno (64).

3.1.1.1 L'orologio circadiano:

Nei mammiferi il centro di controllo del ritmo circadiano è localizzato a livello del nucleo sovrachiasmatico dell'ipotalamo. Questo consiste in 2 nuclei tra il chiasma ottico e la base del terzo ventricolo (65, 66). Alcuni studi hanno dimostrato come lesioni a questo livello possano produrre

delle alterazioni nella regolazione dell'attività locomotrici, nel controllo della sete e nella secrezione di corticosteroidi (67). I singoli neuroni del SNC dimostrano di possedere un ritmo circadiano intrinseco, anche se con una ampia variabilità di tempi (68). All'interno di ogni neurone il ritmo viene generato e mantenuto da un transcriptional-transitional feedback loop che viene regolato da 5-7 geni (69). Quando questi singoli neuroni vengono connessi tra loro, dimostrano la capacità di sincronizzarsi, con un'attività ritmica che diviene limitata (70, 71), suggerendo una capacità intrinseca di comunicazione tra essi.

Il ritmo circadiano regola il ritmo sonno-veglia di ogni individuo, e ne modula le funzioni fisiologiche, come temperatura corporea, e secrezione della melatonina.

3.1.1.2 Processo omeostatico

Accanto al ritmo circadiano, l'attività dell'organismo viene regolata dal processo omeostatico. Tale processo consiste in un meccanismo di autocontrollo per cui se dormo delle ore in meno, questa perdita viene compensata da un successivo sonno più prolungato. Questo processo omeostatico è uno dei processi principali di regolazione del sonno e sembra essere universale nel mondo animale (64).

Un altro aspetto, oltre al recupero in termini di tempo di sonno, riguarda la profondità dello stesso.

Dopo l'introduzione dell'EEG nello studio del sonno, si sono potuti identificare diversi stadi di sonno con profondità diverse, ed evidenziare come esiste una correlazione tra la difficoltà di rimanere sveglio del singolo soggetto e la presenza o assenza di onde lente nel sonno NREM (72, 73).

Questi studi suggeriscono come i mammiferi compensino la perdita di sonno in due modi: aumentando il sonno perso in termini di ore di sonno, e incrementando il sonno NREM che può essere sia approfondito, sia intensificato.

3.2 ANATOMIA DEL SONNO

La maggior parte delle funzioni collegate al sonno sono localizzate a livello di ipotalamo e ponte.

Per quanto riguarda lo stato di veglia vengono identificate 2 vie ascendenti (74, 75):

- Dal ponte al talamo, che attiva successivamente i neuroni cruciali per la trasmissione delle informazioni alla corteccia. Questa via coinvolge neuroni a livello del nucleo peduncolo

pontino (PPT) e dei nuclei tegmentali laterodorsali (LDT) che producono acetilcolina. Queste cellule sono attive durante la veglia e il sonno REM, silenti in sonno NREM.

- La seconda branca origina da neuroni monoaminergici come neuroni noradrenergici del locus ceruleus (LC), il raphe serotoninergico dorsale e mediale, la sostanza grigia dopaminergica periacqueduttale ventrale e i neuroni tuberomamillari istaminici. Tutti questi proiettano a livello dell'ipotalamo laterale, che attiva poi la corteccia cerebrale (76) e sono attivi durante lo stato di veglia, riducono l'attività durante il sonno NREM e sono silenti in sonno REM

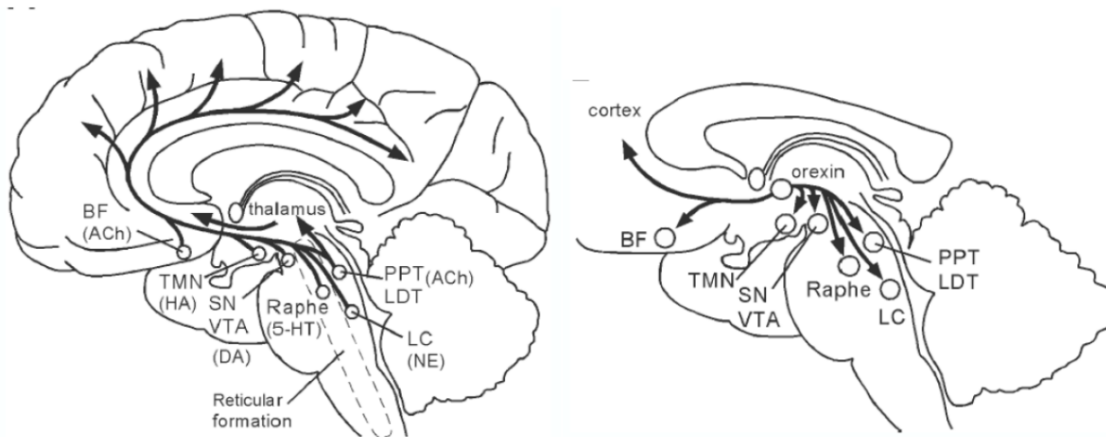


Figura 8 Anatomia stato di veglia. Espana et al. Sleep 2004

Lo stato di sonno invece viene stimolato dall'area preottica venterolaterale (VLPO). Questa presenta un gruppo di cellule neuronali coinvolte nel sonno e nello sviluppo di arousal. Questi neuroni sono attivi durante il sonno e rilasciano neurotrasmettitori inibitori come galanina e il GABA (77, 78). Inoltre, il VLPO viene inibito da tutte le aree monoaminergiche afferenti.

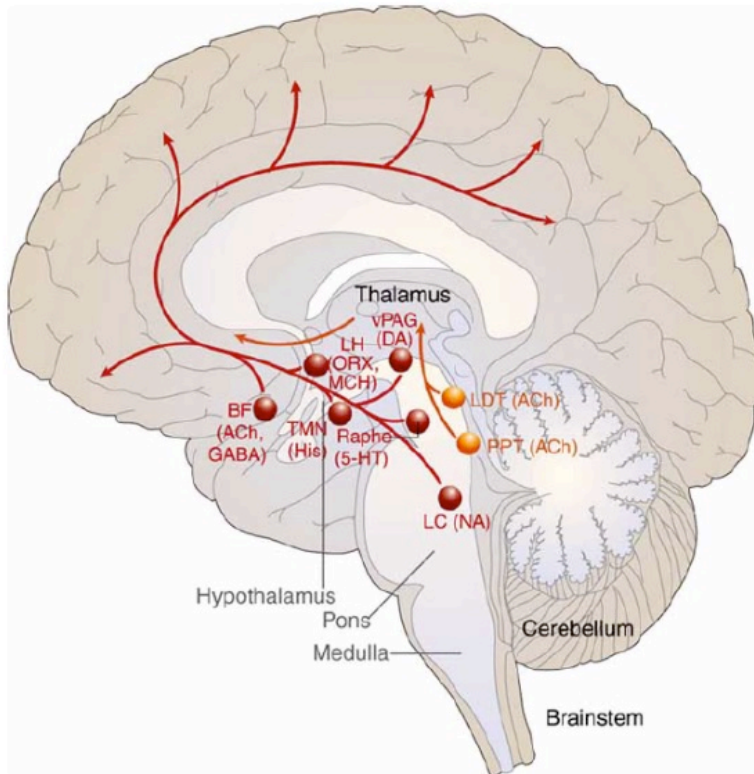


Figura 9 Anatomia stato di sonno. Schwartz et al. *Current Neuropharmacol* 2008

3.2.1 Controllo della respirazione e della ventilazione

Il controllo principale della ventilazione durante il sonno è mantenuto dal processo omeostatico, che regola la concentrazione di ossigeno e CO₂ nei tessuti e preserva le normali funzioni. I chemocettori centrali, localizzati a livello del midollo allungato ventrale rispondono alle fluttuazioni di Ph e CO₂. L'ipercapnia stimola la respirazione, coordinata dal generatore centrale della respirazione, un aggregato cellulare localizzato a livello del tronco cerebrale. Quando attivati, questi circuiti creano un pattern motorio che ha effetto sulla profondità e sulla frequenza della respirazione (79). L'attivazione dei chemocettori centrali e la risposta del driver primario all'ipercapnia sono coadiuvate dai chemocettori periferici. Questi sono localizzati a livello della biforcazione delle carotidi e sono sensibili alle variazioni di PaO₂. I chemocettori periferici inviano impulsi afferenti attraverso il nervo glossofaringeo al nucleo del tratto solitario (NTS) localizzato nel midollo allungato dorsale, dove convergono anche le vie afferenti dai barocettori periferici e dai recettori polmonari (80).

Il NTS integra tutte le informazioni ricevute e coordina una risposta attraverso fibre simpatiche, parasimpatiche e attraverso riflessi respiratori verso altri nuclei del midollo allungato e del ponte: il nucleo retrotrapezoide del midollo laterale che coordina il drive respiratorio e il nucleo pontino che coordina il feedback modulatorio.

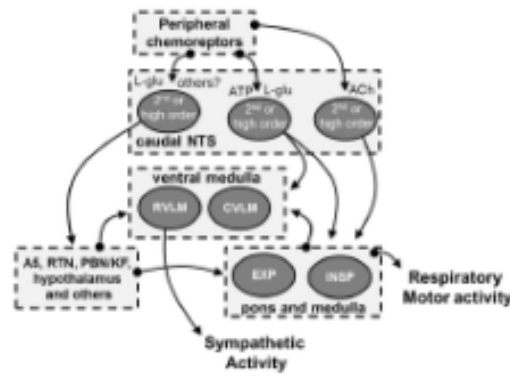


Figura 10 Controllo della ventilazione durante il sonno. Zoccal et al. Front Physiol 2014

Inoltre, i sensori periferici vengono stimolati attraverso i recettori juxtacapillari degli alveoli con dei meccanismi di distensione capillare. Questi segnali vengono inviati attraverso il nervo vago al cervello, causando una modulazione della respirazione, compresa l'apnea.

Sebbene tutti questi meccanismi siano localizzati a livello del cervello o del midollo allungato, il cervelletto sembra giocare un ruolo di supporto alla ventilazione. In particolare, è implicato nell'atto ciclico del respiro, attraverso la coordinazione motoria (81-83). Il cervelletto infatti contribuisce a sincronizzare la contrazione muscolare, che mantiene la pervietà delle vie aeree durante la contrazione del diaframma, supportando il flusso inspiratorio normale (81). I nuclei profondi del cervelletto, in particolar modo i nuclei fastigi e mediali, possono aiutare a coordinare la risposta motoria allo stimolo ventilatorio.

Negli individui normali, i drive respiratori centrali e i muscoli ventilatori lavorano insieme per mantenere un'adeguata ventilazione. Durante il sonno il corpo è suscettibile di un'insufficienza ventilatoria, come risultato dei normali cambiamenti nei meccanismi ventilatori. Le risposte ventilatorie sono infatti mitigate, e richiedono una deviazione dal normale stato basale per evocare

uno stimolo di risposta. Nonostante queste alterazioni però, gli individui sani mantengono una adeguata ventilazione in assenza di problematiche aggiunte.

3.3 STRUTTURA DEL SONNO

I primi movimenti oculari durante il sonno venivano descritti nel 1953 da Aserinsky e Kleitmann; da questa osservazione sono successivamente nati degli studi che hanno consentito di differenziare il sonno REM (Rapid Eye Movements) dal sonno NREM (Non-Rapid Eye Movements). Queste conoscenze hanno permesso di classificare il sonno in base a parametri clinici e elettroencefalografici che hanno permesso di individuarne la struttura ciclica.

3.3.1 Macrostruttura del sonno

I criteri per la classificazione macrostrutturale del sonno risalgono agli anni 70 e derivano da un'analisi di elementi elettroencefalografici, elettromiografici ed elettro-oculografici.

Il sonno NREM è considerato un periodo di attività cerebrale relativamente bassa, associata a mantenimento di parametri vitali stabili e di movimenti muscolari regolari. Si distinguono 3 stadi:

- Stadio 1 (N1): immediatamente successivo alla transizione veglia-sonno, è caratterizzato da ridotti movimenti, ridotta responsività e sonnolenza. A livello di EEG è caratterizzato dalla scomparsa del ritmo di fondo alfa. Occupa circa il 2-5% del sonno completo a seconda dell'età (84, 85) e in questo periodo si possono verificare allucinazioni ipnagogiche e contrazioni muscolari involontarie (86).
- Stadio 2 (N2): corrisponde all'inizio del vero sonno. In questa fase si riducono i movimenti oculari, il tono muscolare, e si assiste a un rallentamento del ritmo del respiro e cardiaco. A livello dell'EEG si rileva un rallentamento del tracciato associato alla comparsa di figure caratteristiche quali fusi e complessi K. Nella popolazione pediatrica la sua durata è variabile tra il 45-55% del sonno totale (84, 85).
- Stadio 3 (N3): definito come sonno profondo, sonno lento e sonno delta. Storicamente questo stadio si suddivideva in stadio 3 e 4 ma questa definizione non è più attualmente riconosciuta. L'attività caratteristica è quella delta, caratterizzata da alto voltaggio e bassa frequenza. In

questo stadio si verifica la più alta soglia di risvegliabilità e un'importante attività parasimpatica. La sua durata nella popolazione pediatrica varia dal 13-23 %.

Il sonno REM è caratterizzato da un'attività elettrica desincronizzata a basso voltaggio ed alta frequenza e da un'importante attività metabolica. In questa fase si verificano i sogni e clinicamente si riscontra l'assenza del tono muscolare, una ridotta capacità di termoregolazione e gli episodi di movimenti rapidi degli occhi. La durata di tale fase è approssimativamente di 20-25%.

Le fasi NREM e REM del sonno si alternano durante la notte in cicli di circa 90-110 minuti (50 minuti durante l'infanzia fino a raggiungere progressivamente la durata dell'età adulta in età scolare).

I cicli del sonno possono essere illustrati in ipnogrammi. Ogni ciclo viene separato dal successivo da un breve "arousal" inteso come modifica delle variabili fisiologiche (comparsa di attività motoria, alterazione del ritmo del respiro, modifica della portata cardiaca). Questo non comporta un ritorno allo stato di veglia, ma contribuisce a rendere il sonno meno ristoratore.

Nel corso della notte si registra una variazione nella proporzione tra sonno NREM e sonno REM, per cui nel primo terzo si ha una preponderanza del sonno lento, nell'ultimo terzo di quello REM. Fisiologicamente la quota complessiva di sonno lento tende a essere preservata. Questo spiega il fatto che la percentuale di sonno lento sia maggiore durante la prima parte della notte e in condizioni successive a una deprivazione di sonno, così come in queste situazioni aumenta il sonno REM a conferma dell'importanza di queste due fasi nei processi di recupero e di apprendimento.

3.4 DISTURBI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

I disturbi del sonno rappresentano una delle cause più comuni di valutazione medica (87).

Nei bambini i disturbi del sonno comprendono diversi aspetti, sono età correlati, e hanno diverse origini. I problemi principali sono rappresentati da una resistenza all'addormentamento e a mantenere il sonno (88). I disturbi del sonno coinvolgono il 30-40% dei bambini in età prescolare e scolare (89).

Di seguito la descrizione dei più comuni disturbi del sonno in età pediatrica.

3.4.1 Insonnia

L'insonnia nell'età evolutiva viene definita come una condizione di persistente difficoltà nell'inizio, mantenimento, consolidamento del sonno o come una cattiva qualità del sonno stesso inappropriata per l'età del soggetto, secondo la classificazione ICSD2 (87). Tale condizione si traduce in un'alterazione della performance diurna del bambino.

3.4.1.1 *Insonnia parafisiologica:*

Si considera insonnia secondaria o insonnia parafisiologica l'insonnia non legata a cause mediche.

Le caratteristiche variano secondo l'età: nei primi anni di vita si parla di insonnia comportamentale, legata alla difficoltà del bambino ad andare a letto ad orario programmati, mentre nell'adolescenza sono caratteristiche le difficoltà nell'addormentamento e nel mantenimento del sonno.

Dal punto di vista epidemiologico si stima che dal 9 al 13% degli adolescenti soffrano di insonnia cronica, con un 35% di soggetti che presentano sintomi di insonnia in più occasioni nel corso di un mese. Sono maggiormente colpite il sesso femminile dopo la pubertà e le classi economicamente disagiate (90). Questo disturbo è maggiormente collegato a fattori psicologici legati ad un'igiene del sonno inadeguata e a probabili fattori genetici e costituzionali (91).

Il problema dell'insonnia in età adolescenziale è spesso correlato a disturbi del tono dell'umore, tra cui depressione ed alterate performance scolastiche o abuso di farmaci o sostanze che interagiscono con il sonno (92).

I problemi del bedtime che comprendono il rifiuto e il procrastinare il momento di coricarsi sono spesso dovuti a una difficoltà dei genitori nello stabilire limiti e regole di comportamento. Da uno studio recente di Foley (93) emerge un effetto negativo sull'orario di addormentamento esercitato da attività serali sedentarie, come guardare la televisione o giocare con dispositivi video, rispetto ad attività quali la lettura, ascolto della musica o attività di igiene personale.

3.4.1.2 *Risvegli notturni*

Entro il primo anno di vita i risvegli notturni risultano fisiologici e si verificano mediamente tra le 2 e le 6 volte nel corso della notte.

3.4.2 Parasonnie

Le parasonnie sono considerate eventi che si verificano in modo intermittente o episodico durante la notte e che non modificano la normale struttura del sonno. Secondo la definizione dell'American Academy of Sleep Medicine per parasonnie si intende “un evento fisico un esperienza non desiderabile che avviene durante il sonno, collegato o meno a sonno e risveglio” (87). Colpiscono prevalentemente bambini in età prescolare e scolare e scompaiono con gli anni, come evidenziano diversi studi (94, 95). Questi fenomeni sono benigni e non hanno di solito un impatto su quantità e qualità del sonno (96). Per la loro presentazione, però, comportano una notevole preoccupazione nei genitori (pavor notturno, sonnambulismo), o nel bambino stesso (enuresi). Nella classificazione internazionale si identificano almeno 20 parasonnie, di cui alcune molto rare o esclusive dell'età adulta.

Si tratta di disturbi diversi tra loro che però hanno in comune:

- Sintomi chiari o drammatici
- Correlazione con l'età
- Non problematiche mediche associate
- Assenza di anomalie EEG o polisonnografiche
- Risoluzione spontanea
- Eziologia sconosciuta.

Il meccanismo patogenetico non è del tutto noto. Si ipotizza una base genetica combinata ad una dissociazione tra stato di veglia, sonno NREM e sonno REM. Inoltre, la risposta clinica al trattamento con benzodiazepine permette di proporre un meccanismo legato ai recettori GABA ergici. Questa ipotesi è confermata anche dal fatto che, con l'avanzare dell'età, maturano i meccanismi delle proiezioni inibitorie corticali discendenti su tronco e midollo spinale (97).

