

ISSN 2612-1492



FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

GENNAIO 2020 • N. 6

Disturbi del sonno



FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

FOCUS ON BRAIN • Gennaio 2020 • N. 6

DIRETTORE RESPONSABILE

Valeria Ipavec

COMITATO SCIENTIFICO

FARMACOLOGIA

Giovanni Biggio

Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia,
Università degli Studi di Cagliari

Roberto Ciccocioppo

Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Camerino

GERIATRIA

Mario Barbagallo

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,
Università degli Studi di Palermo

Angelo Bianchetti

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

NEUROLOGIA

Alessandro Padovani

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

PSICHIATRIA

Umberto Albert

Professore Associato di Psichiatria, Dipartimento Universitario
Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute,
Università degli Studi di Trieste

Alessandro Rossi

Professore Ordinario di Psichiatria Università dell'Aquila
Direttore Scuola di Specializzazione in Psichiatria
Direttore del Dipartimento di Salute Mentale ASL 1 Abruzzo



EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING

Neuraxpharm Italy S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)
Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864
www.neuraxpharm.it

ISSN 2612-1492 (Print) • ISSN 2612-1506 (Online)

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Eleanna Lattanzi

STAMPA

Fast Edit S.r.l.

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Adobe Stock: i diritti di riproduzione delle immagini
sono stati assolti in via preventiva. In caso di
illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore
onorerà l'impegno a posteriori.

Editoriale

Giovanni Biggio

Professore Emerito di Neuropsicofarmacologia, Università degli Studi di Cagliari

Il sonno rappresenta una delle più importanti funzioni del nostro cervello necessarie a garantire una performance ottimale di tutti gli apparati durante la giornata. Dormire un numero sufficiente di ore è la condizione imprescindibile per assicurare a tutte le età la migliore performance cognitiva, emozionale e affettiva.

Il sonno influisce sul mantenimento dell'equilibrio psico-fisico, stabilizza il tono dell'umore, allentando le tensioni e riducendo i livelli di ansia e stress.

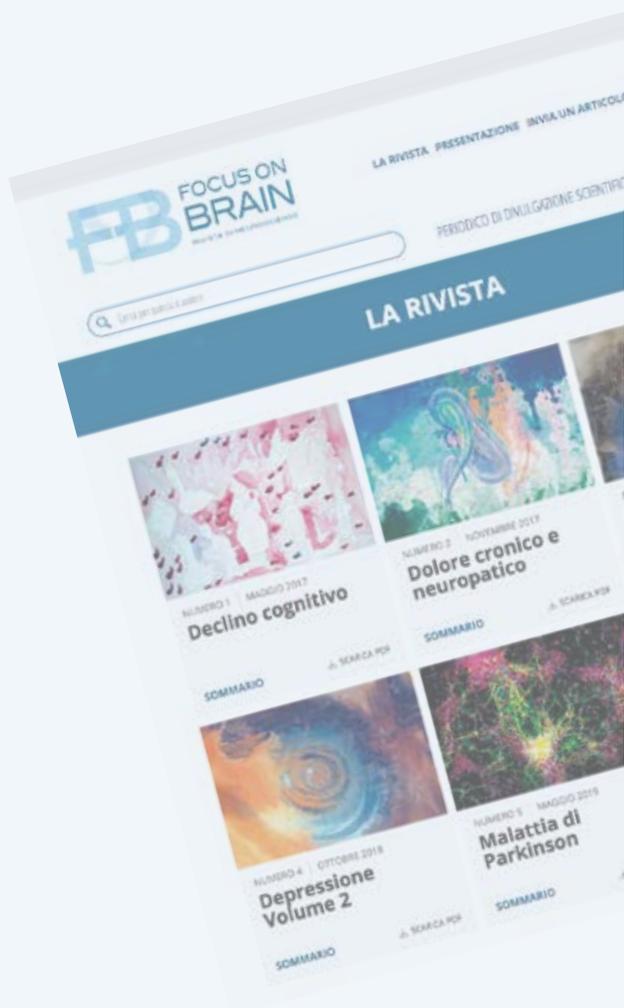
Un sonno adeguato migliora in modo significativo la memoria e l'apprendimento, favorisce l'attenzione, incrementa la creatività ed è fondamentale per prendere decisioni adeguate. Un buon sonno ristoratore costituisce anche un fattore importante per ottenere le migliori prestazioni agonistiche da parte degli atleti perché un numero insufficiente di ore di sonno impedisce agli sportivi di recuperare le energie spese durante l'attività sportiva e aumenta il rischio di deficit delle funzioni cognitive.