3.4.2.1 *Disturbi dell'arousal*

Sono così definiti perché il processo che si trova alla base è un risveglio incompleto. Questi fenomeni si verificano al termine di un ciclo NREM, con un pattern di veglia presente prevalentemente nelle aree corticali (98). In questo momento infatti si possono verificare i passaggi verso una fase di sonno più leggero, un risveglio completo oppure una forma parziale, pertanto si osservano tipicamente durante il primo terzo della notte. Da un punto di vista anatomico si pensa che siano dovuti ad una coesistente attivazione delle aree amigdalino-temporo-insulari, libere dal controllo della corteccia prefrontale (che causano l'attivazione emozionale tipica del terrore), con la persistenza della inattivazione delle aree ippocampali e frontali (che creano l'amnesia dell'evento) (99). Sono tipicamente colpiti i bambini della prima infanzia e più raramente in età scolare. Il meccanismo per cui si creano sembra legato a una predisposizione genetica, alla quale si aggiungono fattori precipitanti.

Si distinguono:

- **Sonnambulismo:** sono una serie di comportamenti complessi che iniziano solitamente con un risveglio parziale da un sonno leggero e culminano con un alterato stato di coscienza fino alla marcia. Il bambino compie movimenti automatici più o meno complessi come sedersi sul letto o correre per la casa. Si possono associare alterazioni del linguaggio o atti aggressivi, specialmente nel tentativo di bloccare il bambino. La durata complessiva è di circa 10 minuti (100).
- **Pavor notturno:** sono risvegli da un sonno accompagnati da pianto o forte grido associati a sintomi autonomici e manifestazioni di paura intensa. Il bambino non è responsivo alle stimolazioni esterne, urla ed è inconsolabile. La frequenza del problema è molto dibattuta in letteratura (101). Molto spesso si nota un'associazione tra pavor notturno e risvegli notturni associata probabilmente ad un'aumentata attività autonoma che accompagna gli episodi.

- Risvegli confusionali: sono risvegli che avvengono nella prima parte della notte. Il bambino appare sveglio, anche se si presenta disorientato, confuso, e non risponde alle domande. Manca la carica di terrore tipica del pavor. La durata varia da 40 a 60 minuti.

3.4.2.2 *Parasonnie associate al sonno REM*

Sono disturbi maggiormente riconosciuti durante l'età scolare. Comprendono:

- Incubi: definiti secondo l'International Classification of Sleep Disorder come “episodi ricorrenti di risveglio con ricordo vivido di un sogno a contenuto fortemente disturbante, in genere riguardante sensazioni di paura, ansia, ma anche rabbia, tristezza disgusto o altre sensazioni disforiche” In genere portano a risveglio completo durante la notte con ricordo vivido del sogno che rimane intatto. Si verificano nella seconda metà della notte, in particolare durante le prime ore del mattino (102).
- Paralisi nel sonno: consistono in un periodo di incapacità a compiere movimenti volontari che compare all'inizio del sonno o al momento del risveglio in piena coscienza. Il bambino è cosciente vigile, ma si sente paralizzato. Gli attacchi durano qualche minuto e si risolvono spontaneamente. Colpiscono prevalentemente gli adolescenti. La patogenesi è legata alla persistenza dell'atonia del sonno REM nella veglia. Va comunque esclusa la narcolessia, di cui possono essere anche sintomo cardine (103).
- Disturbi comportamentali in sonno REM: disturbo raro in età pediatrica e tipico dell'età adulta. È frequentemente associato a disordini neurologici. Il soggetto tende ad assumere comportamenti violenti associati a pensieri ed immagini simili al sogno (104).

Altre parasonnie

- Bruxismo: viene definito come “attività orale caratterizzata da macinazione e serramento dei denti durante il sonno, associata tipicamente a arousal. Sono eventi parossistici che si manifestano con durata di circa 5-15 minuti. Coinvolgono i muscoli massetere, temporale e pterigoidei. Possono essere riconosciuti come rumori forti e spiacevoli; al mattino possono

residuare cefalea e comparire danni gengivali o dentali. Alla base molto spesso ci sono fenomeni di mal occlusione, cause psicologiche, e disturbi del movimento.

- Enuresi: è definita come “presenza di minzioni ricorrenti e involontarie che avvengono durante la notte. Avvengono almeno 2 volte alla settimana in soggetti di età superiore ai 5 anni, in assenza di patologie associate quali diabete, epilessia, infezioni delle vie urinarie”. Alla base del problema si individua un ritardo di maturazione dei sistemi responsabili del mantenimento della continenza e una parziale riduzione del picco notturno di ADH, associato a ridotta o mancata risposta all’arousal. La frequenza del disturbo è tra il 20-35% e è predominante nei maschi (105).

3.4.3 Disturbi respiratori nel sonno

I disturbi respiratori del sonno costituiscono un ampio spettro di disordini che vanno dal semplice russamento alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS).

Dal punto di vista epidemiologico in età pediatrica sono prevalenti due problemi principali: russamento primario e sindrome delle apnee ostruttive (OSAS). Si stima che la prevalenza del russamento primario vari tra il 3% e il 12% nella popolazione in età prescolare. La prevalenza delle OSAS si aggira attorno al 2%. L’età maggiormente coinvolta è tra i 2 e gli 8 anni, quando è presente la maggiore iperplasia linfoide e ipertrofia tonsillare. Sono più colpiti i maschi (specie dopo la pubertà) (106-109).

3.4.3.1 *Russamento primario*

Viene definito come la manifestazione sonora prodotta dalla vibrazione del flusso d’aria al passaggio attraverso le strutture dell’orofaringe. Essa non si associa ad anomalie ventilatorie quali apnee né a fenomeni di arousal.

3.4.3.2 *Ipoventilazione ostruttiva*

È caratterizzata da russamento e da aumentato impegno inspiratorio con conseguente ipercapnia, in assenza di fenomeni di apnea o ipopnea.

3.4.3.3 *Sindrome da resistenza delle vie aeree superiori*

Definita come russamento abituale, associato a aumento del lavoro respiratorio che si traduce con la presenza di arousal e conseguente sonno frammentato, senza però degli eventi ostruttivi visualizzabili o alterazioni della saturazione.

3.4.3.4 *Sindrome delle apnee ostruttive (OSAS)*

Viene definita come esperienza parziale o completa di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, che esita in desaturazione e ipercapnia, per un incremento della pressione negativa intratoracica durante a fase inspiratoria che può terminare con brevi e ripetuti arousal. Questo implica una frammentazione del sonno con conseguente sonnolenza diurna (110). La prevalenza del disturbo è varia e si stima tra 1-5% nella popolazione pediatrica con un picco tra i 2 e gli 8 anni di età (106).

Fisiopatologicamente si distinguono cause anatomiche che riducono il calibro delle vie aeree e fattori che promuovono un aumento del restringimento delle stesse. Queste cause comprendono quindi malformazioni craniofacciali (sindromi cranio-facciali come Apert, Treacher-Collins), aumento del volume dei tessuti molli (ipertrofia tonsillare, rinite allergica), ridotto tono muscolare nelle patologie degenerative, riduzione del drive respiratorio centrale come da neoplasie del tronco encefalico o malformazioni di Arnold-Chiari, condizioni mediche (ipotiroidismo, sindrome di Down), obesità (si stima che l'aumento di 1 kg/m² di BMI aumenti del 12% il rischio di presentare OSAS) (109).

Le OSAS presentano diverse morbidity:

- Alterazioni cardiovascolari: caratterizzate prevalentemente da ipertensione arteriosa polmonare con rischio di scompenso cardiaco destro (111).
- Sindrome metabolica: valutata in soggetti post puberi, i pazienti con OSAS presentano un aumentato fattore di rischio per insulino-resistenza e diabete (112). La frammentazione del sonno e l'ipossia intermittente sono associate a diminuita sensibilità all'insulina in pazienti obesi sia adolescenti che di età prepubere (113, 114).
- Alterazioni neurocognitive e comportamentali: alla base di tali alterazioni sono state inizialmente individuate problematiche come arousal e frammentazione del sonno. Un ampio

studio condotto da Hunter nel 2016 ha dimostrato una correlazione tra AHI e alterazione nelle capacità verbali e non verbali, nell'attenzione della NEPSY e nelle funzioni esecutive (115). Studi recenti hanno ipotizzato che le OSAS causino un'alterazione nella vascolarizzazione cerebrale durante il sonno, che si traduce in un'alterazione nelle performance neurocognitive (116). Altri recenti studi hanno posto l'attenzione sullo stress ossidativo e sullo stato infiammatorio che deriva dalla ridotta ossigenazione cerebrale che l'OSAS comporta quale possibile origine di alterazioni biochimiche e strutturali a carico della corteccia prefrontale e dell'ippocampo (117).

- Eccessiva sonnolenza diurna (118).
- Enuresi notturna: che è stata correlata ad una possibile alterazione di pressione arteriosa. Questa potrebbe essere associata alla secrezione di ormoni coinvolti nella regolazione di liquidi (119).

Clinicamente si manifesta con manifestazioni notturne che vanno dal russamento a fenomeni di apnea, ipermotricità, sudorazione, respirazione orale durante il sonno e manifestazioni giornaliere che comprendono rinorrea, congestione nasale cronica, cefalea mattutina, infezioni respiratorie frequenti, sonnolenza, alterazioni comportamentali e difficoltà scolastiche (110).

La diagnosi viene posta tramite polisonnografia. Nel 2016 le linee guida pubblicate per la diagnosi e il trattamento dell'OSAS hanno fatto emergere la necessità di effettuare uno screening sul russamento nella popolazione pediatrica indicando la necessità di effettuare una polisonnografia come esame di secondo livello (120). Il trattamento di elezione rimane l'adenotonsillectomia (108).

3.4.4 Disturbi del ritmo circadiano

Le caratteristiche del sonno e del ritmo circadiano sono state abbondantemente studiate in età adolescenziale e nei giovani adulti, mentre sono molto meno gli studi condotti in età più piccole (121).

Come già spiegato precedentemente il ritmo del sonno è influenzato da diversi fattori come alternanza luce-buio, orari dei pasti e ritmo sociale. Variazioni di questi fattori possono essere causa di variazioni del ritmo circadiano.

Esistono anche delle predisposizioni individuali che portano l'individuo ad addormentarsi più tardi e svegliarsi più tardi nella mattinata (tipologia "gufo") e altre che invece determinano al contrario la tendenza ad andare a dormire presto e svegliarsi presto al mattino (tipologia "allodola") (121).

Al di là delle predisposizioni individuali che dovrebbero, per quanto possibile, essere assecondate, quando il ritardo o l'anticipazione del sonno eccedono rispetto alle normali abitudini della famiglia si parla di veri e propri disturbi del ritmo circadiano. Questi sono così definiti con durata superiore alle tre settimane e incidenza variabile a seconda dell'età. Hanno un impatto negativo sulle performance diurne. Possono essere caratterizzati da Sindrome da fase di sonno anticipata (ASPD), Sindrome da sonno ritardato (DSPS), Free-running disorder, Pattern irregolari del ritmo sonno/veglia. Il trattamento per questo tipo di problemi è prevalentemente comportamentale atto a ristabilire orari e abitudini più regolari e una corretta igiene sonno-veglia (122).

4 DEFICIT NEUROCOGNITIVI

Il cervello del bambino è particolarmente vulnerabile agli effetti collaterali delle terapie legate ai tumori cerebrali, a causa della rapida proliferazione, alla crescita assonale e ai processi di mielinizzazione che avvengono in età pediatrica.

Le funzioni cognitive coordinano l'intero sistema cognitivo e si sviluppano durante l'infanzia e l'adolescenza e comprendono: le funzioni esecutive, la memoria, la produzione e comprensione del linguaggio e l'apprendimento e il ragionamento. Questi domini costituiscono la base della modulazione delle emozioni, della motivazione e del comportamento. La presenza di alterazioni delle funzioni esecutive determina la difficoltà nella programmazione, organizzazione, controllo dell'adattamento alle nuove situazioni, l'alterazione dell'apprendimento, l'alterazione dell'attenzione e della concentrazione (123).

Le terapie a cui i pazienti sono sottoposti per il trattamento dei tumori cerebrali causano alterazioni soprattutto a livello di memoria, velocità di processazione delle informazioni e funzioni esecutive (124).

Diversi studi hanno analizzato i principali determinanti gli outcome neurocognitivi nei bambini con tumore cerebrale. Tra questi assume un ruolo chiave la sede del tumore. A questo proposito si distinguono tumori sottotentoriali della fossa cranica posteriore, e tumori localizzati a livello sovratentoriale (125, 126).

Per quanto riguarda la localizzazione cerebellare, Lassaletta nel 2015 ha descritto i principali fattori che condizionano l'outcome globale dei bambini affetti da lesioni in questa sede (127) .

Il cervelletto ha un ruolo ben definito nella regolazione delle funzioni motorie ma recenti studi di neuroanatomia hanno identificato alcuni dei circuiti neurali attraverso i quali vengono modulate le funzioni cognitive (125, 126), in particolar modo collegate ad un'attivazione della parte posteriore. Inoltre, ampi studi hanno dimostrato che un danno cerebellare comporta la comparsa di deficit neurocognitivi riscontrabili in soggetti con lesioni emisferiche.

In particolare, queste alterazioni vengono classificate come:

- disturbi delle funzioni esecutive
- compromissione della percezione spaziale
- cambiamenti di personalità
- sindrome cerebellare cognitivo-affettiva.

Le localizzazioni delle lesioni a livello del cervelletto possono incidere sul tipo di deficit presentato.

Riva e Giorgi nel 2000 hanno dimostrato come le lesioni del verme siano maggiormente associate a mutismo cerebellare e disturbi comportamentali, lesioni a livello cerebellare destro si associno a disfunzioni verbali e linguistiche, mentre a livello cerebellare sinistro a deficit visuo-spaziali (128).

I tumori in sede sovratentoriale, invece, possono essere associati ad un peggioramento anche preoperatorio del QI, in particolar modo collegato ai tumori talamici, mentre un maggior declino delle funzioni cognitive e comportamentali è stato associato a neoplasie localizzate nel lobo frontale dell'emisfero dominante (129). Il ruolo della chirurgia in queste lesioni è fondamentale: le resezioni chirurgiche possono infatti compromettere le strutture di corteccia e nuclei sottocorticali strettamente interconnesse tra di loro. In base alla sede della neoplasia possono essere coinvolte funzioni diverse: il danno a livello corticale può provocare alterazioni sensoriali, motorie, uditive, visive, comportamentali, del linguaggio e della personalità; il danno a strutture sottocorticali come i nuclei della base può provocare alterazioni nella regolazione del movimento e nell'apprendimento procedurale; il danno a livello delle strutture limbiche si potrà manifestare con alterazioni della sfera emotiva e nella difficoltà nei processi di memorizzazione.

Altro fattore importante è sicuramente l'età del paziente, che è inversamente correlata alla plasticità del cervello stesso (130). Kao et al individuaron nel 1994 come eventi avversi perioperatori, in particolare difetti neurologici acuti e le meningiti, portano ad una riduzione di 15 punti di QI (131).

Per quanto riguarda i tipi di trattamenti, la chemioterapia crea dei danni a livello del SNC. In particolare produce dei deficit a livello visivo (132), a livello della funzione visivo-motoria (133) e delle funzioni di attenzione e dei processi esecutivi (134). Sono state formulate diverse ipotesi per spiegare il danno a livello del SNC causato dalla chemioterapia. Tra queste, la più riconosciuta

afferma che un cervello in via di sviluppo sarebbe più suscettibile al danno da chemioterapici poiché la mielina di nuova sintesi presenta una stabilità minore e un'alta attività metabolica che la sottopone maggiormente a essere danneggiata (134). Inoltre Saykin descrive dei danni diretti che producono una demielinizzazione, danni secondari ad una risposta infiammatoria alla terapia, e danni da necrosi tissutale (135). Sulla base di recenti studi, che utilizzano anche la RMN funzionale, le aree maggiormente coinvolte da questi effetti sono le vie fronto-cerebellari (136).

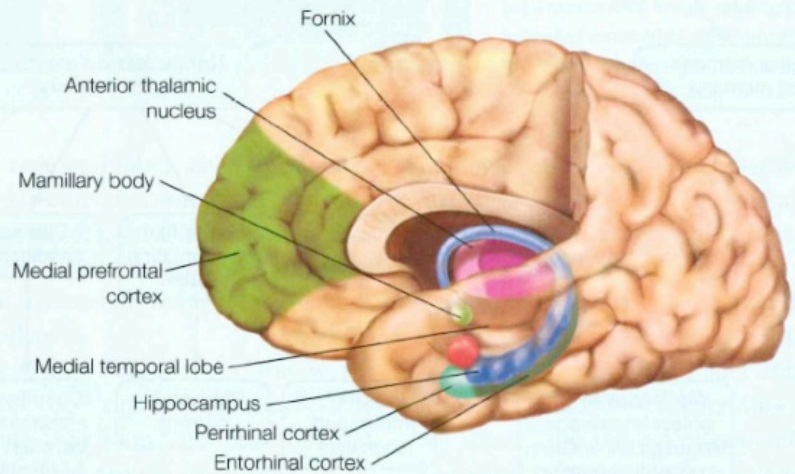
È noto da molto tempo come la radioterapia sia legata a sequele a breve e lungo termine neurocognitive. Le stesse sono ancora più evidenti nei casi combinati tra radioterapia e chemioterapia. Il trattamento delle LLA, così come di alcuni tipi di tumori cerebrali come il medulloblastoma, richiedono utilizzo combinato di chemioterapia e radioterapia, che agiscono con effetto sinergico. Queste portano a dei meccanismi che, agendo sulla mielinizzazione, ampliano la disorganizzazione dei processi cognitivi, creando maggior danno a tale livello (66). I deficit neurocognitivi osservati in questi pazienti vengono attribuiti per la maggior parte agli effetti tardivi della RT, la quale determina una riduzione della sostanza bianca cerebrale (127).

4.1 MEMORIA

L'abilità di acquisire nuove informazioni e mantenerle nel tempo viene definita come capacità di apprendimento e di memoria, che viene supportata da multiple funzioni cognitive e sistemi neuronali. In particolare, questi sistemi si differenziano in base al tipo di memoria, coinvolgendo aree encefaliche diverse (137). Inoltre, non tutte le memorie vengono processate nello stesso modo ma attraverso meccanismi neuronali differenti. I modelli della memoria distinguono la memoria short-lives come la memoria sensoriale che ha una vita media di millisecondi; la memoria medium-lives come la memoria a breve termine o la memoria di lavoro che persistono per secondi a minuti; e la memoria a lungo termine che persiste per anni. (138).

ANATOMICAL ORIENTATION

The anatomy of memory



The components of the medial temporal lobe memory system are shown. Other regions of the brain, such as the prefrontal cortex, are involved in storage and retrieval of memories.