Lo sviluppo delle supertecnologie delle immagini "Brain Imaging" e i "microscopi ad altissima risoluzione" hanno permesso di evidenziare che le differenti fasi del sonno sono associate non solo a modificazioni funzionali, a carico di differenti neurotrasmettitori, ma anche a modificazioni più o meno rapide e durature nella morfologia dei neuroni, in particolare delle arborizzazioni dendritiche e delle spine sinaptiche.

Questi straordinari e affascinanti processi morfologici e funzionali sono la conseguenza dell'altrettanto stupefacente capacità dei nostri geni di



Disturbi del sonno



modificare, in tempo reale, la loro funzione (meccanismi epigenetici) in seguito agli input ambientali associati alle modificazioni del ritmo luce-buio e/o sonno-veglia. Pertanto, i meccanismi neurochimici e molecolari associati al ritmo circadiano sono considerati cruciali per la modulazione della espressione delle spine dendritiche, il trofismo neuronale e il consolidamento delle connessioni sinaptiche.

Veglia e sonno, le due condizioni vitali, selettivamente regolate dal ritmo circadiano (luce-buio), sono infatti associate a modificazioni funzionali di specifici geni, attraverso l'opposta azione degli ormoni cortisolo e melatonina, e alle conseguenti modificazioni della plasticità neuronale. L'opposta secrezione fisiologica di questi ormoni nel periodo luce-buio è condizione essenziale per il mantenimento di un differente grado di plasticità neuronale associata durante il giorno al controllo delle funzioni cognitive, emozionali e affettive, e durante la notte al consolidamento dei ricordi, ai processi di mielinizzazione e di recupero energetico dei neuroni. Infatti, durante il sonno il cervello consolida i ricordi importanti (positivi e negativi) attraverso l'attivazione di meccanismi epigenetici che si traducono in modificazioni morfologiche a carico dei dendriti. Questi sofisticati meccanismi molecolari e strutturali sono necessari per consolidare i ricordi più rilevanti.

Infine, tra le più importanti funzioni del cervello associate al sonno vi è la capacità di eliminare le tossine prodotte dai neuroni durante il giorno che diversamente si accumulerebbero nei neuroni. A questo scopo, durante il sonno ristoratore il cervello attiva tra i neuroni e le cellule della glia una rete di canalicoli in modo da permettere al liquido cerebrospinale di raccogliere ed eliminare le scorie metaboliche tossiche. Questo processo permette di smaltire tossine come la proteina beta-amiloide, il cui accumulo in elevate quantità aumenta la vulnerabilità al decadimento dei processi cognitivi e alle forme di demenza. ●

SOMMARIO

FOCUS ON BRAIN N. 6 • **Disturbi del sonno**

1 EDITORIALE

IL CONTRIBUTO DEGLI ESPERTI

- 4 Cos'è il Sonno? Fenomenologia e basi biologiche
- 9 L'insonnia e la sindrome delle gambe senza riposo
- 15 Insonnia e disturbi psichiatrici
- 21 Il Sonno nell'anziano
- 32 Il Sonno in età adolescenziale
- 36 Sonno e OSAS
- 41 Sonno e Malattia di Parkinson
- 46 Disturbi del Sonno e Demenze
- 52 Reciproche interazioni del sonno con l'epilessia e la cefalea: revisione narrativa
- 58 Sonno e Sistema Immunitario
- 62 Farmacoterapia dei disturbi del sonno e principali linee guida
- 65 La Melatonina
- 70 Sonno e Disturbo dello Spettro Autistico

AGGIORNAMENTI DELLA LETTERATURA

- 76 Fitoterapici e disturbi del sonno

Cos'è il Sonno?

Fenomenologia e basi biologiche

Enrica Bonanni, Monica Fabbrini, Michelangelo Maestri, Ubaldo Bonuccelli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
U.O. Neurologia, Centro di Riferimento Regionale di Medicina del Sonno, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

■ Il processo del sonno è un fenomeno complesso, con una struttura interna (NREM-REM) che si ripete ciclicamente nel corso della notte e una regolazione sia omeostatica che circadiana. Il processo omeostatico è controllato prevalentemente dal nucleo preottico sopraventricolare dell'ipotalamo anteriore, GABAergico e che promuove il sonno, mentre numerose altre strutture che fanno parte di questo sistema e che utilizzano differenti neurotrasmettitori quali l'istamina (corpi mammillari), la serotonina (nucleo magno del rafe), noradrenalina (locus coeruleus), acetilcolina (nucleo laterodorsale e nucleo peduncolo-pontino), dopamina (area tegmentale ventrale) mantengono la veglia. È stato ipotizzato che l'adenosina sia il neuromodulatore coinvolto nel processo omeostatico accumulandosi (così come la pressione al sonno) durante la veglia e dissipandosi durante il sonno. L'orexina-ipocretina, neurotrasmettitore ipotalamico, scoperto nel 1998 e coinvolto nella patogenesi della narcolessia animale e umana è fondamentale nella regolazione normale della vigilanza.