Figura 11- Anatomia della memoria. Gazzaniga M., Ivry R., Mangun G, *Cognitive Neuroscience, The biology of the mind*. 2014

I processi di memoria passano attraverso 3 passaggi fondamentali (139):

- 1- Codifica: separata in 2 diversi step rappresentati da acquisizione dell'informazione e consolidamento, in cui cambiamenti nel cervello stabilizzano l'informazione.
- 2- Immagazzinamento: rappresenta la registrazione permanente dell'informazione.
- 3- Recupero: coinvolge l'accessibilità alle informazioni immagazzinate.

Le aree coinvolte nei processi biologici di memoria includono (140):

- Il lobo temporale mediano: che forma e consolida nuovi episodi e la memoria semantica, ed è coinvolto nella costruzione e nella correlazione tra diversi tipi di episodi.
- La corteccia parietale: che è coinvolta nei processi di codifica e richiamo di fatti episodici e della memoria contestuale
- La corteccia prefrontale, coinvolta nella codifica e recupero delle informazioni basate sulla natura dei materiali processato
- La corteccia temporale: che stocca le conoscenze episodiche e semantiche.

Inoltre, altre strutture corticali e subcorticali partecipano ai meccanismi di apprendimento, in particolare per quanto riguarda l'apprendimento motorio.

Alcuni studi hanno dimostrato che non tutte le aree del cervello hanno la stessa potenzialità di immagazzinare le informazioni: se infatti estese aree cooperano nei processi di apprendimento e memoria, la struttura individuale consente specifici processi di memoria.

4.2 ATTENZIONE

Le aree primariamente coinvolte nei processi di attenzione sono caratterizzate dalla porzione di lobi frontali e parietali, e da alcune aree sottocorticali caratterizzate da parte del talamo e i colliculi superiori. I modelli correnti suggeriscono due differenti network coinvolti in processi distinti.

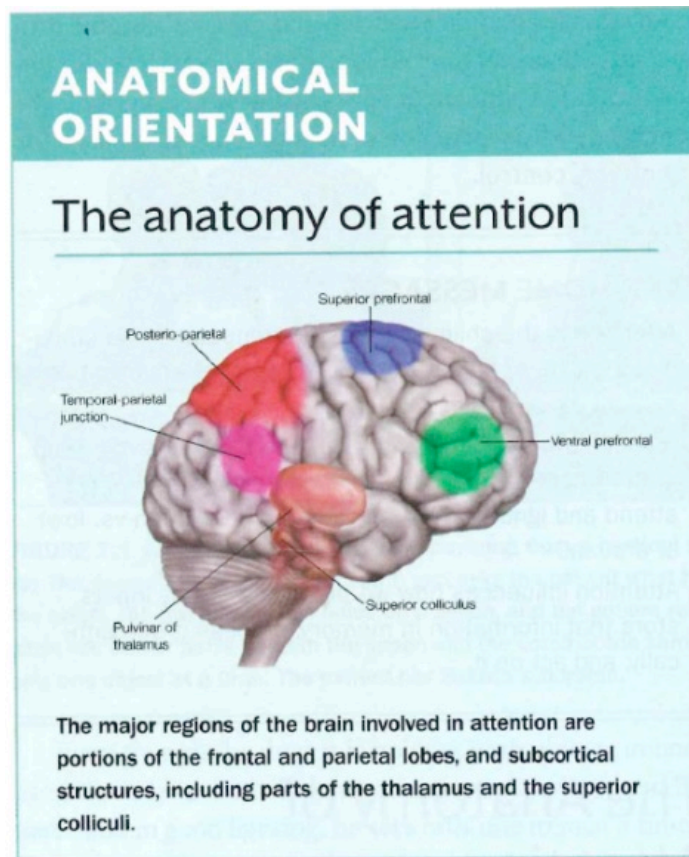


Figura 12- Anatomia dei processi di attenzione. Gazzaniga M., Ivry R., Mangun G, *Cognitive Neuroscience, The biology of the mind*. 2014

Il network dell'attenzione dorsale frontoparietale è bilaterale e include la corteccia frontale, la corteccia parietale inferiore e temporale superiore, spostandosi sulla porzione posteriore dei cingoli e dell'insula. Questo network è strettamente correlato al controllo dell'attenzione spaziale e dell'importanza degli oggetti e ci permette di rimanere concentrati su un target corrente e ricevere input dai sistemi che mediano emozione, memoria e programmazione.

Il network ventrale è fortemente lateralizzato a destra e include la corteccia parietale posteriore della giunzione temporoparietale e la corteccia ventrale frontale costituita dai giri inferiori e mediali. Questo sistema è essenziale per staccare e riorientare la nostra attenzione. Inoltre, localizza stimoli inaspettati, infrequenti e diversi.

Questi due sistemi cooperano per mantenere l'attenzione su un target specifico, rimanendo comunque all'erta rispetto a stimoli diversi (141).

4.3 LINGUAGGIO

Le aree deputate al linguaggio sono ben conosciute e studiate attraverso le immagini di RMN funzionale e la stimolazione corticale.

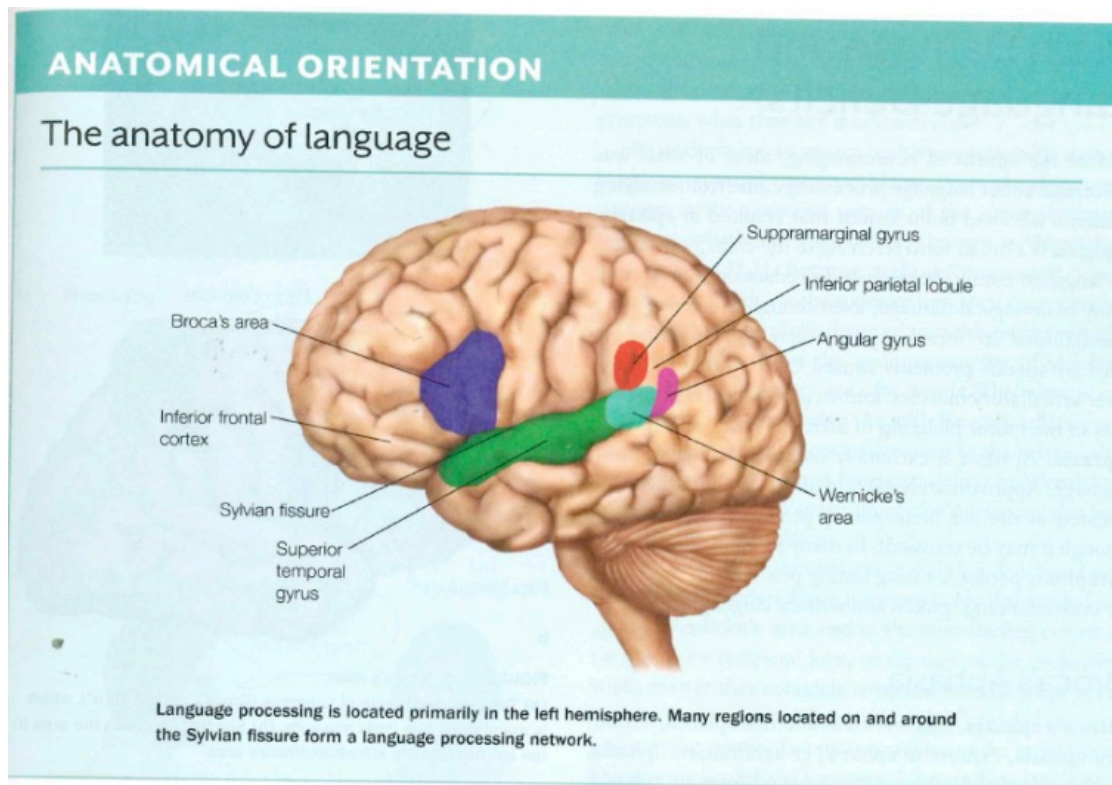


Figura 13- Anatomia del linguaggio. Gazzaniga M., Ivry R., Mangun G, *Cognitive Neuroscience, The biology of the mind*. 2014

Queste aree includono: la corteccia temporale sinistra, dove è localizzata l'area di Wernicke nel giro postero-superiore, la porzione della corteccia temporale anteriore sinistra, la parte inferiore del lobo parietale (che include il giro sovramarginale e angolare), la corteccia frontale inferiore sinistra dove è localizzata l'area di Broca, e la corteccia insulare sinistra. Queste aree cerebrali con le loro connessioni vanno a formare il network del linguaggio perisilviano sinistro. Benché le aree sinistre abbiano un ruolo fondamentale nel linguaggio, è noto come anche l'emisfero destro dia il proprio contributo in questo senso. Il solco destro temporale superiore presenta un ruolo nel processo del ritmo del linguaggio, mentre la corteccia destra prefrontale, il giro mediano temporale, e il cingolato posteriore vengono attivati per creare delle frasi con significato metaforico. Inoltre, tutte le aree coinvolte nella coordinazione motoria sia corticali che sottocorticali contribuiscono alla formazione del linguaggio.

5 FASE UNO: DISTURBI DEL SONNO MEDIANTE QUESTIONARIO (142)

I questionari del sonno vengono utilizzati come screening per identificare in modo semplice e veloce eventuali disturbi presentati dai soggetti.

5.1 OBIETTIVO PRIMARIO

La prima parte dello studio ha lo scopo di identificare, attraverso un questionario, la presenza di disturbi del sonno in bambini con tumore cerebrale, confrontando la popolazione con una sana di riferimento.

5.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Viene proposto uno studio caso-controllo che permetta di valutare la prevalenza del disturbo del sonno in una popolazione già trattata con neoplasia cerebrale a distanza dalla terapia eseguita che comprende intervento chirurgico e/o radioterapia e/o chemioterapia (casi), rispetto alla popolazione sana di controllo (controlli). Lo studio è di tipo retrospettivo caso-controllo con rapporto casi: controlli di 1:3. Lo studio viene realizzato con un appaiamento per sesso ed età tra casi e controlli.

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico Unico Regionale e del Comitato Etico del CRO di Aviano.

5.3 MATERIALI E METODI

Si comprendono due popolazioni di studio, differenziate nei due gruppi casi/controlli per le quali i criteri di inclusione sono rappresentati da:

Gruppo casi: comprende bambini tra i 2-16 anni, con diagnosi di neoplasia cerebrale ad almeno 6 mesi dalla fine dei trattamenti.

Gruppo controlli: bambini sani della stessa fascia di età, aderenti alla nostra proposta di studio.

I criteri di esclusione comprendono:

Presenza di epilessia notturna non controllata

Utilizzo di terapie farmacologiche che interferiscono con il sonno (farmaci ipnoinducenti).

Presenza di condizioni patologiche acute al momento dell'arruolamento (infezioni, traumi cranici nelle ultime due settimane)

Segnalazione di eventi rilevanti nella vita del paziente nell'ultimo mese (traslochi, frequentazione di nuova scuola, lutti...)

La popolazione dei "casi" è stata reclutata in occasione di un controllo di malattia previsto come follow-up di malattia o con contatto telefonico o tramite invio di questionario a domicilio di soggetti seguiti presso i Centri. La popolazione di "controlli" è stata reclutata tra gli studenti delle scuole aderenti alla nostra proposta di studio; sono stati consegnati il questionario e una scheda per la raccolta di informazioni generali.

Ai genitori dei soggetti è stato somministrato un questionario (traduzione italiana del Child's Sleep Habits Questionnaire) volto a valutarne la qualità del sonno. Lo sperimentatore ha compilato quindi una scheda di raccolta dati anonima finalizzata a riassumere le note anamnestiche rilevanti e punteggi ottenuti al questionario.

Per ogni soggetto reclutato è stato ottenuto un consenso informato alla raccolta dei dati e alla partecipazione allo studio.

5.3.1 Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ)

Il CSHQ è uno strumento di screening originariamente designato per i bambini di età compresa tra i 4 e i 12 anni (143, 144). Diversi studi pubblicati hanno esteso il suo utilizzo a più ampi range di età in particolare fino a 2-18 anni (145-147).

Il questionario consiste in 48 quesiti a risposta chiusa finalizzati all'individuazione di disturbi del sonno e 4 quesiti a risposta aperta che raccolgono informazioni circa l'ora di coricarsi, di risveglio, della durata di eventuali risvegli notturni e sulla durata complessiva del sonno (notturno e diurno).

Viene richiesto di formulare le risposte sulla base di una settimana "tipo". La frequenza di ciascun item viene riportata su una scala a 3 punti: spesso (5-7 volte/settimana), a volte (2-4 volte/settimana), e raramente/mai (0-1 volta/settimana).

Il CSHQ comporta un punteggio totale e 8 punteggi parziali sulle specifiche tipologie di sonno disturbato (resistenza a coricarsi, ritardo nell'addormentamento, durata del sonno, ansia sonno-correlata, risvegli notturni, parasonnie, disturbi respiratori, sonnolenza diurna). Non tutte le 48 domande somministrate rientrano nella valutazione del punteggio totale come da indicazione dell'autore.

In base alle indicazioni degli autori del questionario un punteggio totale superiore a 41 è suggestivo di presenza di sonno disturbato. Si può ottenere da un minimo di 35 punti ad un massimo di 105.

Nel nostro studio abbiamo considerato i disturbi del sonno trattati separatamente. Le classi considerate sono state: ritardo nell'addormentamento, durata del sonno, ansia sonno correlata, risvegli notturni, parasonnie e disturbi respiratori. Non essendo state fornite delle indicazioni precise riguardo i cut-off di riferimento nei punteggi parziali del questionario, la prevalenza dei singoli sottogruppi di disturbo del sonno sono state calcolate analizzando quanti soggetti presentano punteggi superiori alle 2 DS rispetto al campione di riferimento della letteratura (143).

5.4 ANALISI STATISTICA

Per la realizzazione dello studio sono stati richiesti 24 casi e 72 controlli per un totale di 96 soggetti. Nel realizzare tale calcolo è stato considerato un rapporto casi-controlli 1:3, una potenza dello studio di 0.8 e un errore associato al test statistico di 0.05 ($\alpha = 5\%$). Questi calcoli sono derivati da una prevalenza del disturbo del sonno del 25% nella popolazione sana, e dalla probabilità di prevalenza del disturbo nei soggetti casi 4 volte superiore rispetto alla popolazione sana. La presenza del disturbo del sonno è stata considerata come la presenza di almeno un disturbo tra le 6 categorie considerate (ritardo nell'addormentamento, durata del sonno, ansia sonno correlata, risvegli notturni, parasonnie e disturbi respiratori).

Come misura di associazione tra la patologia e i disturbi del sonno sono stati calcolati gli Odds Ratio (ORs) e i corrispondenti intervalli di confidenza (CIs) al 95% attraverso modelli di regressione logistica univariati.

5.5 RISULTATI

Sono stati arruolati 29 casi e 87 controlli per un totale di 116 pazienti. L'età mediana è stata di 12 anni (IQR 25°-75°: 8.5-14 anni) per i casi e 12 anni (IQR 25°-75°) per i controlli. 20 bambini avevano età inferiore ai 6 anni (17.2%), 56 tra i 6-13 anni (48.3%), 40 al di sopra dei 13 anni (34.5%).

5.5.1 Popolazione “casi”

La popolazione di bambini con tumore cerebrale comprende: 10 pazienti con tumore sovratentoriale della linea mediana (34.5%), 6 pazienti con tumore sovratentoriale non della linea mediana (20.7%) e 13 pazienti con tumore della fossa cranica posteriore.

La forma istologica predominante è stata rappresentata da astrocitoma pilocitico (27.6%) seguito da ependimoma (20.7%), medulloblastoma (13.8%), craniofaringioma (10.3%), tumore glioneuronale (6.9%) o altri (20.7%).

27 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia. 15 hanno eseguito trattamento radioterapico e 9 di questi anche trattamento chemioterapico. Il follow up complessivo di questi pazienti è stato di 4.1 anni (0.5-11.2). 9 pazienti ricevono trattamenti per patologia cronica (4 per panipopituitarismo e 3 di tipo antiepilettico).

5.5.2 Questionario del sonno

La prevalenza del disturbo del sonno è stata dell'82.8 % nella popolazione casi, e del 64.4% nella popolazione sana di controllo (Odds ratio e intervalli di confidenza sono riportati in Tabella 1)

La mediana della durata del sonno riportata è stata di 570 min per la popolazione casi, confrontata con 555 min nella popolazione controlli (p: 0.0263) come dimostrato nella Figura 14.

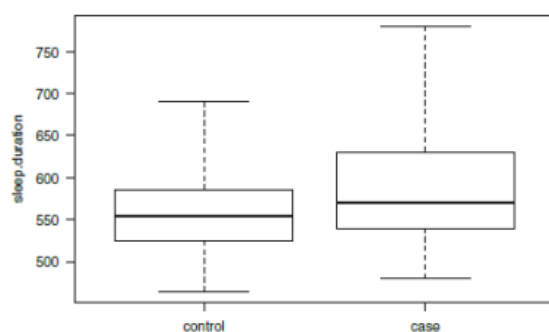


Figura 14 Confronto tra durata del sonno nelle due popolazioni

Per quanto riguarda la popolazione “casi”, sono stati eseguiti i confronti tra pazienti che avevano eseguito radioterapia (14), rispetto a quelli che avevano eseguito solamente intervento NCH (14), con OR 1.78 (95% IC 0.40-7.94), escludendo dall’analisi il bambino trattato con protonterapia.

Non sono state individuate differenze statisticamente significative neanche nel confronto tra localizzazione sovra-sottotentoriale: OR 3.75 (95% IC 0.79-17.72).

	Prevalenza				OR	95%CI	
	Casi (tot 29)		Controlli (tot 87)				
	Numero	%	Numero	%			
Cutoff 41	24	82,8	56	64,4	2,65	0,92	7,65
Resistenza a coricarsi	2	6,9	4	4,6	1,53	0,26	8,86
Ritardo nell'addormentamento	3	10,3	5	5,8	1,89	0,42	8,46
Durata del sonno	2	6,9	9	10,3	0,64	0,13	3,16
Ansia sonno correlata	4	13,8	10	11,5	1,23	0,35	4,27
Risvegli notturni	5	17,2	4	4,6	4,32	1,07	17,37
Parasonnie	5	17,2	4	4,6	4,32	1,07	17,37
Disturbi respiratori	4	13,8	3	3,4	4,48	0,93	21,36
Sonnolenza diurna	8	27,6	16	18,4	1,69	0,63	4,49

Tabella 1 Risultati questionario del sonno nelle due popolazioni

6 FASE 2: DISTURBI DEL SONNO STUDIATI MEDIANTE POLISONNOGRAFIA

La polisonnografia rappresenta la metodica standard per definire la presenza di un disturbo del sonno e per la sua caratterizzazione (148).

6.1 OBIETTIVO PRIMARIO

Determinare e caratterizzare il disturbo del sonno nella popolazione “casi” definita nella fase 1, cioè bambini con neoplasia cerebrale afferenti alla Clinica Pediatrica di Udine, in follow up di malattia ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento.

6.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale di coorte retrospettivo condotto presso la Clinica pediatrica tra il 07.17 e il 03.19.

6.3 MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati tutti i bambini afferenti alla Clinica Pediatrica di Udine affetti da neoplasia del SNC, ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento al momento della valutazione di età compresa tra i 2 e 18 anni e diagnosi di malattia tra i 0 e 16 anni. I genitori dovevano esprimere il consenso all'esame.

I criteri di esclusione comprendono:

- Presenza di epilessia notturna non controllata
- Utilizzo di terapie farmacologiche che interferiscono con il sonno (farmaci ipnoinducenti).
- Pazienti con infezione respiratoria in atto
- Pazienti con ipertrofia adenotonsillare

6.3.1 Polisonnografia

L'indagine strumentale della polisonnografia è stata effettuata utilizzando le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) (149). In particolare, è stato utilizzato un montaggio caratterizzato da:

- Elettroencefalogramma (derivazioni C3-A2, C4-A1, F2-A1, C4-A1, O1-A2, O2-A1 secondo il montaggio internazionale 10/20)
- Elettro-oculogramma
- Elettromiogramma dei muscoli miloioidei
- Flusso aereo nasale mediante nasal-cannule
- Impedenziometria addominale e toracica
- Saturazione dell'ossigeno
- Posizione

Per l'acquisizione dei dati è stato utilizzato il Polisonnografo stanziale *Philips Respironics Alice 6 LDx*. Il software utilizzato è stato lo *Sleepware G3 Philips Respironics*.

I pazienti sono stati ricoverati presso la SOC di Pediatria dell'Ospedale di Udine. La stanza di registrazione presentava le caratteristiche di tranquillità necessarie ad eseguire un adeguato studio del sonno. I dati ricavati dalla polisonnografia sono stati analizzati da personale certificato per la refertazione dei tracciati cardiorespiratori ed elettroencefalografici degli studi del sonno. È stato utilizzato il sistema di scoring indicato dall'AASM per l'analisi dei tracciati pediatrici. Considerate le caratteristiche antropometriche di alcuni pazienti del nostro campione, abbiamo assunto i valori di scoring consigliati nell'adulto per i pazienti di età superiore ai 13 anni, come indicato dalle linee guida (150).

Gli eventi *respiratori* analizzati sono apnee ed ipopnee. In accordo con le linee guida AASM tali eventi sono stati definiti nel paziente pediatrico come la presenza contemporanea di:

- Caduta del segnale di flusso di almeno il 90% rispetto al segnale basale.
- Durata di tale calo per un periodo sufficiente a classificarla come centrale, ostruttiva o mista.

In particolare, vengono definite come:

- *apnea centrale*:
 - Caduta del flusso aereo nasale almeno del 90% rispetto al valore basale
 - Assenza di segnale di movimento respiratorio toracico o addominale per tutta la durata dell'evento

- Presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Durata dell'evento di almeno 20 secondi
- L'evento si protrae per il tempo di almeno due respiri basali ed è associato ad un arousal o ad un calo della saturazione di almeno il 3%
- *apnea ostruttiva:*

- Caduta del flusso aereo nasale di almeno il 90% rispetto al valore basale per il tempo di almeno due respiri basali.

- Presenza di segnale di movimento respiratorio addominale o toracico per tutta la durata dell'evento.

- *apnea mista* la caduta del flusso aereo nasale di almeno il 90% rispetto al valore basale, associata all'assenza di movimenti respiratori addominali o toracici in una porzione dell'evento e presenza degli stessi in un'altra porzione, indipendentemente da quale porzione si presenta per prima.

Nell'analisi degli eventi respiratori sono stati presi in considerazione gli indici di apnea-ipopnea/orari:

- AHI Apnea/Ipopnea Index che esprime la somma di tutti gli eventi apnoici registrati (centrali, ostruttivi e misti) suddiviso per le ore di sonno.

Secondo le linee guida si identificano:

- OSAS minima AHI tra 1 e 3
- OSAS moderata AHI tra 3-5
- OSAS severa AHI>5

- MOAHI Mixed Obstructive Apnea/Ipopnea Index che esprime la somma di tutti gli eventi apnoici ed ipopnoici ostruttivi suddiviso per le ore di sonno

- CAI Central Apnea Index che esprime la somma di tutti gli eventi apnoici centrali registrati suddiviso per le ore di sonno.

Tradizionalmente si considera patologico un CAI>1, al di fuori dell'epoca neonatale (151-155). Negli ultimi anni in realtà alcuni autori hanno ipotizzato di spostare questo limite a >5 (156). In questo studio si è scelto di considerare il valore tradizionale di patologia.

6.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando una statistica descrittiva per caratterizzare la popolazione reclutata con medie e DS per distribuzioni normali o mediane e IQR in caso contrario. Successivamente sono state analizzati i diversi risultati ottenuti per quanto riguarda i parametri registrati con la PSG, utilizzando il Mann-Whitney test e il T-student test dove applicabili per comparare due diversi sottogruppi legati a sede della lesione e trattamento radioterapico. Lo studio di correlazione tra variabili è stato eseguito utilizzando l'indice di Pearson's. Per tutte le analisi è stata considerata statisticamente significativa una $p < 0.05$.

6.5 RISULTATI

Sono stati arruolati 16 pazienti, di cui 5 femmine e 11 maschi. L'età mediana alla diagnosi è stata di 9,3 anni (IQR 25°-75° 3,5-11,5) con età mediana all'esecuzione della polisonnografia di 12,5 anni (IQR 25°-75° 6,9-15,3).

I sottotipi istologici e i trattamenti effettuati sono riassunti nella Tabella 2. 10 pazienti presentavano idrocefalo alla diagnosi, ma solo 2 hanno successivamente posizionato la DVP.

Pz num	Età alla dx (anni)	Sede	Istologia	Idrocefalo alla diagnosi	Mesi dopo trattamento NCH	RT	CT	durata follow-up (mesi)
1	12,0	Sottotumorale	astrocitoma pilocitico	no	6	no	no	8
2	2,1	Sottotumorale	astrocitoma pilocitico	si	59	no	no	64
3	10,9	sovratumorale	tumore papillare della pineale	si	48	si	no	83
4	11,0	sovratumorale	meningioma atipico	no	93	si	no	93
5	1,5	sovratumorale	papilloma plessi corioidei	si	43	no	no	43
6	10,4	sovratumorale	glioneuronale	si	7	si	no	50
7	9,4	sottotumorale	astrocitoma diffuso	no	50	si	no	81
8	0,4	sovratumorale	papilloma plessi corioidei	si	81	no	no	85
9	9,2	sovratumorale	astrocitoma diffuso	no	6	no	no	52
10	13,5	sottotumorale	astrocitoma pilocitico	si	36	no	no	41
11	4,0	sottotumorale	medulloblastoma metastatico	si	9	si	si	21
12	16,0	sovratumorale	glioneuronale	no	12	si	no	12
13	15,0	sovratumorale	glioneuronale	no	6	no	no	6
14	8,1	sottotumorale	medulloblastoma classico	si	29	si	si	36
15	5,2	Sottotumorale	astrocitoma pilocitico	si	9	no	no	11
16	2,0	Sottotumorale	astrocitoma pilocitico	si	26	no	no	48

Tabella 2 Caratteristiche della popolazione

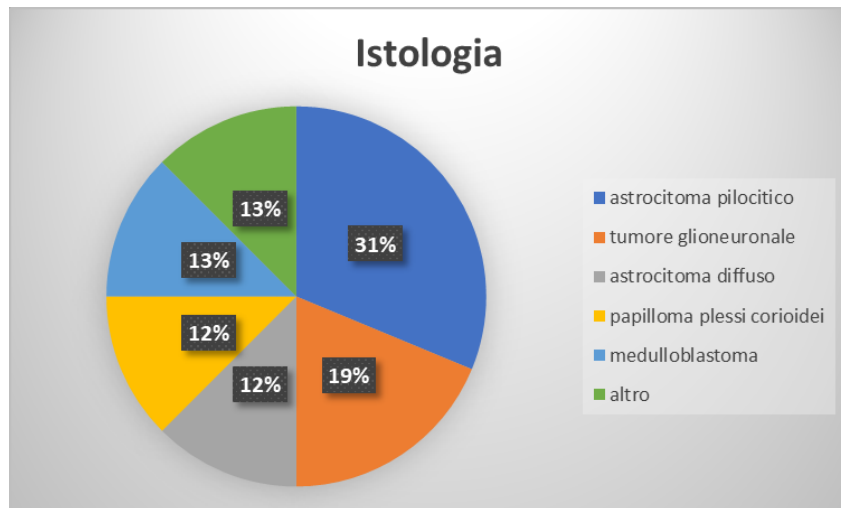


Figura 15 Sottotipi istologici tumorali della popolazione

Per quanto riguarda l'analisi PSG il tempo mediano intercorso dall'intervento neurochirurgico è stato di 27,5 mesi (IQR 25°-75° 8,5-48,5 mesi).

I dati ottenuti, rappresentati in Tabella 3 hanno dimostrato una durata di registrazione media di 605 min (ST +/- 74), con durata del sonno media di 514 min (ST 86 min). I dati registrati hanno rilevato una SatO2 media di 97% in aa con FC media di 71 bpm (ST +/-14).

Sono stati rilevati anche i tempi di estubazione del post-intervento espressi in minuti (dati disponibili per 12/16 bambini). 2 bambini con lesione in sede sottotentoriale hanno presentato difficoltà nell'estubazione per desaturazione marcata e difficoltà nell'espansione polmonare per cui hanno necessitato di reintubazione.

pz num	età alla PSG	Durata registrazione (min)	Durata sonno (min)	tempo estubazione (min)
1	13,0	648	533	408
2	7,6	576	565	1150
3	16,10	539	406	
4	18,0	708	543	
5	5,0	606	500	70
6	14,0	662	570	20
7	15,5	479	478	
8	7,2	599	580	
9	12,1	479	444	10
10	16,7	616	504	140
11	5,6	682	636	1320
12	17,0	516	438	40
13	15,6			60
14	11,0	612	324	135
15	6,0	686	544	1740
16	6,0	672	650	160

Tabella 3 Caratteristiche generali della registrazione PSG

Per quanto riguarda l'analisi respiratoria i dati ottenuti hanno dimostrato sono riassunti in Tabella 4.

In particolar modo, 2 pazienti risultano completamente negativi per OSAS, 9 pazienti presentano OSAS minima, 2 OSAS moderata, 3 pazienti OSAS severa.

pz num	AHI	MOAHI	CAI	OSAS	SpO2 media	FC media
1	3,3	1,4	1,9	moderata	98	64
2	1,8	0,7	1,1	minima	97	79
3	1,1	0,6	0,5	minima	97	54
4	2,9	2,2	0,7	minima	98	77
5	2,3	2	0,3	minima	96	85
6	8,2	7,9	0,3	severa	97	63
7	1,4	0,1	1,3	minima	98	59
8	3,3	2,1	1,1	moderata	97	79
9	1,3	1	0,3	minima	98	66
10	1,3	0,6	0,7	minima	96	58
11	6,1	6	0,1	severa	98	90
12	0,3	0,3	0	nessuna	97	47
13	0,7	0,5	0,2	nessuna	96	64
14	18,7	1	17,7	severa	96	86
15	2,6	1,3	1,3	minima	98	88
16	2,3	1,4	0,9	minima	96	89

Tabella 4 Caratteristiche respiratorie alla PSG della popolazione

Per quanto riguarda l'analisi elettroencefalografica i dati sono disponibili per 14/16 pazienti in quanto il tracciato registrato per 2 pazienti è risultato difficilmente interpretabile causa artefatti legati alla posizione degli elettrodi.

I dati per le fasi del sonno riportati sono descritti come percentuali sul sonno totale e riassunti in tabella 5.

pz num	Veglia	N1	N2	N3	REM	efficienza sonno	età alla PSG
1	4,6	16,7	41,2	21,6	20,5	95	13,0
2	1,9	7,6	41,4	32,7	18,3	98	7,6
3	24,6	10,4	38,5	21,7	29,4	75,4	16,1
4	9,5	17,0	46,0	19,0	18	89,7	18,0
5	13,0	9,5	26,4	45,1	19	86,9	5,0
6	0,2	8,8	38,8	31,3	21,1	99,8	14,0
7							
8	3,1	8,0	44,7	32,0	15,3	97	7,2
9	7,3	14,4	40,0	29,5	16,1	92	12,1
10	11,7	8,8	47,3	18,9	25	88,3	16,7
11	6,7	3,7	35,5	36,0	24,8	93,7	5,6
12	6,2	5,0	47,2	20,0	27,8	92,6	17,0
13							
14	5,0	6,8	35,1	46,1	12	94,1	11,0
15	6,9	5,5	39,0	46,0	9,6	93,1	6,0
16	4,4	3,3	42,9	42,5	11,3	96,7	6,0

Tabella 5 Caratteristiche elettroencefalografiche del sonno alla PSG della popolazione

Per quanto riguarda le analisi statistiche sono stati confrontati 2 gruppi di pazienti in base alla sede (sottotentoriale e sovratentoriale) e al trattamento radioterapico effettuato. I risultati ottenuti sono riassunti in Tabella 6 e Tabella 7, con una significatività statistica (p: 0.05) per quanto riguarda la presenza di apnee centrali e per il tempo di estubazione solo per la sede della neoplasia.

	sottotentoriale	sovratentoriale	
	mediana (IQR 25°-75°)	mediana (IQR 25°-75°)	p
AHI	2,45 (1,7-4)	2,3 (1,1-3,3)	0,5
MOHAI	1,15 (0,675-1,4)	2 (0,6-2,2)	0,47
CAI	1,2 (0,85-1,45)	0,3 (0,2-0,5)	0,0156*
FC	82 (63-88)	66 (63-79)	0,335
Tempo estubazione	408 (150-1235)	50 (25-67,5)	0,00117*

Tabella 6 Risultati dell'analisi respiratoria per sede della neoplasia

	RT no	RT si	
	mediana (IQR 25°-75°)	mediana (IQR 25°-75°)	p
AHI	2,3 (1,425-3,125)	2,9 (1,250-7,150)	0,732
MOHAI	1,35 (0,775-1,85)	1 (0,45-4,10)	0,807
CAI	0,8 (0,3-1,1)	0,5 (0,2-1)	0,695

Tabella 7 Risultati dell'analisi respiratoria correlati al trattamento radioterapico

Per quanto riguarda l'analisi EEG della PSG questa è stata confrontata rispetto alla popolazione sana di riferimento per età utilizzando i valori di riferimento riportati in letteratura (85, 154, 157).

Fasi Sonno	Casi	Popolazione di riferimento	p
	media (ST)	media (ST)	
N1	8,99 ± 4,24	6,41 ± 1,36	0,0393*
N2	41,7 ± 7,71	49,83 ± 6,66	0,000146*
N3	30,53 ± 10,8	22,17 ± 2,86	0,00339*
REM	18,78 ± 6,05	19,93 ± 1,19	0,495

Tabella 8 Confronto fra le fasi del sonno registrate alla PSG tra popolazione e popolazione sana di riferimento

Le analisi sono state condotte anche confrontando i gruppi rispetto alla sede della neoplasia.

Fasi Sonno		Casi	Popolazione di riferimento	p
		media (ST)	media (ST)	
N1	sottotentoriale	7,49 + 4,53	6,9 + 1,28	0,733
	sovratentoriale	10,3 + 3,76	5,99 + 1,35	0,0161*
N2	sottotentoriale	40,34 + 4,28	48,01 + 6,22	0,0072*
	sovratentoriale	42,9 + 9,98	51,43 + 7,03	0,0124*
N3	sottotentoriale	34,82 + 11,14	23,29 + 2,52	0,023*
	sovratentoriale	26,78 + 9,62	21,19 + 2,93	0,0878*
REM	sottotentoriale	17,36 + 6,46	20,26 + 0,74	0,296
	sovratentoriale	20,03 + 5,79	19,64 + 1,46	0,86

Tabella 9 Confronto fra le fasi del sonno, rispetto alla sede della neoplasia, con popolazione sana di riferimento

Attraverso l'indice di Pearson abbiamo cercato una correlazione tra indice di AHI e N1 che si è dimostrato non avere alcuna significatività statistica (Pearson's index: -0,147, IC 95% -0,613/+0,395, p 0,601).

7 FASE 3: DISTURBI DEL SONNO E DEFICIT NEUROCOGNITIVI

Le valutazioni neurocognitive utilizzano una batteria di test volti ad esplorare diverse funzioni come memoria, attenzione, capacità di programmazione, adattamento sociale.

7.1 OBIETTIVO PRIMARIO

Correlare i deficit neurocognitivi presenti nella popolazione pediatrica affetta da neoplasia cerebrale, con i disturbi del sonno presentati, in particolare con gli indici di apnee (AHI, CAI) e le fasi NREM e REM del sonno per determinare se queste possano essere conseguenti, o peggiorate dalle alterazioni del sonno.

7.2 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale di coorte condotto presso la Clinica pediatrica tra il 07.17 e il 03.19.

7.3 MATERIALI E METODI

Lo studio coinvolge la popolazione pediatrica con un'età compresa tra i 4 e 16 anni, affetta da neoplasia cerebrale, in follow up ad almeno 6 mesi dal termine del trattamento.

Sono stati esclusi dallo studio bambini con

- deficit neurocognitivi di base,
- malattie predisponenti (NF1, NF2...),
- conoscenza della lingua italiana parziale,
- alterazioni delle abilità sensitivo-motoria (deficit vista...).

La scelta dei test e dei questionari utilizzati nello studio è avvenuta considerando i principali deficit descritti nella popolazione di bambini affetti da neoplasia cerebrale che riguardano: la memoria di lavoro, l'attenzione selettiva, il linguaggio, la capacità di programmazione, l'adattamento sociale, la presenza di sintomi depressivi e comportamenti internalizzanti.

La batteria effettuata è stata la NEPSY II (158).

La somministrazione del test coincide con il ricovero per l'esecuzione della PSG.

7.3.1 NEPSY-II

La NEPSY-II è una batteria di test per la valutazione dello sviluppo neuropsicologico di bambini dai 3 ai 16 anni. Il nome è un acronimo che deriva dall'unione delle lettere iniziali delle parole "NEuro" e "PSYcology". I test di cui si compone sono stati elaborati per valutare sia le funzioni cognitive più semplici che quelle più complesse e sono utili per evidenziare difficoltà scolastiche, sociali e comportamentali. Questo strumento valutativo consente inoltre di ottenere sia punteggi quantitativi che osservazioni qualitative. La NEPSY si è dimostrata una scala sensibile nell'individuare un'ampia serie di quadri patologici: ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder), disturbi dell'apprendimento, del linguaggio, disturbi dello spettro autistico e sindrome di Asperger, danno cerebrale di origine traumatica, sordità e ipoacusia, disturbi emotivi e disabilità intellettiva di medio grado. Rispetto alla WISC, la NEPSY è una batteria più complessa e richiede un maggiore tempo di somministrazione viene di prassi eseguita su più giorni. Il numero di test da somministrare varia in funzione della fascia di età:

- 19 test per la fascia di età 3-4 anni
- 27 test per la fascia di età 5-6 anni
- 31 test per la fascia di età 7-12 anni
- 30 test per la fascia di età 13-16 anni.