D'altro canto, il sonno è uno delle variabili biologiche che presentano andamento circadiano (temperatura, secrezioni ormonali, funzionalità gastrointestinale, attenzione, memoria a breve termine, capacità di effettuare calcoli e prestazioni). Nell'essere umano, i ritmi circadiani sono coordinati ed organizzati da una struttura con funzione di pacemaker, cioè dal nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (NSC). L'informazione più importante che arriva al NSC è quella luminosa che raggiunge il sistema circadiano principalmente attraverso le proiezioni retiniche del tratto retino-ipotalamico formato da un pic-

colo numero di cellule gangliari, indipendenti dal sistema visivo. Il NSC controlla a sua volta la liberazione di melatonina dalla ghiandola pineale attraverso una serie di stazioni di relay dislocate a livello encefalico, midollare e periferico (nucleo paraventricolare ipotalamico, colonna intermediolaterale toracica, ganglio cervicale superiore). La riduzione dell'attività elettrica del nucleo soprachiasmatico è parallela all'aumento dei livelli di melatonina e a sua volta la melatonina funge da segnale di feedback negativo del nucleo soprachiasmatico. I due meccanismi di controllo (omeostatico e circadiano) interagiscono tra loro come mostrato dalle efferenze che vanno dal nucleo soprachiasmatico al nucleo preottico sopraventricolare ed alle cellule che producono orexina, attraverso vie multisinaptiche che permettono l'integrazione dei diversi stimoli esogeni ed endogeni (*Saper CB, et al. Curr Opin Neurobiol. 2017*) (Figura).

Il sonno è un'attività che si rinnova nel tempo e si alterna alla veglia in base alle necessità degli individui. Esso è un'indispensabile necessità biologica e sebbene non siano ben chiari quali e quante siano esattamente le sue funzioni, è ben noto che la mancanza di sonno provoca una riduzione dei livelli di vigilanza durante il giorno, compromette i processi d'apprendimento e di memoria e si accompagna a irrequietezza e irritabilità. Se la condizione è persistente si verifica un peggioramento delle performance lavorative e scolastiche, dei rapporti familiari e sociali con deterioramento della qualità di vita dell'individuo. Inoltre la durata del sonno non interferisce solo con le funzioni cerebrali, ma provoca anche alterazioni metaboliche, ormonali e del sistema

nervoso vegetativo. Il sonno è un fenomeno attivo, complesso, altamente regolato ed è composto da due stadi fondamentali: sonno NREM (o sonno lento) e sonno REM (Rapid Eyes Movement - REM). I tre stati fondamentali dell'esistenza, veglia, sonno NREM e sonno REM, presentano differenti proprietà comportamentali ed elettroencefalografiche. Gli stadi di sonno si succedono ciclicamente: alla veglia fa seguito il sonno lento, dallo stadio 1 al 3, secondo la nuova classificazione dell'American Association of Sleep Medicine del 2007; dopo un breve periodo di stadio 2, compare poi il sonno REM, completando un ciclo di sonno. In media durante la notte si susseguono 4-5 cicli di sonno della durata di 90-110 min. ciascuno, con prevalenza dello stadio 3 (sonno NREM profondo) nella prima parte della notte e dello stadio REM nella seconda parte. In generale, nell'adulto sano il sonno è costituito per il 75-80% dagli stadi NREM e per il 20-25% dal sonno REM (Iber C, et

al. American Academy of Sleep Medicine. 2007). Nel sonno fisiologico sono inoltre presenti microrisvegli o "arousal", caratterizzati da una rapida desincronizzazione EEG, di durata compresa tra 3 e 15 secondi, che insorgono spontaneamente durante la notte in un numero variabile da 100 a quasi 200 e tendono a crescere con l'età. Essi si dispongono ad intervalli regolari di 20"- 40" dando luogo nell'EEG ad un pattern alternante ciclico (indicato come CAP). La percentuale di CAP sul tempo totale di sonno viene considerato un indice del grado di instabilità del sonno notturno (Terzano MG, et al. Sleep Med. 2001). La veglia, il sonno REM e sonno NREM, dipendono dall'attività e dall'interazione reciproca di numerose strutture neuronali situate nella corteccia cerebrale, nel diencefalo e nel tronco. La regolazione del sonno dipende da tre ordini di fattori: 1) un processo circadiano, controllato dall'orologio biologico interno; 2) un processo omeostatico determinato dalla durata della