Alcuni test sono specifici per determinate fasce di età mentre la maggior parte viene somministrata a tutti i bambini, seppur con prove specifiche in relazione all'età del bambino.

La NEPSY indaga i seguenti sei domini cognitivi:

- **Attenzione e funzioni esecutive:** 7 test che valutano l'attenzione selettiva, la capacità di inibire risposte automatiche e autoregolare i comportamenti, mantenere o cambiare regole di risposta, pianificare e organizzare risposte complesse
- **Linguaggio:** 7 test che valutano i principali domini del linguaggio ovvero la comprensione, la produzione, la denominazione e la coordinazione oromotoria

- Memoria e apprendimento: 7 test che valutano memoria e apprendimento verbali e non verbali, sia a breve che a lungo termine, e la capacità di recuperare le informazioni memorizzate
- Funzioni sensorimotorie: 4 test che valutano la destrezza fine, la capacità di imitazione, la coordinazione bimanuale e visuomotoria
- Percezione sociale: 2 test che valutano la capacità del bambino di discriminare il sé dagli altri, di riconoscere espressioni facciali ed emozioni e la capacità di interpretare i sentimenti e le intenzioni altrui
- Elaborazione visuo-spaziale: 6 test che valutano le abilità costruttive del bambino e la capacità di codificare l'orientamento spaziale e i rapporti tra gli oggetti La tabella seguente (Tabella 10) elenca i test di cui si compone la NEPSY, la modalità con cui essi sono raggruppati nel definire i vari domini cognitivi e la suddivisione delle singole prove nelle varie fasce di età.

Test	Fascia di età
Attenzione e funzioni esecutive	
Attenzione grafica	3-16
Fluenza grafica	5-16
Attenzione uditiva e set di risposta	5-16
Inibizione	5-16
Orologi	7-16
Raggruppamento di animali	7-16
Statua	3-6
Linguaggio	
Comprensione di istruzioni	3-16
Denominazione e identificazione di parti del corpo	3-4
Denominazione veloce	3-16
Elaborazione fonologica	3-16
Fluenza verbale	3-16
Ripetizione di non-parole	5-16
Sequenze oro-motorie	3-16
Memoria e apprendimento	
Memoria di faccine	5-15, 5-16 (prova differita)
Interferenza di lista di parole	7-16
Memoria di disegni	3-16, 5-16 (prova differita)
Memoria di lista	7-16, 7-16 (prova differita)
Memoria di nomi	5-16, 5-16 (prova differita)
Memoria narrativa	3-16
Ripetizione di frasi	3-16
Funzioni sensomotorie	
Tapping delle dita	5-16
Imitazione posture manuali	3-16
Precisazione visuomotoria	3-12
Sequenze motorie manuali	3-16
Percezione sociale	
Teoria della mente, Parti A e B	3-16
Riconoscimento di emozioni	3-16
Elaborazione visuo-spaziale	
Copia di disegni	3-16
Costruzione di blocchi	3-16
Puzzle di foto	7-16
Puzzle geometrici	3-16
Trova la strada	5-16
Frecce	5-16

Tabella 10 Descrizione delle caratteristiche della NEPSY II

La NEPSY è uno strumento piuttosto flessibile perché consente di rispondere a specifici quesiti diagnostici somministrando solo alcuni dei test della batteria. Nel manuale vengono proposte nove

batterie per la valutazione dei principali disturbi neuropsicologici dello sviluppo, ciascuna delle quali richiede dai 60 ai 120 minuti di somministrazione.

Si è deciso di non utilizzare la batteria della NEPSY per la valutazione del linguaggio, bensì un altro test (ABVL), più specifico per questo dominio. I dati ottenuti non sono al momento disponibili per la valutazione statistica.

7.4 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata condotta nella popolazione che ha effettuato i test, attraverso analisi di tipo descrittivo della popolazione. Inoltre, sono state effettuate correlazioni tra le variabili legate alle fasi del sonno, in particolare al sonno NREM che è risultato deviare nella popolazione con tumore cerebrale rispetto alla popolazione sana di controllo, attraverso l'indice di correlazione di Pearson. Per tutte le analisi è stata considerata statisticamente significativa una $p < 0.05$.

7.5 RISULTATI

Hanno effettuato i test neurocognitivi 10/16 bambini con tumore cerebrale. Di questi 3/10 femmine e 7/10 maschi. 5/10 presentavano localizzazione a livello cerebellare. L'età media all'esecuzione dei test è stata di 10,6 anni (SD +/-4,2 anni)

La batteria completa è stata eseguita in 7/10 bambini, i restati 3 hanno eseguito la testistica in modo parziale ma comunque sufficiente per consentire la valutazione delle funzioni indicate.

Per quanto riguarda i risultati delle funzioni possiamo identificare le 6 funzioni valutate tramite la NEPSY e i vari test per ogni funzione. I dati raccolti vengono riassunti nelle tabelle sottostanti.

AV	ATTENZIONE VISIVA
FL	FLUENZA GRAFICA
AU	ATTENZIONE UDITIVA
SR	SET DI RISPOSTA
INA	INIBIZIONE A
INB	INIBIZIONE B
IN C	INIBIZIONE C
RA	RAGGRUPPAMENTO DI ANIMALI
OROL	OROLOGI

MF	MEMORIA DI FACCE
MF IMM	MEMORIA DI FACCE IMMEDIATA
MF DIFF	MEMORIA DI FACCE DIFFERITA
MF TOT	MEMROIA DI FACCE TOTALE
IL RIP	INTERFERENZA DI LISTA RIPETIZIONE
IL RIEV	INTERFERENZA DI LIESTA RIEVOCAZIONE
MD IMM	MEMORIA DI DISEGNI IMMEDIATA
MDDIFF	MEMORIA DI DISEGNI DIFFERITA
ML IMM	MEMORIA DI LISTA IMMEDIATA
MLDIFF	MEMORIA DI LISTA DIFFERITA
ML TOT	MEMORIA DI LISTA TOTALE
MN APPR	MEMORIA DI NOMI APPRENDIEMTNO
MN DIFF	MEMORIA DI NOMI DIFFERITA
MN TOT	MEMORIA DI NOMI TOTALE
MNA RIEV SP	, MEMORIA NARRATIVA RIEVOCAZIONE SPONTANEA
MNARIEVTOT	MEMORIA NARRATIVA RIEVOCAZIONE GUIDATA
MNS RIC	MEMORIA NARRATIVA RICONOSCIMENTO
RF	RIPETIZIONE DI FRASI
TAP	TAPPING
IP	IMITAZIONE POSIZIONE DELLE MANI
PV	PRECISIONE VISUO-MOTORIA
SMM	SEQUENZE MOTORIE MANUALI
TM	TEORIA DELLA MENTE
RE	RICONOSCIEMTNO DI EMOZIONI
CD GEN	COPIA DI DISEGNI GENERALE
CD SPEC	COPIA DI DISEGNI SPECIFICA
CB	COSTRUZIONE DI BLOCCHI
PF	PUZZLE DI FOTO
PG	PUZZLE GEOMETRICI
FR	FRECCE
TS	TROVA LA STRADA

Tabella 11 Legenda delle sigle della NEPSY II

		Attenzione e funzioni esecutive								
pz	Sovra/sotto	AV	FG	AU	SR	INA	INB	IN C	OROL	RA
2	sotto	13,0	12,2	11,1		8,4	11,3			
3	sovra	8,5	8,1	10,7	8,4	8,2	9,8	12,4	-18,8	12,6
5	sovra	7,0								
6	sovra	9,6	9,9	7,6	7,9	7,6	10,6	7,7	7,0	7,2
7	sotto	3,2	4,2	-3,5	-3,3	8,2	27,3	17,1	-4,2	9,8
8	sovra	16,1	21,5	12,6		10,4	8,2			
9	sovra	14,5	9,1	11,8	10,3	15,0	11,9	13,0	7,0	
10	sotto	0,0	4,5	-3,5	-30,7	11,7	9,8	14,7	5,0	4,0
15	sotto	12,0		8,7		19,6	18,7			
16	sotto	12,6								
MEDIA		9,7	9,9	6,9	-1,5	11,1	13,4	13,0	-0,8	8,4
DS		3,996975	3,962623	5,227561	12,42625	3,216031	4,768603	2,365568	8,570039	2,788599

Tabella 12 Risultati per dominio di Attenzione e funzioni esecutive

		Memoria e apprendimento															
pz	Sovra/sotto	MF IMM	MF DIFF	MF TOT	IL RIEV	IL RIP	MD IMM	MD DIFF	ML IMM	ML DIFF	ML TOT	MN DIFF	MN TOT	NA RIEV	SA RIEV T	MNS RIC	RF
2	sotto	12,3	10,5	11,5			12,7	15,5				11,0	12,2	9,0	4,8	6,5	14,7
3	sovra	8,9	4,8	7,0	5,2	-0,7	0,2	-2,4	9,0	12,5	9,5	2,6	1,5	5,1	2,0		-3,5
5	sovra														8,1	13,3	
6	sovra	6,8	5,3	5,8	12,1	11,4	3,3	-4,8	1,3	-3,0	-0,1	0,9	1,1	6,0	7,0		7,3
7	sotto	6,2	7,5	7,0	9,3	8,2	6,0	3,3	9,0	5,7	8,5	11,6	10,4	5,1	4,8		3,5
8	sovra	13,7	15,5	15,4			14,4	7,6				12,7	12,7	12,8	11,5	8,3	11,9
9	sovra	12,7	12,5	12,5	9,2	6,2	3,6	2,5	3,2	4,9	3,2	10,2	9,9	7,3	6,6		9,6
10	sotto	8,9	6,1	7,7	4,3	8,2	-0,1	-27,5	3,5	2,3	3,1	0,3	2,8	4,3	4,1		3,5
15	sotto	9,4	9,3	9,2			8,3	8,3				7,5	5,9	10,5	6,9	6,5	4,3
16	sotto						13,7								3,0	11,0	
MEDIA		9,8	8,9	9,5	8,0	6,7	6,9	0,3	5,2	4,5	4,8	7,1	7,1	7,5	5,9	9,1	6,4
DS		2,287448	3,021317	2,734847	2,605682	3,122202	4,769522	8,893653	3,044402	3,85064	3,321317	4,381944	4,232232	2,440422	2,139984	2,448355	4,457171

Tabella 13 Risultati per dominio di Memoria e apprendimento

		processi senso-motori			
pz	Sovra/sotto	TAP	IP	PV	SMM
2	sotto	6,2	9,2	11,0	7,6
3	sovra	9,2	7,6		6,9
5	sovra		10,6		
6	sovra	8,9	7,6		11,3
7	sotto	8,9	11,9		11,7
8	sovra	4,2	16,2	6,3	12,3
9	sovra	11,7	9,8	8,8	10,0
10	sotto	11,6	11,9		6,9
15	sotto	7,7	8,3	17,8	5,3
16	sotto		10,6	7,3	6,2
MEDIA		8,6	10,4	10,2	8,7
DS		1,87184521	1,858405	3,324267	2,346694

Tabella 14 Risultati per dominio di Processi senso-motori

		percezione sociale	
pz	Sovra/sotto	TM	RE
2	sotto	10,2	13,3
3	sovra	7,5	7,6
5	sovra	12,7	13,7
6	sovra	10,5	7,6
7	sotto	9,7	9,9
8	sovra	14,4	14,9
9	sovra	8,7	7,4
10	sotto	7,5	1,9
15	sotto	7,1	10,0
16	sotto	6,5	6,4
MEDIA		9,5	9,3
DS		2,022917	3,086489

Tabella 15 Risultati per dominio di Percezione sociale

		elaborazione visuo-spaziale						
pz	Sovra/sotto	CD GEN	CD TOT	CB TOT	PF	PG	TS	FR
2	sotto	8,9	13,7	5,5		8,0	9,3	10,0
3	sovra	9,1	8,2	2,6	4,8	3,8	11,9	9,7
5	sovra			8,3		9,2		
6	sovra	9,9	7,9	7,8	9,1	9,0	11,8	11,1
7	sotto	10,5	6,5	4,3	3,4	0,6	11,9	7,1
8	sovra	10,4	14,4	11,4		10,2	14,0	13,0
9	sovra			1,4	11,0	5,6	8,2	8,9
10	sotto	7,7	8,6	7,5	2,1	3,0	11,9	11,5
15	sotto			7,5		7,2	5,9	10,8
16	sotto	12,3	14,0	10,5		12,0		
MEDIA		9,8	10,5	6,7	6,1	6,9	10,6	10,3
DS		1,084582	3,062167	2,570785	3,200985	2,890535	2,103144	1,313977

Tabella 16 Risultati per dominio di elaborazione Visuo-spaziale

I deficit maggiori vengono identificati nell'area della memoria, in particolare nella memoria (memoria di nomi differita, e memoria di lista) e nelle funzioni di elaborazione visuo-spaziale (costruzione di blocchi, puzzle di foto, e puzzle geometrici).

Gli indici di correlazione tra fasi del sonno patologiche (NREM) e funzione neurocognitive selezionate tra le più rappresentative per i domini interessati sono presentati nella Tabella 17. Non è stata evidenziata alcuna significatività statistica.

	Indice Pearson	95 CI	p
N1			
AU	0,165	-0,61/+0,779	0,695
SR	0,41	-0,74/+0,949	0,493
ILRIP	-0,344	-0,941/+0,773	0,571
ILRIEV	-0,00104	-0,882/+0,882	0,999
MDIMM	-0,584	-0,899/+0,131	0,09987
MDRIT	-0,165	-0,779/+0,61	0,695
N2			
AU	-0,0946	-0,749/+0,654	0,824
SR	-0,125	-0,907/+0,851	0,841
ILRIP	0,427	-0,73/+0,951	0,473
ILRIEV	0,285	-0,798/+0,933	0,642
MDIMM	0,172	-0,555/+0,751	0,657
MDRIT	0,049	-0,681/+0,727	0,916
N3			
AU	0,294	-0,518/+0,827	0,479
SR	0,383	-0,754/+0,946	0,525
ILRIP	0,109	-0,855/+0,904	0,461
ILRIEV	0,32	-0,783/+0,938	0,599
MDIMM	0,52	-0,22/+0,88	0,151
MDRIT	0,424	-0,4/+0,869	0,295

Tabella 17 Correlazioni tra fasi del sonno e alcune funzioni della NEPSY II

8 DISCUSSIONE

L'interesse per i disturbi del sonno nei bambini con neoplasia cerebrale è cresciuto negli ultimi anni. In letteratura è stato descritto come persone affette da neoplasia possano avere un sonno disturbato, a causa del coinvolgimento di diversi meccanismi come l'alterazione del processo circadiano e omeostatico, alterazioni cardiorespiratorie ed ormonali. Lo stress legato alla malattia, inoltre, può causare un'insonnia psicologicamente correlata (19, 159-161).

Solo pochi studi si sono però concentrati sull'alterazione del sonno nella popolazione pediatrica, di cui il primo è stato condotto da Rosen nel 2003 (162), e, in particolar modo, questi hanno preso in considerazione la patologia tumorale nel suo complesso (163) e non legata strettamente al tumore cerebrale come dimostra una review pubblicata nel 2012 da Kaleyas che descrive i risultati di questi studi pubblicati fino a quel momento (164).

Uno studio condotto da Rosen nel 2011 analizza il sonno di 70 bambini affetti da neoplasia, di cui 48 pazienti da neoplasia del SNC, 18 con leucemia linfoblastica acuta (LLA) e 4 con altre patologie riscontrando come i disturbi rappresentati siano la maggiore sonnolenza diurna e le OSAS, in particolar modo correlate alla localizzazione talamica o ipotalamica delle lesioni (165). Gli stessi dati vengono successivamente confermati da Mandrell nel 2012 con uno studio su 31 pazienti. Nei tumori cerebrali, il tumore primitivo, la resezione chirurgica, la chemio e radioterapia possono andare a danneggiare le vie di regolazione del sonno, rendendolo inefficace (166, 167). L'esposizione alla radioterapia, per esempio, è associata ad una latenza nel periodo di veglia, sia durante la terapia, che in età adulta (168, 169).

In seguito, verranno descritte le principali alterazioni del sonno riscontrate nel nostro studio correlandole alle neoplasie cerebrali e alla valutazione neuropsicologica.

8.1 ALTERAZIONI RESPIRATORIE

Diversi studi hanno dimostrato come i bambini con neoplasia cerebrale possano presentare alterazioni a livello di neurotrasmettitori e di vie anatomiche che regolano il respiro durante il sonno,

predisponendo il soggetto ad aumentare le resistenze delle vie aeree, con un aumento del lavoro respiratorio (79, 162, 165, 170). Gli studi riportati in letteratura non permettono una chiara definizione del problema. Come già definito precedentemente vanno inoltre distinte le apnee centrali da quelle ostruttive.

8.1.1 Apnee ostruttive

La presenza di apnee ostruttive è una condizione frequente in età pediatrica come già descritto in precedenza e si associa prevalentemente a problematiche legate ad ipertrofia adenotonsillare e obesità. Le OSAS nella popolazione con tumore cerebrale possono avere, come nella popolazione sana, una eziologia multifattoriale. In particolare, soggetti affetti da neoplasia della linea mediana sovratentoriale a livello dell'ipotalamo hanno un rischio maggiore di sviluppare obesità, ed alterazioni neuroendocrine predisponenti allo sviluppo di OSAS, come ipotiroidismo o Cushing (171, 172). Per quanto riguarda la nostra popolazione tale condizione non assume una rilevanza statisticamente significativa né a livello di questionario del sonno, dove veniva approfondito in modo particolare l'aspetto legato al russamento, né a livello polisonnografico. Non c'è infatti una differenza statisticamente significativa a livello di AHI e MOHAI considerando la sede della neoplasia. Inoltre, già nei criteri di esclusione scelti, si è deciso di non coinvolgere bambini con ipertrofia adenotonsillare proprio per evitare sovrastima della problematica legata ad un fattore organico indipendente dalla neoplasia. I nostri dati sono in contrapposizione con quelli pubblicati da Mandrell nel 2012 che ha analizzato 31 pazienti pediatrici affetti da neoplasia del SNC, descrivendo come 14 di essi presentassero OSAS (79). Di questi 9/14 presentavano una neoplasia a livello sovrassellare. Nella popolazione adulta sono stati descritti episodi di apnea ostruttiva anche in lesioni cerebellari, non confermati però nei nostri risultati (173, 174).