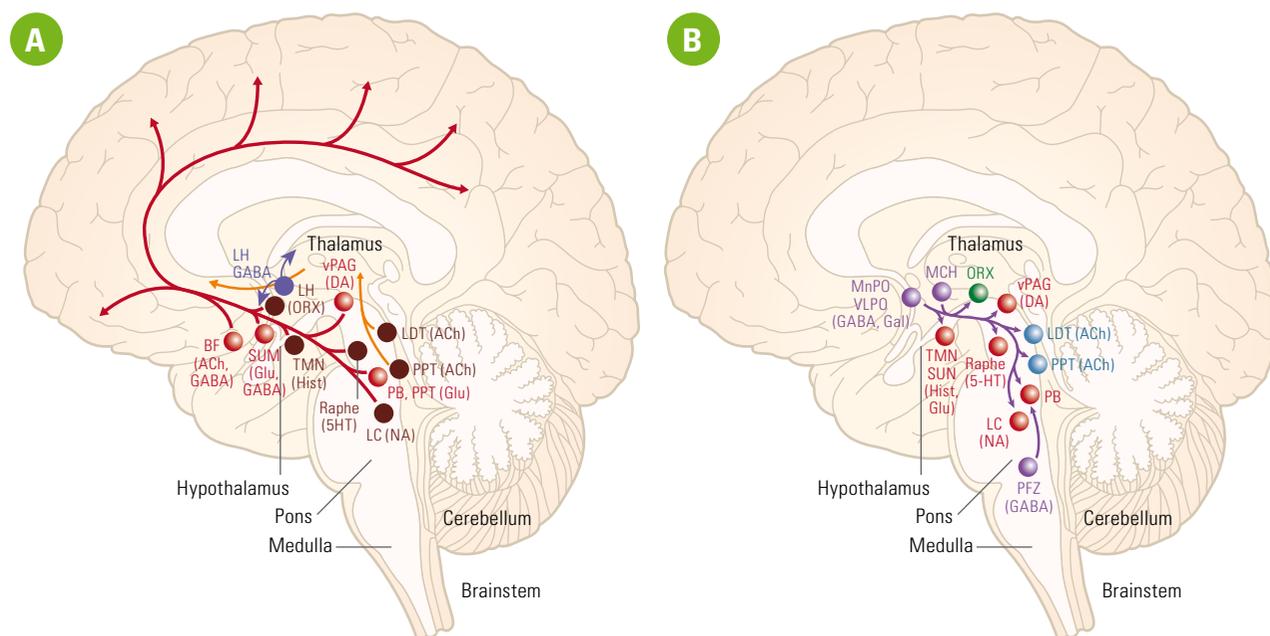


Figura: (A) Rappresentazione schematica dei principali sistemi neurotrasmettitoriali che promuovono la veglia. Abbreviazioni: 5HT, serotonina; ACh, acetilcolina; Hist, istamina; LC, locus coeruleus; LDT, nucleo laterodorsale tegmentale; NA, noradrenalina; ORX, orexina; TMN, nucleo tuberomammillare. **(B) Rappresentazione schematica dei principali sistemi trasmettitoriali che promuovono il sonno.** Abbreviazioni: VLPO, nucleo preottico ventrolaterale; MnPO nucleo preottico mediano; PFZ, zona parafalciale; MCH, neuroni concentranti la melanina.

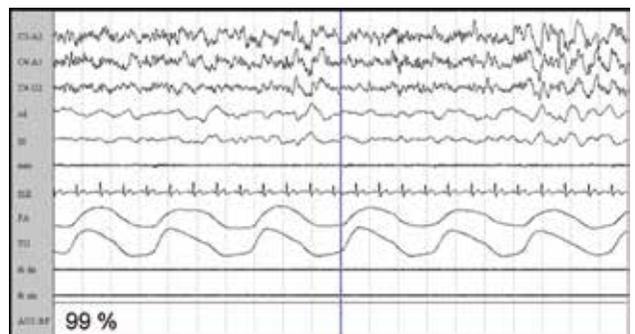
veglia precedente; 3) un processo ultradiano che regola l'alternanza del sonno NREM e REM.