8.1.2 Apnee centrali

Le apnee centrali avvengono a causa di una alterazione del controllo della ventilazione, in particolare a livello di input respiratorio, e si manifestano come delle pause complete respiratorie, come già descritto precedentemente. In pazienti con neoplasia del SNC questo tipo di alterazione può essere

dovuta ad un alterato controllo delle vie di controllo della ventilazione, dovuta ad invasione locale del tumore o a danni post-chirurgici (81, 175). Ciò che emerge dal nostro studio è come questa problematica sia prevalentemente legata ad una localizzazione cerebellare della neoplasia e si manifesti anche a distanza dall'intervento stesso, in situazione di resezione completa della lesione. Tale risultato è, in base alle nostre conoscenze, il primo con una significatività statistica in un gruppo di bambini con neoplasia cerebellare.

I disordini respiratori, infatti, sono tradizionalmente descritti in relazione ad alterazioni a livello dell'encefalo superiore o del tronco encefalico. Esistono solo rari case report (176-178) e una case review di 4 casi (175) che descrivono la presenza di apnee centrali in bambini con tumore della fossa cranica posteriore. Lee descrive 4 casi, con desaturazioni importanti notturne, fino al 82%, ed apnee miste (sia centrali che ostruttive), al contrario della nostra popolazione. In questo lavoro gli autori hanno correlato il risultato PSG con l'acquisizione DTI, tecnica già precedentemente descritta. Da quanto emerso da questo studio c'è una riduzione della FA (Fractional Anisotropy) correlata alla sostanza bianca dei fasci, che suggerisce una riduzione della mielinizzazione e con relativo danno assonale a livello dei peduncoli cerebellari e in particolare a livello del nucleo fastigio.

Una analisi retrospettiva di 36 pazienti adulti con tumore cerebellare (81) descrive una riduzione della PaCO₂ nel 20% dei pazienti con tumore della fossa cranica posteriore con eventi apnoici o bradipnoici associati che avvengono nel 17% dei casi ad un mese dall'intervento NCH. In tutti questi studi, però, non viene riportato il dato PSG, come invece viene fatto nel nostro studio. I nostri risultati, correlati anche da quelli presenti in letteratura, dimostrano come il cervelletto giocherebbe un ruolo di controllo nella respirazione, modulando le funzioni localizzate a livello del tronco encefalico. È noto come il cervelletto coordini i movimenti del diaframma, e dei muscoli delle vie aeree superiori (81). Inoltre, XU e Frazier nel 2002 (82) hanno ipotizzato che nel cervelletto stesso possa essere localizzato un centro di meccanismo compensatorio che vede il suo ruolo nel mantenere la respirazione eupnoica, anche nei momenti di maggiore vulnerabilità come il sonno. I nuclei cerebellari profondi, come il nucleo fastigio, possono servire come punto di integrazione tra la

corteccia e il midollo allungato, contenendo il pathway del segnale respiratorio, e potrebbero servire da modulatori in risposta ai cambiamenti della respirazione (179). Inoltre, è noto come il cervelletto rientri nella modulazione del respiro in risposta all'ipercapnia (80).

Conferme di quanto detto derivano da studi eseguiti in bambini con malformazione di Arnold-Chiari, che presentano episodi di apnee centrali, anche come sintomo unico della lesione. La presentazione di apnee risulta sia come sintomo di esordio, sia post-intervento neurochirurgico (177, 180-182).

Un altro importante aspetto, correlato alla ventilazione, è legato ai tempi di estubazione nel post-intervento. Nella nostra popolazione di studio il dato risulta statisticamente significativo, con un allungamento dei tempi di estubazione nei bambini con neoplasia della fossa cranica posteriore, rispetto ai sovratentoriali (408 min vs 50 min). Tale dato dimostra come bambini con neoplasia sottotentoriale abbiano un tempo di estubazione più prolungato, e in particolare 2 bambini con sede sottotentoriale abbiano necessitato di reintubazione per difficoltà respiratorie. Tale dato potrebbe essere l'espressione di una difficoltà al controllo respiratorio mediato dal cervelletto ad eventi stressanti. Uno studio pubblicato da Haper nel 2002 conferma tale ipotesi (183), così come Lee nel 2013 riporta che alcuni casi di apnee centrali siano stati indentificati durante l'induzione dell'anestesia per intervento neurochirurgico (175).

8.2 PARASONNIE

Le parasonnie coinvolgono un eterogeneo gruppo di disordini del sonno come già precedentemente specificato. La prevalenza di questo disturbo nella popolazione con neoplasia cerebrale è stata poco studiata e i dati sono insufficienti per essere conclusivi, dal momento che sono stati pubblicati solamente dei case report isolati (184-187). Quanto emerso dal questionario del sonno che abbiamo sottoposto ai genitori dei bambini con neoplasia cerebrale è che c'è una prevalenza di questo disturbo rispetto alla popolazione sana di confronto(142). Tale dato non è stato però confermato dalle registrazioni PSG nelle quali non sono stati evidenziati problemi relativi a parasonnie, in particolare non è stata evidenziata la presenza di onda delta ipersincrona nelle fasi di sonno NREM fase 3. La

specificità di tale elemento nella diagnosi è ancora dibattuta in quanto, se alcuni studi lo correlano alla presenza di parasonnie, altri lo evidenziano anche nel sonno normale della popolazione pediatrica (188, 189). Possiamo ipotizzare che la fase N3 del sonno allungata nella nostra popolazione possa essere un riscontro indiretto di parasonnie NREM presenti nella popolazione, anche se non abbiamo registrato eventi clinici compatibili. È comunque opinione comune che la diagnosi di parasonnia sia legata più al dato anamnestico e dai questionari specifici piuttosto che dall'esame polisonnografico, soprattutto nei bambini (148).

8.3 INSONNIA E SONNO DISTURBATO

L'insonnia viene descritta nella popolazione adulta affetta da tumore (190). Alcuni studi hanno descritto tale problematica anche nella popolazione pediatrica, in particolare durante i trattamenti e come outcome a lungo termine (165). Robertson descrive come la terapia con corticosteroidi sia correlata ad episodi di insonnia in pazienti con tumore cerebrale (191). La prevalenza di tale disturbo nella popolazione con tumore cerebrale, inoltre, non appare significativamente maggiore rispetto a bambini affetti da altri tipi di neoplasie, permettendo di correlare tale problema ad aspetti emozionali. Nolan nel 2013 descrive come, in questo gruppo di pazienti, il tempo di addormentamento sia più lungo rispetto ad una popolazione sana (192).

Dal questionario del sonno somministrato alla nostra popolazione emerge tuttavia un aumento dei risvegli notturni rispetto alla popolazione sana di controllo. Tale dato viene confermato in modo indiretto dalla PSG attraverso una riduzione statisticamente significativa della fase N2 del sonno NREM e lieve aumento N1, come se i bambini con tumore cerebrale presentino un alleggerimento del sonno. Tali modifiche della struttura elettroencefalografica, come già spiegato, potrebbero essere dovute anche ad una alterazione del sistema legato alla secrezione di istamina, localizzato a livello dell'ipotalamo posteriore, anche se non risulta possibile dimostrare una significatività del disturbo legata alla sede della neoplasia nella popolazione considerata, proprio perché le vie di regolazione del sonno NREM sono molto complesse (193).

8.4 DURATA DEL SONNO E SONNOLENZA DIURNA

I risultati che abbiamo ottenuto attraverso il questionario del sonno dimostrano un dato che può apparire contrastante per quanto riguarda la durata complessiva del sonno, che sembra aumentato nella popolazione con neoplasia cerebrale. A conferma di questo la media delle ore di sonno riferite dai genitori risulta aumentata nei pazienti con tumore cerebrale rispetto ai controlli sani. Non è possibile confrontare tale dato con le registrazioni PSG in quanto è noto come la registrazione ospedaliera possa inficiare la durata complessiva del sonno e in particolare il tempo di addormentamento (194).

Tale risultato può essere supportato da quanto noto in letteratura. È ipotizzabile infatti che i bambini con neoplasia cerebrale dormano effettivamente più ore, anche se in modo più frammentato e quindi meno ristoratore. Per cui richiedono, per ottenere una qualità di sonno adeguata, più ore di sonno rispetto alla popolazione sana. In secondo luogo, la letteratura descrive già questa caratteristica, correlata sempre ad un'alterazione dei meccanismi omeostatici e di regolazione del ritmo sonno-veglia. Edgar et al hanno elaborato nel 1993 un modello sperimentale nel quale provocavano una lesione a livello del nucleo soprachiasmatico nelle scimmie, dimostrando come questa si associ a un ritmo circadiano più attivo rispetto al processo omeostatico (195). Alla luce di questa considerazione si ritiene possibile ipotizzare un aumento nella durata del sonno non solo secondario a un sonno non ristoratore ma ad una causa puramente organica. Una lesione a questo livello infatti, andrebbe ad alterare la bilancia tra i due processi: o con un decremento del processo di allerta del ritmo circadiano o con un incremento del processo omeostatico che porta al sonno. Entrambi, come già descritto, sono regolati da complesse interazioni tra il nucleo soprachiasmatico che regola il processo circadiano e le aree del prosencefalo basale e dei nuclei ottici ventrali che regolano il processo omeostatico (196). Sicuramente un danno a livello dell'ipotalamo potrebbe danneggiare la delicata bilancia della regolazione del sonno, a favore di un aumento della sonnolenza. Va inoltre segnalato come un danno diretto sulle vie laterali dell'ipotalamo produrrebbe una diminuzione della secrezione di orexina, ormone che vede nel mantenimento dello stato di veglia il suo ruolo fondamentale, coinvolto nei

meccanismi fisiopatologici che causano la narcolessia (197, 198). I problemi di narcolessia sono descritti nella popolazione adulta affetta da precedente neoplasia cerebrale. Il dato inoltre ottenuto dal nostro lavoro risulta anche confrontabile con lo studio di Greenfeld che è simile al nostro studio per caratteristiche della popolazione (199). In questo confronto si può notare come entrambi gli studi, tramite questionario, descrivano un aumento complessivo della durata del sonno nella popolazione con pregressa neoplasia cerebrale, rispetto alla popolazione sana di controllo.

8.5 ALTERAZIONE DELL'ASSETTO ELETTROENCEFALOGRAFICO DEL SONNO

Per quanto riguarda l'organizzazione delle fasi del sonno i dati polisonnografici ottenuti risultano molto interessanti, anche perché, in base alle nostre conoscenze, questo è il primo lavoro che descrive l'assetto EEG del sonno tramite PSG nei bambini con neoplasia cerebrale.

Per quanto riguarda la fase N1 di transizione dalla veglia all'addormentamento questa risulterebbe allungata in modo significativo in particolare nelle localizzazioni sovratentoriali di malattia. Alterazioni della fase N1 non sono frequentemente riportate in letteratura e sono maggiormente correlate ai fenomeni di "reverse first night effect". Altre cause possono essere riscontrate in fenomeni di arousal in particolare collegati ad apnee, russamenti e a sonno frammentato (200). In letteratura non sono presenti studi riferiti a neoplasie cerebrali in tale senso. Uno studio di Mollayeva del 2017, che coinvolge una popolazione adulta affetta da trauma cranico di media entità, ha dimostrato una percentuale di N1 più alta, rispetto ai riferimenti della popolazione sana, senza però una significatività statistica (201). Tale problematica sembra associata all'assunzione di farmaci serotoninergici che possano effettivamente alterare il sonno, in particolare causandone una frammentazione.

Per quanto riguarda la fase N2, definita come fase di consolidamento del sonno, questa risulta statisticamente ridotta in tutta la popolazione con neoplasia cerebrale. Nuovamente una ridotta percentuale può derivare da una frammentazione del sonno, che si traduce in un aumento della fase N1, oppure dalla presenza di apnee (ostruttive e centrali), con multipli arousal.

La riduzione di tale fase inoltre risulta correlata ad una diminuzione delle capacità di apprendimento (202). Se compariamo tale risultato con la popolazione già citata precedentemente affetta da trauma cranico, il dato risulta sovrapponibile, dimostrando come un danno, traumatico o lesionale post tumorale, possa diminuire tale fase.

Per quanto riguarda la fase N3, definita come fase di sonno profondo, questa risulta aumentata significativamente. La fase N3 viene considerata come un marker dell'omeostasi del ritmo circadiano (203). Un aumento di questa fase è tipico durante il "rebound sleep", espressione di una fase di recupero del sonno dopo una deprivazione. Un allungamento di tale fase avrebbe come significato che i bambini con neoplasia cerebrale tendono a dormire più profondamente, come dovessero continuamente recuperare da un sonno non ristoratore. Tale dato risulta in linea anche con una diminuzione della fase N2, che ipotizziamo essere legata a multipli arousal e quindi ad un sonno mal strutturato e frammentato. Tale fase viene correlata al livello di allerta giornaliero e alle funzioni cognitive.

La fase REM, invece, non vede delle deviazioni rispetto alla popolazione sana di riferimento.

Tali dati risultano comunque sovrapponibili all'unico articolo pubblicato come abstract da un gruppo di lavoro russo che vede, in popolazione adulta affetta da neoplasia cerebrale alla diagnosi e ad un mese dall'intervento NCH, la medesima distribuzione (N1 allungato, N2 ridotto, N3 allungato) (204).

8.6 FUNZIONI COGNITIVE E SONNO

Lo studio delle funzioni cognitive nella popolazione con tumore cerebrale risulta molto importante, dal momento che è noto che bambini con neoplasia cerebrale presentino deficit cognitivi legati sia alla sede di neoplasia, sia al loro trattamento, come già descritto precedentemente.

I dati neurocognitivi della nostra popolazione sono sicuramente limitati dal numero, piccolo rispetto alla popolazione studiata e tale limitazione è dovuta in parte all'applicazione dei criteri di esclusione applicati rispetto alla popolazione analizzata, in parte alla mancata adesione al follow up dei bambini.

Nonostante questo, i dati ottenuti hanno dimostrato un deficit nella popolazione analizzata per quanto riguarda le funzioni di memoria, attenzione, funzione esecutive e le funzioni di elaborazione visuo-spaziale. Questi risultati sono concordi con quanto presente in letteratura (205). In seguito, la descrizione delle funzioni alterate.

8.6.1 Memoria

I deficit di memoria sono tra le alterazioni più conosciute nei bambini con neoplasia cerebrale e sono caratterizzati prevalentemente da difficoltà nella memoria visiva, nella memoria di rievocazione e di lista (206), come descritto anche nella nostra popolazione. La prevalenza di deficit di memoria nei bambini trattati per medulloblastoma si stima tra il 53% e il 72% (207). Le cause di queste difficoltà sono molteplici: esiste un'inefficiente capacità di organizzare ed elaborare le informazioni, associata a una diminuzione dell'attenzione. Il deficit di attenzione, unito ad una compromissione delle funzioni esecutive può infatti impedire una corretta codifica delle informazioni. L'incapacità di programmare una strategia di "stoccaggio delle informazioni" può inoltre causare un deficit nel rievocare le informazioni acquisite (208).

Da queste problematiche deriva il calo di performance scolastiche di questi bambini, in particolare legato a un calo del QI e delle competenze matematiche, di lettura e spelling. Tali deficit si manifestano negli anni in modo crescente (130).

Per quanto riguarda le lesioni cerebellari, Lassaletta nel 2015 descrive nella popolazione con tumore cerebellare un deficit della memoria di lavoro, collegato ad un'alterazione della via cerebello-talamo-cerebrale, critica per questa specifica funzione (127). Non è stato possibile analizzare il campione confrontando le sedi di lesione, alla luce della esigua numerosità campionaria.

8.6.2 Funzioni esecutive ed attenzione

Le funzioni esecutive consentono di formulare e monitorare efficacemente le modalità d'azione per raggiungere gli scopi desiderati. Si ritiene che alla base di queste funzioni si vi sia un sistema complesso e integrato di strutture cerebrali che comprende i gangli della base, il cervelletto e il lobo frontale. Le funzioni esecutive comprendono una serie di funzioni cognitive come l'attenzione

selettiva e duratura, la memoria di lavoro, la fluidità e la flessibilità cognitiva, le capacità di pianificazione e organizzazione (209, 210). Tali funzioni possono essere alterate, come nella nostra popolazione, in pazienti con tumore cerebrale. Inoltre, uno studio condotto da Maddrey et al. ha dimostrato un deficit di programmazione nei bambini sottoposti a radioterapia craniale (211), mentre un altro studio condotto da Beebe ha dimostrato come solo la sede del tumore, in particolare la fossa cranica posteriore possa essere coinvolta nel calo di performance (212).

Per quanto riguarda l'attenzione, come già specificato, 40% dei bambini con neoplasia cerebrale presenta deficit di attenzione (213).

8.6.3 Funzioni di elaborazione visuo-spaziale

La funzione visuo-spaziale viene descritta come una funzione potenzialmente compromessa nella popolazione di bambini con neoplasia cerebrale, in particolare nei bambini con localizzazione a livello della fossa cranica posteriore, che possono presentare un'alterazione a livello di velocità di conduzione motoria e nella coordinazione. Queste alterazioni, descritte anche nella nostra popolazione sono parte di un quadro più generale, caratterizzato anche da difficoltà nella scrittura, nell'interpretazione di mappe e completamento dei puzzle. Nel complesso queste alterazioni possono causa un calo del QI complessivo (205).

8.6.4 Deficit neurocognitivi e sonno

Ci siamo quindi chiesti se esiste una correlazione su specifici deficit presenti nella nostra popolazione e sonno disturbato, in particolare con le diverse fasi del sonno. Tale analisi è stata guidata dal fatto che è noto come il sonno, in particolare la fase NREM3 e il REM possa andare ad alterare le performance di memoria ed attenzione (214).

Dalle analisi di correlazione effettuate, però, non è emersa alcuna significatività statistica. Tale risultato è probabilmente dovuto alla ridotta numerosità campionaria della popolazione analizzata e anche dal fatto che il tempo intercorso tra il trattamento e le analisi sia comunque breve.

Recenti studi hanno dimostrato infatti come il sonno giochi un ruolo importante nella consolidazione della memoria. Ji e Wilson nel 2007 ha descritto come delle alterazioni ippocampali nei ratti

presentino dei deficit di “memory trace” che aiuterebbe a rinforzare la memoria (215). Tali studi sono stati anche descritti in una review da Huber e Born nel 2014 che analizzano come il sonno, in particolare quello profondo, contribuisca a consolidare la memoria e a trasferire alcune informazioni nella memoria a lungo termine (216).