Dal punto di vista neurochimico, l'alternanza NREM/REM è regolata a livello del ponte dai neuroni REM on colinergici (nuclei tegmentale peduncolo-pontino e laterodorsale) e REM off serotoninergici (nucleo magno del rafe) e noradrenergici (locus coeruleus).

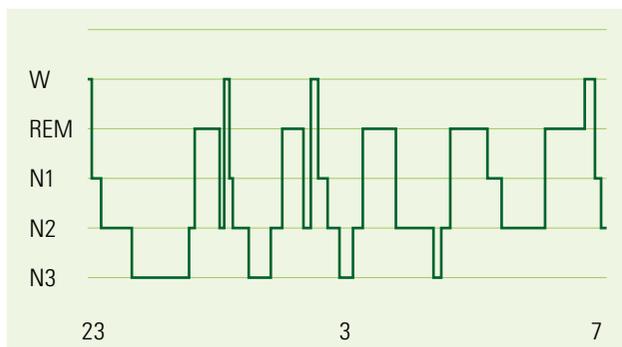
COME SI STUDIA IL SONNO

Nella valutazione dei disturbi del sonno, è necessario considerare come esistano durate e tempi di sonno diverse e che dipendono da caratteristiche individuali. L'esistenza di ipnotipi rende conto dell'ampia variabilità della durata del sonno nell'adulto: i corti dormitori non necessitano di più di 4-5 ore di sonno per notte, mentre i lunghi dormitori hanno bisogno di 9-10 ore di sonno. Altrettanto variabile è la tipologia circadiana o cronotipo che è una caratteristica individuale che si riferisce prevalentemente alla preferenza dell'orario da dedicare al sonno. In generale, si distinguono fondamentalmente una tipologia mattutina (soggetti che preferiscono coricarsi in prima serata ed alzarsi presto al mattino, verso le 6); una serotina (si coricano verso le 2 - 3 di notte e preferiscono alzarsi la mattina tardi tra le 10 e le 11); ed una intermedia, che rappresenta la percentuale maggiore: si coricano intorno alle 23 e si alzano verso le 7 del mattino. Di fronte ad un paziente che riferisce disturbi del sonno, deve essere per prima cosa definita la natura del disturbo, utilizzando informazioni anche dai compagni di letto e da altri familiari. Deve essere raccolta un'anamnesi dettagliata per ricercare i fattori causali o contribuenti, quali ad esempio condizioni di stress, malattie mediche o psichiatriche, l'impiego di farmaci. Oltre all'anamnesi, il clinico può utilizzare scale soggettive specifiche per il disturbo ed il diario del sonno che è un grafico su cui il paziente, per due o tre settimane, riporta l'orario in cui è andato a letto e si è alzato, l'orario di addormentamento e di risveglio, la presenza e la durata di risvegli durante il sonno ed eventuali sonnellini diurni. Numerosi questionari sul sonno possono aiutare a valutare la sua qualità o specificare i tipi e la severità di insonnia quali ad esempio il "Pittsburgh sleep quality index" o il "Leeds sleep evaluation questionnaire". I test psicologici

sono utili invece ad escludere o confermare la presenza di disturbi psichiatrici o psicologici mentre è possibile utilizzare altri questionari per valutare singoli aspetti clinici come il cronotipo, ad esempio l'"Horne e Ostberg questionnaire", o la presenza di disturbi respiratori nel sonno, come il "Berlin Questionnaire for sleep apnea". La polisonnografia nel corso degli anni si è evoluta e oltre al crescente utilizzo di apparecchiature ambulatoriali, sono aumentate anche le variabili fisiologiche che possono essere valutate nel laboratorio del sonno a seconda del sospetto clinico o del protocollo di ricerca. Nel recente manuale per la classificazione del sonno e degli eventi associati dell'American Academy of Sleep Medicine, viene raccomandata come minimo la registrazione dei parametri elettroencefalografici, elettrooculografici, nonché l'EMG dei muscoli sottomentonieri, dei tibiali anteriori, del flusso aereo, dello sforzo respiratorio, della saturazione di ossigeno e della posizione corporea (Iber C, et al. American Academy of Sleep Medicine. 2007). La polisonnografia in laboratorio rappresenta il gold standard, ma sono state sviluppate negli ultimi anni metodiche più semplificate e



Esempio di esame polisonnografico in laboratorio



Ipnotogramma di soggetto sano giovane

che permettono la valutazione del sonno al domicilio del paziente, in condizioni meno artificiali. Nel caso dell'EEG dinamico ambulatoriale, possono essere studiati gli stessi parametri del laboratorio ma non è presente il tecnico a controllare la qualità della registrazione ed eventuali malfunzionamenti. Nel caso venga sospettato un disturbo respiratorio in sonno, può essere utilizzato un monitoraggio cardiorespiratorio che valuta il flusso aereo oronasale, lo sforzo respiratorio, la saturazione ossiemoglobinica e la posizione corporea, ma non registra il sonno che viene considerato sulla base del diario soggettivo (*Kapur VK, et al. J Clin Sleep Med. 2017*).

L'actigrafo è invece uno strumento portatile simile ad un orologio che misura il ritmo attività-riposo (e in misura indiretta quindi, veglia-sonno) mediante un accelerometro, permettendo la valutazione per 7 o più giorni.

Complementare alla valutazione del sonno notturno può essere la valutazione della vigilanza durante il giorno. Vengono impiegate metodiche soggettive ed oggettive (test di performance e tecniche polisonnografiche). Ogni tipo di test presenta svantaggi e vantaggi, oltre alle implicazioni teoriche che sottostanno i diversi modelli di sonnolenza utilizzati. Le scale soggettive sono di rapida esecuzione, ma risentono delle capacità di introspezione, della motivazione e dei punti di riferimento del soggetto; la metodica che ha ricevuto maggiori validazioni cliniche è la "Epworth Sleepiness Scale (ESS)" che consiste in un questionario che valuta la possibilità che un soggetto possa addormentarsi in alcune situazioni che fanno parte della vita quotidiana, valutando in tal modo la sonnolenza di tratto dell'ultimo mese (*Vignatelli L, et al. Neurol Sci. 2003*). I test di performance sono obiet-

tivi, ma le correlazioni con i livelli di vigilanza si hanno soprattutto nel caso di test lunghi, monotoni e ripetitivi (tempi di reazione, Psychomotor Vigilance Test). Inoltre sono fortemente legati ad apprendimento e necessitano di motivazione e collaborazione da parte del soggetto. Di più recente acquisizione è la simulazione di guida di un autoveicolo per tempi prolungati, che valuta l'abilità di guida del soggetto quale indice di performance psicomotoria in una condizione comune della vita quotidiana. I test neurofisiologici sono obiettivi e non sono legati alla motivazione dell'individuo, ma determinano un notevole carico di lavoro per un laboratorio del sonno, in termini di personale e apparecchiature. Le tecniche standardizzate sono rappresentate dal test delle latenze multiple al sonno (Multiple Sleep Latency Test - MSLT) e il test di mantenimento ripetuto della vigilanza (Multiple Waking Test - MWT). L'MSLT si basa sulla considerazione che più sonnolento è un individuo, più velocemente si addormenta. Il soggetto viene invitato a rilassarsi e cercare di dormire nel Laboratorio del Sonno ad intervalli regolari di 2 ore durante l'arco di tutta la giornata e viene calcolato il tempo impiegato ad addormentarsi. Il test di mantenimento della vigilanza (MWT) presenta finalità opposte: si chiede infatti al soggetto di cercare di non addormentarsi ed in tal modo si può valutare la capacità di resistere al sonno (*Littner MR, et al. Sleep. 2005*).

DISTURBI DEL SONNO PRIMARI

I disturbi del sonno sono stati classificati secondo la III edizione della International Classification of Sleep Disorder in sei quadri clinici fondamentali: l'insonnia, i disturbi respiratori nel sonno, le ipersonnie di origine centrale, i disturbi del ritmo circadiano del sonno, le parasonnie ed i disturbi del movimento correlati al sonno (*ICSD 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. 2014*).