Inoltre, alterazioni respiratorie come OSAS o apnee centrali possono causare dei deficit neurocognitivi. Sono descritte da ampi studi delle alterazioni del comportamento, attenzione, difficoltà nell'apprendimento in questi pazienti (217), comparando anche l'AHI con deficit verbali e concettuali della NEPSY (115). In un modello descrittivo creato da Somers 2008 è stato ipotizzato come i pazienti con OSA abbiano un'alterazione nella vascolarizzazione cerebrale e questo possa contribuire ad un deficit neurocognitivo (218). In particolare, un AHI moderata/severa è correlata a un aumento medio della velocità di flusso nell'arteria cerebrale media. Il modello creato prende in considerazione età, pressione cerebrale media, saturazione dell'ossigeno, REM/NREM ossigenazione e arousal index e suggerisce come la disfunzione endoteliale e cognitiva siano potenzialmente associate.

È noto inoltre, come durante la crescita ci sia una maturazione del sonno e della sostanza grigia. Buchmann nel 2011 descrive come ci sia un parallelismo tra l'attività lenta diffusa del sonno NREM e una variazione tra index della maturazione corticale in risonanza magnetica funzionale. Il volume della sostanza grigia correla con l'attività delle onde lente, largamente rappresentate nell'età infanzia, che diminuiscono dopo l'adolescenza (219, 220). Macey nel 2002 descrive come l'ipossia e ipercapnia tipiche delle OSAS aumentino la pressione sistemica con un'alterazione della perfusione cerebrale ed creino alterazioni delle strutture neuronali per danneggiamento assonale, dimostrando come nei pazienti con OSAS ci sia una perdita di sostanza grigia in particolare nelle aree parietali bilateralmente (con un deficit nell'integrazione tra le funzioni motorie e sensoriali) e frontali bilaterali (221).

Ovviamente servirà ampliare la popolazione in esame per valutare se, a fronte di un'alterazione neurocognitiva nota dovuta alle neoplasie cerebrali, questa possa essere peggiorata da un disturbo del

sonno ed in particolare tale risultato va monitorato nel tempo, monitorando se, a fronte di un peggioramento delle caratteristiche polisonnografiche corrisponda un peggioramento delle performance neurocognitive.

In conclusione, si suggerisce nel futuro uno studio del sonno nella popolazione con neoplasia cerebrale, sia all'esordio di malattia, sia nel successivo follow up, in quanto questo aspetto risulta comunque fondamentale nello sviluppo cognitivo e delle performance scolastiche. Inoltre, per meglio approfondire la problematica, risulterà molto importante effettuare in futuro un'analisi di imaging (tramite DTI e RMN funzionale) per meglio individuare eventuali aree anatomiche e fasci compromessi correlabili alle alterazioni del sonno.

9 LIMITI DELLO STUDIO

Lo studio nel suo complesso presenta dei limiti che necessiteranno di un proseguimento delle valutazioni per confermare i dati ottenuti.

Il primo limite è che la popolazione è stata arruolata in modo retrospettivo e la popolazione reclutata risulta estremamente eterogenea, sia per quanto riguarda le istologie, sia per quanto riguarda il tempo intercorso dalla fine del trattamento. Per la seconda e la terza fase, inoltre, la numerosità campionaria risulta comunque limitata, sia per gli stretti criteri di esclusione utilizzati, necessari però per non creare dei bias, sia per la mancata aderenza alla proposta di studio o per la ridotta compliance all'esecuzione delle valutazioni.

Ogni singolo passaggio dello studio, inoltre, presenta dei limiti peculiari.

Per quanto riguarda il questionario del sonno utilizzato, il CHSQ rappresenta un buon strumento di screening come riportato dalla letteratura, anche se raccoglie pareri soggettivi dei genitori e utilizza un punteggio complessivo risultato dalla somma delle specifiche aree di valutazione che, per come è strutturato il questionario, hanno dei pesi diversi in termine di punteggio.

Per quanto riguarda la parte polisonnografica, questa presenta delle problematiche legate all'acquisizione della stessa, che è avvenuta durante un ricovero di una singola notte. È noto come alcuni valori, in particolare dello studio EEG (come il già citato allungamento della fase N1), possano essere correlati alla registrazione ospedaliera, e quindi richiederebbero la ripetizione in più notti o una registrazione domiciliare.

Per quanto riguarda infine la parte neuro cognitiva, questa presenta una riduzione della popolazione rispetto a quella che ha eseguito PSG, in quanto non è stato possibile effettuare tutta la batteria dei test per la scarsa compliance di alcuni pazienti. Inoltre, si è deciso di non utilizzare la valutazione del linguaggio della NEPSY, ma applicare un test più specifico (ABVL) del quale però non sono presenti i risultati a causa di una difficoltà nella comparazione con la popolazione generale.

10 CONCLUSIONE

I lavori presentati hanno avuto lo scopo di indagare meglio la correlazione, poco nota in letteratura, tra tumori cerebrali, disturbi del sonno ed eventuali deficit neuro cognitivi associati.

Il percorso effettuato ha analizzato la prevalenza di eventuali disturbi attraverso un primo screening caratterizzato dal questionario per i disturbi del sonno, che ha dimostrato come ci sia una tendenza ad avere disturbi del sonno nella popolazione con tumore cerebrale, rispetto alla popolazione sana di confronto, ed in particolare ha evidenziato come ci sia una prevalenza di parassonie e risvegli notturni nella popolazione con tumore cerebrale.

Il secondo passaggio è stato quindi studiare in modo più approfondito il sonno in questi bambini, attraverso l'esecuzione della polisonnografia, gold standard per lo studio del sonno. Questa analisi ha permesso di identificare un aumento della problematica respiratoria, in particolare delle apnee centrali nei bambini con tumore sottotentoriale, dato descritto in saltuari case report in letteratura, ma non ancora chiarito dal punto di vista eziologico. Inoltre, l'analisi delle fasi del sonno ha dimostrato come ci sia un allungamento dei tempi di N1, con accorciamento della fase N2 e allungamento della fase N3 nella popolazione con tumore cerebrale, rispetto alla popolazione sana di riferimento. Tale alterazioni potrebbero essere dovute ad una maggiore frammentazione del sonno in questi bambini, con una necessità di recupero maggiore e possibili deficit cognitivi nella vita quotidiana, in particolare di memoria. Alla luce di queste considerazioni siamo quindi andati ad analizzare le funzioni cognitive in questi bambini, attraverso lo studio della NEPSY II. Non è stato possibile dimostrare un peggioramento delle performance, che possono risultare compromesse a causa della neoplasia o del suo trattamento come già descritto in letteratura, nei bambini con alterazioni del sonno. Tale risultato potrebbe però essere inficiato dalla scarsità della popolazione esaminata o dalla precocità delle analisi effettuate rispetto alla sintomatologia riportata.

Serviranno ulteriori studi, eseguiti anche in senso prospettico, in particolare con una numerosità campionaria adeguata, e uno stretto follow up tra peggioramento delle caratteristiche polisonnografiche e neurocognitive per dimostrare come un sonno disturbato possa andare a

peggiore le performance cognitive, in alcuni casi già compromesse, nella popolazione con neoplasia cerebrale.

Eventuali trattamenti, sia comportamentali che farmacologici, potranno essere avviati per migliorare il sonno e conseguentemente i deficit neurocognitivi ad esse correlati.

11 BIBLIOGRAFIA

1. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-oncology*. 2012;14 Suppl 5:v1-49.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-oncology*. 2016;18(suppl_5):v1-v75.
3. Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Continuum*. 2015;21(2 Neuro-oncology):373-96.
4. Group AW, Ccm, Group AW. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiologia e prevenzione*. 2013;37(1 Suppl 1):1-225.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
6. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ... or molecules? *Acta neuropathologica*. 2012;124(6):761-2.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
8. Packer RJ, MacDonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Pediatric clinics of North America*. 2008;55(1):121-45, xi.
9. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(8):685-95.
10. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *European journal of pediatrics*. 2012;171(1):87-93.
11. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M. Why are brain tumours still being missed? *Archives of disease in childhood*. 1996;74(2):148-51.
12. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatric hematology and oncology*. 2004;21(1):37-48.
13. Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiolo A, et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2017;33(12):2109-16.
14. Walter AW, Hilden JM. Brain tumors in children. *Current oncology reports*. 2004;6(6):438-44.
15. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(7):534-9.
16. Yazici N, Varan A, Akalan N, Soylemezoglu F, Zorlu F, Kutluk T, et al. Diencephalic tumors in children: a 30-year experience of a single institution. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2011;27(8):1251-6.
17. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, et al. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1998;14(1-2):53-8.
18. Bertsch H, Rudoler S, Needle MN, Malloy P, Sutton L, Belasco J, et al. Emergent/urgent therapeutic irradiation in pediatric oncology: patterns of presentation, treatment, and outcome. *Medical and pediatric oncology*. 1998;30(2):101-5.
19. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(13):946-58.
20. Ibrahim K, Appleton R. Seizures as the presenting symptom of brain tumours in children. *Seizure*. 2004;13(2):108-12.
21. Babb TL, Ying Z, Mikuni N, Nishiyama K, Drazba J, Bingaman W, et al. Brain plasticity and cellular mechanisms of epileptogenesis in human and experimental cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S76-81.

22. Ullrich NJ, Pomeroy SL, Kapur K, Manley PE, Goumnerova LC, Loddenkemper T. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors. *Epilepsia*. 2015;56(10):1599-604.
23. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012;21(3):194-7.
24. Stevens GH. Antiepileptic therapy in patients with central nervous system malignancies. *Current neurology and neuroscience reports*. 2006;6(4):311-8.
25. Ruggiero A, Rizzo D, Mastrangelo S, Battaglia D, Attina G, Riccardi R. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs in children with brain tumors: is it time to change treatment? *Pediatric blood & cancer*. 2010;54(2):193-8.
26. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Seminars in pediatric neurology*. 2012;19(1):3-8.
27. Khan RB, Onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia*. 2006;47(2):375-9.
28. Pilotto C, Liu JF, Walker DA, Whitehouse WP. Seizure characteristics and the use of anti-epileptic drugs in children and young people with brain tumours and epileptic seizures: Analysis of regional paediatric cancer service population. *Seizure*. 2018;58:17-21.
29. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of child neurology*. 2009;24(11):1343-65.
30. Luh GY, Bird CR. Imaging of brain tumors in the pediatric population. *Neuroimaging clinics of North America*. 1999;9(4):691-716.
31. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiologic clinics of North America*. 2011;49(4):589-616, v.
32. Vezina LG. Imaging of central nervous system tumors in children: advances and limitations. *Journal of child neurology*. 2008;23(10):1128-35.
33. Villanueva-Meyer JE, Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. *Neurosurgery*. 2017;81(3):397-415.
34. Goo HW, Ra YS. Advanced MRI for Pediatric Brain Tumors with Emphasis on Clinical Benefits. *Korean journal of radiology*. 2017;18(1):194-207.
35. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004;304(5679):1926-9.
36. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annual review of neuroscience*. 2006;29:449-76.
37. Abd-El-Barr MM, Saleh E, Huang RY, Golby AJ. Effect of disease and recovery on functional anatomy in brain tumor patients: insights from functional MRI and diffusion tensor imaging. *Imaging in medicine*. 2013;5(4):333-46.
38. Jbabdi S, Johansen-Berg H. Tractography: where do we go from here? *Brain connectivity*. 2011;1(3):169-83.
39. Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral cortex*. 2005;15(12):1848-54.
40. Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of cognitive neuroscience*. 2004;16(7):1227-33.
41. Aukema EJ, Caan MW, Oudhuis N, Majoie CB, Vos FM, Reneman L, et al. White matter fractional anisotropy correlates with speed of processing and motor speed in young childhood cancer survivors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;74(3):837-43.
42. Khong PL, Leung LH, Fung AS, Fong DY, Qiu D, Kwong DL, et al. White matter anisotropy in post-treatment childhood cancer survivors: preliminary evidence of association with neurocognitive function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):884-90.
43. Karajannis M, Allen JC, Newcomb EW. Treatment of pediatric brain tumors. *Journal of cellular physiology*. 2008;217(3):584-9.

44. Rutka JT, Kuo JS, Carter M, Ray A, Ueda S, Mainprize TG. Advances in the treatment of pediatric brain tumors. Expert review of neurotherapeutics. 2004;4(5):879-93.
45. Grill J, Kieffer V, Kalifa C. Measuring the neuro-cognitive side-effects of irradiation in children with brain tumors. Pediatric blood & cancer. 2004;42(5):452-6.
46. Landier W, Armenian S, Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. Pediatric clinics of North America. 2015;62(1):275-300.
47. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatric blood & cancer. 2007;49(1):65-73.
48. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. Pediatric blood & cancer. 2008;51(1):110-7.
49. Crawford J. Childhood brain tumors. Pediatrics in review. 2013;34(2):63-78.
50. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2641-7.
51. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(30):7621-31.
52. Fischer C, Petriccione M, Donzelli M, Pottenger E. Improving Care in Pediatric Neuro-oncology Patients: An Overview of the Unique Needs of Children With Brain Tumors. Journal of child neurology. 2016;31(4):488-505.
53. Sorribes A, Thornorsteinsson H, Arnardottir H, Johannesdottir I, Sigurgeirsson B, de Polavieja GG, et al. The ontogeny of sleep-wake cycles in zebrafish: a comparison to humans. Frontiers in neural circuits. 2013;7:178.
54. Kaida K, Niki K, Born J. Role of sleep for encoding of emotional memory. Neurobiology of learning and memory. 2015;121:72-9.
55. Genzel L, Spoomaker VI, Konrad BN, Dresler M. The role of rapid eye movement sleep for amygdala-related memory processing. Neurobiology of learning and memory. 2015;122:110-21.
56. Tavernier R, Willoughby T. A longitudinal examination of the bidirectional association between sleep problems and social ties at university: the mediating role of emotion regulation. Journal of youth and adolescence. 2015;44(2):317-30.
57. Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Sleep and the processing of emotions. Experimental brain research. 2014;232(5):1403-14.
58. van der Helm E, Walker MP. Sleep and Emotional Memory Processing. Sleep medicine clinics. 2011;6(1):31-43.
59. Dahl RE. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. Seminars in pediatric neurology. 1996;3(1):44-50.
60. Kurien PA, Chong SY, Ptacek LJ, Fu YH. Sick and tired: how molecular regulators of human sleep schedules and duration impact immune function. Current opinion in neurobiology. 2013;23(5):873-9.
61. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013;342(6156):373-7.
62. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. Journal of sleep research. 2016;25(2):131-43.
63. Halberg F. [Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle]. Internationale Zeitschrift fur Vitaminforschung Beiheft. 1959;10:225-96.
64. Deboer T. Behavioral and electrophysiological correlates of sleep and sleep homeostasis. Current topics in behavioral neurosciences. 2015;25:1-24.
65. Leak RK, Moore RY. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. The Journal of comparative neurology. 2001;433(3):312-34.

66. Moore BD, 3rd, Ater JL, Copeland DR. Improved neuropsychological outcome in children with brain tumors diagnosed during infancy and treated without cranial irradiation. *Journal of child neurology*. 1992;7(3):281-90.
67. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1972;69(6):1583-6.
68. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*. 1995;14(4):697-706.
69. Albrecht U. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *Journal of applied physiology*. 2002;92(3):1348-55.
70. Honma S, Nakamura W, Shirakawa T, Honma K. Diversity in the circadian periods of single neurons of the rat suprachiasmatic nucleus depends on nuclear structure and intrinsic period. *Neuroscience letters*. 2004;358(3):173-6.
71. Schaap J, Albus H, VanderLeest HT, Eilers PH, Detari L, Meijer JH. Heterogeneity of rhythmic suprachiasmatic nucleus neurons: Implications for circadian waveform and photoperiodic encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(26):15994-9.
72. Ferrara M, De Gennaro L, Casagrande M, Bertini M. Auditory arousal thresholds after selective slow-wave sleep deprivation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999;110(12):2148-52.
73. Neckelmann D, Ursin R. Sleep stages and EEG power spectrum in relation to acoustical stimulus arousal threshold in the rat. *Sleep*. 1993;16(5):467-77.
74. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*. 2004;27(4):811-20.
75. Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Current neuropharmacology*. 2008;6(4):367-78.
76. Jones BE. Arousal systems. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2003;8:s438-51.
77. Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB. Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*. 2002;115(1):285-94.
78. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1998;18(12):4705-21.
79. Mandrell BN, Wise M, Schoumacher RA, Pritchard M, West N, Ness KK, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep-disordered breathing disturbances in survivors of childhood central nervous system tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(5):746-51.
80. Zoccal DB, Furuya WI, Bassi M, Colombari DS, Colombari E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Frontiers in physiology*. 2014;5:238.
81. Chen ML, Witmans MB, Tablizo MA, Jubran RF, Turkel SB, Tavares CJ, et al. Disordered respiratory control in children with partial cerebellar resections. *Pediatric pulmonology*. 2005;40(1):88-91.
82. Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. *Cerebellum*. 2002;1(1):35-40.
83. Lu L, Cao Y, Tokita K, Heck DH, Boughter JD, Jr. Medial cerebellar nuclear projections and activity patterns link cerebellar output to orofacial and respiratory behavior. *Frontiers in neural circuits*. 2013;7:56.
84. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2017;47(2):29-42.
85. McLaughlin Crabtree V, Williams NA. Normal sleep in children and adolescents. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2009;18(4):799-811.
86. Adair RH, Bauchner H. Sleep problems in childhood. *Current problems in pediatrics*. 1993;23(4):147-70; discussion 2.
87. Nevsimalova SB, O. *Sleep Disorders in Children*. 2017 ed: Springer International; 2017. 422 p.
88. Hiscock H, Davey MJ. Sleep disorders in infants and children. *Journal of paediatrics and child health*. 2018;54(9):941-4.

89. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A, American Academy of Sleep M. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29(10):1263-76.
90. Sing CY, Wong WS. Prevalence of insomnia and its psychosocial correlates among college students in Hong Kong. *Journal of American college health : J of ACH*. 2010;59(3):174-82.
91. LeBourgeois MK, Giannotti F, Cortesi F, Wolfson AR, Harsh J. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):257-65.
92. Clarke G, Harvey AG. The complex role of sleep in adolescent depression. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2012;21(2):385-400.
93. Foley LS, Maddison R, Jiang Y, Marsh S, Olds T, Ridley K. Presleep activities and time of sleep onset in children. *Pediatrics*. 2013;131(2):276-82.
94. Furet O, Goodwin JL, Quan SF. Incidence and Remission of Parasomnias among Adolescent Children in the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) Study. *Southwest journal of pulmonary & critical care*. 2011;2:93-101.
95. Petit D, Pennestri MH, Paquet J, Desautels A, Zadra A, Vitaro F, et al. Childhood Sleepwalking and Sleep Terrors: A Longitudinal Study of Prevalence and Familial Aggregation. *JAMA pediatrics*. 2015;169(7):653-8.
96. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics*. 2007;119(5):e1016-25.
97. Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Skibova J. Childhood parasomnia--a disorder of sleep maturation? *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013;17(6):615-9.
98. Nobili L, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L, Russo GL, Campus C, et al. Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *NeuroImage*. 2011;58(2):612-9.
99. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *The Lancet Neurology*. 2013;12(3):285-94.
100. Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 2000;106(1 Pt 1):67-74.
101. Pressman MR. Hypersynchronous delta sleep EEG activity and sudden arousals from slow-wave sleep in adults without a history of parasomnias: clinical and forensic implications. *Sleep*. 2004;27(4):706-10.
102. Mason TB, 2nd, Pack AI. Sleep terrors in childhood. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3):388-92.
103. Sharpless BA, Barber JP. Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(5):311-5.
104. Lloyd R, Tippmann-Peikert M, Slocumb N, Kotagal S. Characteristics of REM sleep behavior disorder in childhood. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(2):127-31.
105. Harari MD. Nocturnal enuresis. *Journal of paediatrics and child health*. 2013;49(4):264-71.
106. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32(6):731-6.
107. Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Lau J, Ng SK, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax*. 2010;65(11):991-7.
108. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-55.
109. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(3):425-40.
110. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nature and science of sleep*. 2013;5:109-23.
111. Abman SH, Ivy DD. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(3):298-304.
112. Ahmed QA. Metabolic complications of obstructive sleep apnea syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2008;335(1):60-4.

113. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(10):1142-9.
114. Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, Oliveira F, Ortega R, Keens TG, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatric research*. 2012;72(3):293-8.
115. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(6):739-47.
116. Khadra MA, McConnell K, VanDyke R, Somers V, Fenchel M, Quadri S, et al. Determinants of regional cerebral oxygenation in children with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(8):870-5.
117. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Spruyt K. Neurocognitive and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1161-7.
118. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114(3):768-75.
119. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *The Laryngoscope*. 2012;122(8):1873-7.
120. Berry B, Brooks R, & Gamaldo, C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications 2016.
121. Russo PM, Bruni O, Lucidi F, Ferri R, Violani C. Sleep habits and circadian preference in Italian children and adolescents. *Journal of sleep research*. 2007;16(2):163-9.
122. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep medicine reviews*. 2009;13(1):47-60.
123. Riggs NR, Greenberg MT, Kusche CA, Pentz MA. The mediational role of neurocognition in the behavioral outcomes of a social-emotional prevention program in elementary school students: effects of the PATHS Curriculum. *Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research*. 2006;7(1):91-102.
124. de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2013;55(5):408-17.
125. Ronning C, Sundet K, Due-Tønnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric neurosurgery*. 2005;41(1):15-21.
126. Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 5):1041-50.
127. Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni AV. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2015;31(10):1877-90.
128. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain : a journal of neurology*. 2000;123 (Pt 5):1051-61.
129. Chieffo D, Tamburrini G, Frassanito P, Arcangeli V, Caldarelli M, Di Rocco C. Preoperative neurocognitive evaluation as a predictor of brain tumor grading in pediatric patients with supratentorial hemispheric tumors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2016;32(10):1931-7.
130. Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lovblad KO, Ridolfi Luthy A, et al. Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 9):1998-2008.

131. Kao GD, Goldwein JW, Schultz DJ, Radcliffe J, Sutton L, Lange B. The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma/posterior fossa primitive neuroectodermal tumors. *Cancer*. 1994;74(3):965-71.
132. Brown RT, Sawyer MG, Antoniou G, Toogood I, Rice M. Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: a four-year final report. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 1999;20(5):373-7.
133. Mahone EM, Prahme MC, Ruble K, Mostofsky SH, Schwartz CL. Motor and perceptual timing deficits among survivors of childhood leukemia. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32(8):918-25.
134. Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(1):65-78.
135. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Seminars in clinical neuropsychiatry*. 2003;8(4):201-16.
136. Carey ME, Haut MW, Reminger SL, Hutter JJ, Theilmann R, Kaemingk KL. Reduced frontal white matter volume in long-term childhood leukemia survivors: a voxel-based morphometry study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(4):792-7.
137. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in cognitive sciences*. 2006;10(10):455-63.
138. Nadel L, Hardt O. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):251-73.
139. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature reviews Neuroscience*. 2012;13(10):713-26.
140. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual review of neuroscience*. 2007;30:123-52.
141. H. MR. *the neuroscience of attention: attentional control and selection*: Oxford University Press; 2012.
142. Pilotto C, Passone E, Coassin E, Birri S, Bidoli E, Cricchiutti G, et al. Sleep disorders in children with brain tumors: a pilot study based on a sleep disorder questionnaire. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2018;34(8):1535-40.
143. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*. 2000;23(8):1043-51.
144. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2000;21(1):27-36.
145. Goodlin-Jones BL, Sitnick SL, Tang K, Liu J, Anders TF. The Children's Sleep Habits Questionnaire in toddlers and preschool children. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2008;29(2):82-8.
146. van Litsenburg RR, Waumans RC, van den Berg G, Gemke RJ. Sleep habits and sleep disturbances in Dutch children: a population-based study. *European journal of pediatrics*. 2010;169(8):1009-15.
147. Johnson CR, Turner KS, Foldes EL, Malow BA, Wiggs L. Comparison of sleep questionnaires in the assessment of sleep disturbances in children with autism spectrum disorders. *Sleep medicine*. 2012;13(7):795-801.
148. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
149. Berry RB BR, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2*. www.aasmnet.org2015.
150. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.

151. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(5 Pt 1):1235-9.
152. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*. 2004;125(3):872-8.
153. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, Mason T, Marcus CL, Arens R. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatric pulmonology*. 2005;40(1):22-30.
154. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*. 2006;117(3):741-53.
155. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Van Gaal L, De Backer WA, Desager KN. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(2):159-67.
156. Kritzinger FE, Al-Saleh S, Narang I. Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single center. *Pediatric pulmonology*. 2011;46(10):1023-30.
157. Coble PA, Kupfer DJ, Taska LS, Kane J. EEG sleep of normal healthy children. Part I: Findings using standard measurement methods. *Sleep*. 1984;7(4):289-303.
158. Korkman M. KU, Kemp S. NEPSY II. Clinical and Interpretive Manual. : Giunti O.S., Firenze; 2011.
159. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2396-404.
160. Mulrooney DA, Ness KK, Neglia JP, Whitton JA, Green DM, Zeltzer LK, et al. Fatigue and sleep disturbance in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS). *Sleep*. 2008;31(2):271-81.
161. Daniel LC, Aggarwal R, Schwartz LA. Sleep in Adolescents and Young Adults in the Year After Cancer Treatment. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2017;6(4):560-7.
162. Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP, Moertel CL, Mahowald M. Sleep in children with neoplasms of the central nervous system: case review of 14 children. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):e46-54.
163. Rosen GM, Shor AC, Geller TJ. Sleep in children with cancer. *Current opinion in pediatrics*. 2008;20(6):676-81.
164. Kaleyias J, Manley P, Kothare SV. Sleep disorders in children with cancer. *Seminars in pediatric neurology*. 2012;19(1):25-34.
165. Rosen G, Brand SR. Sleep in children with cancer: case review of 70 children evaluated in a comprehensive pediatric sleep center. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(7):985-94.
166. Walter LM, Nixon GM, Davey MJ, Downie PA, Horne RS. Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep medicine reviews*. 2015;24:71-82.
167. Gapstur R, Gross CR, Ness K. Factors associated with sleep-wake disturbances in child and adult survivors of pediatric brain tumors: a review. *Oncology nursing forum*. 2009;36(6):723-31.
168. Powell C, Guerrero D, Sardell S, Cumins S, Wharram B, Traish D, et al. Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours: a prospective study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):131-6.
169. Van Someren EJ, Swart-Heikens J, Endert E, Bisschop PH, Swaab DF, Bakker PJ, et al. Long-term effects of cranial irradiation for childhood malignancy on sleep in adulthood. *European journal of endocrinology*. 2004;150(4):503-10.
170. Ito K, Murofushi T, Mizuno M, Semba T. Pediatric brain stem gliomas with the predominant symptom of sleep apnea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1996;37(1):53-64.
171. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2015;28(5-6):503-13.
172. Suzhay G, Rotenberg J. Sleep apnea in pediatric neurological conditions. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(2):145-52.
173. Adelman S, Dinner DS, Goren H, Little J, Nickerson P. Obstructive sleep apnea in association with posterior fossa neurologic disease. *Archives of neurology*. 1984;41(5):509-10.

174. Greenough G, Sateia M, Fadul CE. Obstructive sleep apnea syndrome in a patient with medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 1999;1(4):289-91.
175. Lee A, Chen ML, Abeshaus S, Poliakov A, Ojemann JG. Posterior fossa tumors and their impact on sleep and ventilatory control: a clinical perspective. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2013;189(2):261-71.
176. Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, Steinbok P, Kestle JR. The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatric neurosurgery*. 1994;20(1):19-29.
177. Losurdo A, Dittoni S, Testani E, Di Blasi C, Scarano E, Mariotti P, et al. Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2013;9(4):371-7.
178. Wolfe L, Lakadamyali H, Mutlu GM. Joubert syndrome associated with severe central sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(4):384-8.
179. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature reviews Neuroscience*. 2006;7(3):232-42.
180. Arcaya J, Cacho J, Del Campo F, Grande J, Maillo A. Arnold-Chiari malformation associated with sleep apnea and central dysregulation of arterial pressure. *Acta neurologica Scandinavica*. 1993;88(3):224-6.
181. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(4):800-7.
182. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(6):1004-9.
183. Harper RM. The cerebellum and respiratory control. *Cerebellum*. 2002;1(1):1-2.
184. Prashad PS, Marcus CL, Brown LW, Dlugos DJ, Feygin T, Harding BN, et al. Brain tumor presenting as somnambulism in an adolescent. *Pediatric neurology*. 2013;49(3):209-12.
185. Jianhua C, Xiuqin L, Quancai C, Heyang S, Yan H. Rapid eye movement sleep behavior disorder in a patient with brainstem lymphoma. *Internal medicine*. 2013;52(5):617-21.
186. Di Gennaro G, Autret A, Mascia A, Onorati P, Sebastiano F, Paolo Quarato P. Night terrors associated with thalamic lesion. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004;115(11):2489-92.
187. Zambelis T, Paparrigopoulos T, Soldatos CR. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(6):821-2.
188. Pilon M, Zadra A, Joncas S, Montplaisir J. Hypersynchronous delta waves and somnambulism: brain topography and effect of sleep deprivation. *Sleep*. 2006;29(1):77-84.
189. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1998;15(2):159-66.
190. Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(3):199-212.
191. Robertson ME, McSherry F, Herndon JE, Peters KB. Insomnia and its associations in patients with recurrent glial neoplasms. *SpringerPlus*. 2016;5(1):823.
192. Nolan VG, Gapstur R, Gross CR, Desain LA, Neglia JP, Gajjar A, et al. Sleep disturbances in adult survivors of childhood brain tumors. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(4):781-9.
193. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(1):65-74.
194. Tamaki M, Nittono H, Hayashi M, Hori T. Examination of the first-night effect during the sleep-onset period. *Sleep*. 2005;28(2):195-202.
195. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1993;13(3):1065-79.

196. Carskadon MA, Acebo C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep*. 2002;25(6):606-14.
197. Mignot E. Perspectives in narcolepsy and hypocretin (orexin) research. *Sleep medicine*. 2000;1(2):87-90.
198. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469-74.
199. Greenfeld M, Constantini S, Tauman R, Sivan Y. Sleep disturbances in children recovered from central nervous system neoplasms. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):268-72 e1.
200. Shrivastava D, Jung S, Saadat M, Sirohi R, Crewson K. How to interpret the results of a sleep study. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2014;4(5):24983.
201. Mollayeva T, Colantonio A, Cassidy JD, Vernich L, Moineddin R, Shapiro CM. Sleep stage distribution in persons with mild traumatic brain injury: a polysomnographic study according to American Academy of Sleep Medicine standards. *Sleep medicine*. 2017;34:179-92.
202. Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2011;35(5):1154-65.
203. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*. 2006;10(1):49-62.
204. Arapova YY, Kuznetsova NS, Rostorguev EE, Protasova TP, Shikhliarova AI. [Night sleep organization in patients with primary brain tumor]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(4. Vyp. 2):124-8.
205. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C, et al. Guidelines for identification of, advocacy for, and intervention in neurocognitive problems in survivors of childhood cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(8):798-806.
206. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2000;15(7):603-30.
207. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB, Goldwein JL, D'Angio G. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Medical and pediatric oncology*. 1987;15(5):241-53.
208. Brouwers P, Poplack D. Memory and learning sequelae in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: association with attention deficits. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1990;12(2):174-81.
209. Palmer SL, Leigh L. Survivors of pediatric posterior fossa tumors: cognitive outcome, intervention, and risk-based care. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2009;13(3):171-8.
210. Mulhern RK, Palmer SL. Neurocognitive late effects in pediatric cancer. *Current problems in cancer*. 2003;27(4):177-97.
211. Maddrey AM, Bergeron JA, Lombardo ER, McDonald NK, Mulne AF, Barenberg PD, et al. Neuropsychological performance and quality of life of 10 year survivors of childhood medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2005;72(3):245-53.
212. Beebe DW, Ris MD, Armstrong FD, Fontanesi J, Mulhern R, Holmes E, et al. Cognitive and adaptive outcome in low-grade pediatric cerebellar astrocytomas: evidence of diminished cognitive and adaptive functioning in National Collaborative Research Studies (CCG 9891/POG 9130). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5198-204.
213. Glauser TA, Packer RJ. Cognitive deficits in long-term survivors of childhood brain tumors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1991;7(1):2-12.
214. Wilhelmsen-Langeland A, Saxvig IW, Johnsen EH, Marszalek MA, Wiig Andersen MI, Saetre VK, et al. Patients with delayed sleep-wake phase disorder show poorer executive functions compared to good sleepers. *Sleep medicine*. 2019;54:244-9.
215. Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature neuroscience*. 2007;10(1):100-7.

216. Huber R, Born J. Sleep, synaptic connectivity, and hippocampal memory during early development. *Trends in cognitive sciences*. 2014;18(3):141-52.
217. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):616-20.
218. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
219. Buchmann A, Ringli M, Kurth S, Schaerer M, Geiger A, Jenni OG, et al. EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cerebral cortex*. 2011;21(3):607-15.
220. Buchmann A, Kurth S, Ringli M, Geiger A, Jenni OG, Huber R. Anatomical markers of sleep slow wave activity derived from structural magnetic resonance images. *Journal of sleep research*. 2011;20(4):506-13.
221. Macey PM. Is brain injury in obstructive sleep apnea reversible? *Sleep*. 2012;35(1):9-10.

ALLEGATO A

Children's sleep habits questionnaire

Vi proponiamo una serie di domande sulle abitudini del sonno di vostro figlio/a e su eventuali difficoltà correlate. Nel rispondere pensate all'ultima settimana del/la vostro/a bambino/a. Se l'ultima settimana è stata particolare per qualche motivo che non abbiamo indagato (per esempio ha dormito fuori casa, non ha potuto guardare la televisione, avete avuto ospiti a casa, ecc.) pensate ad una settimana "tipo". Rispondete **SPESSE** se ciò che viene richiesto si verifica 5 volte o più in una settimana, **QUALCHE VOLTA** se si verifica dalle 2 alle 4 volte alla settimana e **RARAMENTE/MAI** se si verifica 1 volta alla settimana o meno. Indicate inoltre **NELL'ULTIMA COLONNA** se lo specifico aspetto del sonno indagato rappresenta un problema per voi/per la famiglia. Qualora l'aspetto indagato non rappresenti un problema per voi/per la famiglia lasciate l'ultima colonna in bianco.

N.B. Per cortesia, verificate di aver risposto a tutte le domande poste.

Ora di coricarsi

A che ora va a dormire vostro figlio/a? _____

Vostro/a figlio/a:	SPESSE	A VOLTE	RARAMENTE/MAI	PER VOI E' UN PROBLEMA?
va a dormire sempre alla stessa ora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si addormenta entro 20 minuti dopo che si è coricato/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si addormenta da solo/a nel proprio letto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si addormenta nel letto di un genitore o di un fratello/sorella	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si addormenta con movimenti oscillatori/ritmici	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha bisogno di oggetti speciali per addormentarsi (orsacchiotto, lenzuolino, ecc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha bisogno della presenza di un familiare nella stanza per addormentarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

è pronto/a per andare a letto all'ora di coricarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rifiuta di andare a dormire all'ora di coricarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si oppone all'ora di coricarsi (piange, rifiuta di stare nel letto, ecc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha paura di dormire al buio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha paura di dormire da solo/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comportamento nel sonno

Quante ore al giorno dorme vostro figlio/a (inclusi i sonnellini)? _____

Vostro/a figlio/a:	SPESSO	A VOLTE	RARAMENTE/MAI	PER VOI E'UN PROBLEMA?
dorme troppo poco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
dorme troppo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
dorme in giusta quantità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
dorme la stessa quantità di ore ogni giorno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fa pipì a letto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
parla nel sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
è inquieto/a e si muove molto durante il sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
cammina nel sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sposta nel letto di qualche familiare durante la	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

notte (genitori, fratello, sorella..)				
lamenta dolore durante il sonno. Se si specificare dove _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
digriena i denti durante il sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
rusca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
smette di respirare "a tratti" durante il sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sbuffa o ansima durante il sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha problemi a dormire fuori casa (in visita a parenti, in vacanza...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si lamenta di problemi relativi al sonno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia nel sonno urlando, sudato e inconsolabile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia spaventato/a da incubi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Risvegli notturni

Se il/la vostro/a bambino/a ha presentato risvegli notturni nelle ultime notti, per quanto tempo è rimasto/a sveglio/a? _____

Vostro/a figlio/a:	SPESSO	A VOLTE	RARAMENTE/MAI	PER VOI E'UN PROBLEMA?
si sveglia una volta per notte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia più di una volta per notte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

riprende a dormire da solo dopo essersi svegliato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Risveglio del mattino

A che ora si sveglia il vostro bambino? _____

Vostro/a figlio/a:	SPESSO	A VOLTE	RARAMENTE/MAI	PER VOI E'UN PROBLEMA?
si sveglia da solo al mattino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia con la sveglia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia di cattivo umore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
viene svegliato da un adulto o da un fratello/sorella	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
fa fatica ad alzarsi dal letto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
resta a lungo a letto sveglio prima di alzarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si sveglia molto presto al mattino	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ha un buon appetito a colazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sonnolenza diurna

Vostro/a figlio/a:	SPESSO	A VOLTE	RARAMENTE/MAI	PER VOI E'UN PROBLEMA?
fa sonnellini durante il giorno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
si addormenta improvvisamente durante un'attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

appare stanco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Durante l'ultima settimana il vostro bambino appariva molto sonnolento o si addormentava durante le seguenti attività:

	SVEGLIO	MOLTO SONNOLENTO	SI ADDORMENTAVA
Giocando da solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guardando la TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viaggiando in auto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mangiando	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>