L'insonnia viene definita come è l'esperienza di un sonno insufficiente o di scarsa qualità per la presenza di uno o più dei seguenti sintomi: difficoltà ad iniziare il sonno, difficoltà a mantenere il sonno, risveglio precoce al mattino, sensazione di sonno non ristoratore. Per fare diagnosi di insonnia, la sintomatologia notturna deve essere accompagnata a conseguenze diurne che includono la fatica, la mancanza di concentrazione, sintomi

TABELLA

CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE
DEI DISTURBI DEL SONNO**Insonnia**

Disturbo da insonnia acuta
Disturbo da insonnia cronica

Disturbo del respiro correlato al sonno

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno
Sindromi delle apnee centrali in sonno
Disturbi da ipoventilazione correlate al sonno
Disturbi da ipossiemia correlata al sonno

Disturbi centrali di ipersonnia

Narcolessia tipo 1
Narcolessia tipo 2
Ipersonnia idiopatica

Disturbi del ritmo circadiano

Disturbo da fase ritardata di sonno
Disturbo da fase anticipata di sonno
Disturbo da ritmo irregolare di sonno
Disturbo da lavoro turnista

Parasonnie

Parasonnie nonREM
● Arousal confusionali
● Sonnambulismo
● Terrore nel sonno
Parasonnie REM
● Disturbo comportamentale in sonno REM
Altre parasonnie

Disturbi del movimento correlati al sonno

Sindrome delle gambe senza riposo
Disturbo da movimenti periodici nel sonno
Bruxismo
Disturbo da movimenti ritmici nel sonno

Altri disturbi del sonno

somatici e affettivi quali irritabilità, abbassamento del tono dell'umore e ansia.

Il disturbo del respiro correlato al sonno consiste in sindromi caratterizzate da fenomeni respiratori anomali (apnee, ipopnee, ipoventilazione) presenti durante il sonno. Sono descritte tre principali forme del disturbo: la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, le sindro-

mi da apnee centrali nel sonno e la sindrome da ipoventilazione-obesità. La patologia più frequente è la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), che ha una prevalenza nella popolazione adulta fino al 40% secondo recenti osservazioni, e si caratterizza per ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori, mentre il controllo centrale della respirazione e dei movimenti toracici ed addominali è preservata.

L'eccessiva sonnolenza diurna è definita in maniera operativa come l'incapacità di rimanere sveglio nell'arco della giornata, con conseguente comparsa involontaria di vero e proprio sonno in maniera irresistibile, non desiderata, non procrastinabile e disturbante. Tra le cause di eccessiva sonnolenza diurna, le ipersonnie primarie sono comunque abbastanza rare: la narcolessia, che rappresenta la patologia più nota e studiata, colpisce tra 0,02% e il 1,16% della popolazione.

I disturbi del ritmo circadiano del sonno consistono in una desincronizzazione dei ritmi sonno-veglia del paziente rispetto a quelli imposti dalle esigenze sociali. Il soggetto presenterà quindi desiderio di dormire o di rimanere sveglio in orari inappropriati. La sintomatologia dipenderà poi dalla mancata sincronizzazione del ritmo sonno-veglia con le altre variabili biologiche che presentano andamento circadiano quali la temperatura, le secrezioni ormonali, la funzionalità gastrointestinale. I disturbi possono essere dovuti ad una primitiva alterazione di questi e gli "pacemaker orologi interni" (sindrome da fase di sonno ritardata, sindrome da fase di sonno anticipata, sindrome da ritmo sonno-veglia diverso dalle 24 ore) o a cause esterne (sindrome da rapido cambiamento di fuso orario - jet lag - o frequente rotazione dei turni di lavoro).

Le parasonnie sono disturbi caratterizzati da comportamenti anomali ed inconsueti che si manifestano durante il sonno e nella transizione sonno-veglia. Si ritiene generalmente che la dissociazione tra veglia, sonno REM e NREM e la commistione di variabili diverse di questi stati siano il meccanismo con cui le parasonnie possano verificarsi.

I disturbi del movimento correlati al sonno sono caratterizzati da movimenti semplici, stereotipati che disturbano il sonno o la sua insorgenza. La sindrome delle gambe senza riposo è una eccezione perché i pazienti hanno bisogno di camminare o effettuare movimenti degli arti inferiori non stereotipati per ridurre il fastidio soggettivo. ●

L'insonnia e la sindrome delle gambe senza riposo

Stefano de Biase², Annacarmen Nilo^{1,2}, Mariarosaria Valente^{1,2}, Gian Luigi Gigli^{1,2}

1. Dipartimento di Area Medica (DAME), Università di Udine | 2. Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

INTRODUZIONE

L'insonnia rappresenta uno dei disturbi più comuni nella pratica clinica. Un breve periodo di disturbo del sonno legato a fattori stressanti o cambiamenti è piuttosto frequente, mentre lo svilupparsi di un'insonnia cronica rappresenta una condizione di maggior rilievo clinico. Si stima che circa il 30-50% della popolazione presenti un'occasionale insonnia, mentre la prevalenza dell'insonnia cronica nei paesi industrializzati è di circa il 5-15%, con una netta preponderanza nel genere femminile e nell'età avanzata (Sateia MJ, et al. *J Clin Sleep Med*. 2017).

L'insonnia è definita, secondo l'ICSD3 (International Classification of Sleep Disorders 3rd ed.), come la difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno, con conseguenti sintomi diurni, non attribuibile a circostanze ambientali, alla mancata opportunità di dormire o ad altro disturbo del sonno (ICSD 3rd ed. *American Academy of Sleep Medicine*. 2014). Nei bambini il disturbo del sonno è spesso riferito dai genitori che osservano la resistenza nell'andare a dormire o l'incapacità ad addormentarsi da soli. Si parla di *insonnia cronica* quando il disturbo si protrae per almeno 3 mesi con una frequenza di almeno 3 volte/settimana. Se invece il disturbo ha la medesima frequenza, ma è presente da meno di 3 mesi, si parla di *insonnia a breve termine*. L'insonnia a breve termine generalmente si protrae per qualche giorno o settimana in risposta ad un evento stressante ben identificabile (fisico, psicologico, psicosociale o interpersonale). I sintomi solitamente si risolvono quando l'evento stressante viene eliminato o con un adattamento del soggetto all'evento stressante. Occasionalmente i disturbi del sonno si perpetuano

sfociando nell'insonnia cronica. Si parla di *altro disturbo di insonnia*, se il disturbo non soddisfa completamente i criteri per le altre due forme precedentemente descritte. L'insonnia cronica presenta ripercussioni di tipo socio-economico, sia per quanto concerne i costi diretti, quali trattamenti e visite mediche, sia per i costi indiretti in termini di calo di produttività, assenza dal lavoro ed incidenti insonnia-relati.

L'insonnia viene spesso considerata come un disordine derivante da uno stato di "hyperarousal": un elevato stato di allerta durante il giorno e la notte che rende più difficile l'addormentamento e la stabilità del sonno. In supporto a tale teoria, è stato documentato che i soggetti insonni presentano un metabolismo corporeo più elevato rispetto a soggetti normodormitori, così come presentano un incremento del metabolismo di glucosio a livello cerebrale e, a livello elettroencefalografico, una maggior rappresentazione di attività elettrica ad alta frequenza (attività beta) e minore di quella a bassa frequenza (attività delta) rispetto ai soggetti normodormitori. Infine nei soggetti che soffrono di insonnia, da un punto di vista endocrinologico, si è vista un'iperattivazione del CRH (Levenson JC, et al. *Chest*. 2015).

MANIFESTAZIONI CLINICHE ED APPROCCIO AL PAZIENTE CON INSONNIA

L'insonnia si può manifestare come difficoltà nell'addormentamento, nel mantenere il sonno o come risveglio precoce al mattino prima dell'orario desiderato. Nella gran parte dei casi un soggetto adulto si addormenta entro 10-20 minuti e rimane sveglio per meno di 30 mi-

nuti nel corso della notte. Si parla di risveglio precoce al mattino se il termine del sonno avviene almeno 30 minuti prima dell'orario di risveglio desiderato. L'insonnia può avere un impatto significativo sulle attività diurne con sonnolenza, malessere, irritabilità, calo di interesse, ridotta produttività, difficoltà di concentrazione, aumento di errori ed incidenti.

L'insonnia cronica è stata identificata in molti studi come fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi psichiatrici, in particolare disturbi del tono dell'umore e sintomatologia ansiosa. Nei soggetti insonni vi è anche un incremento dell'abuso di alcol e dei tentativi di suicidio. Si è visto inoltre che l'insonnia rappresenta un fattore di rischio per obesità, diabete mellito, asma, reflusso gastroesofageo, ipertensione e malattie cardiovascolari (*Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017*).

L'insonnia si può presentare come disturbo isolato o come manifestazione associata ad un'altra comorbidità tra cui:

- **disturbi internistici:** malattie cardiologiche, malattie respiratorie (BPCO, asma bronchiale), malattie gastrointestinali (reflusso gastro-esofageo, ulcera peptica), malattie reumatologiche, malattie renali (insufficienza renale cronica, insonnia secondaria a dialisi), malattie endocrino-metaboliche (iper/ipotiroidismo, diabete, deficit/eccesso GH), malattie oncologiche, qualsiasi patologia che provochi dolore;
- **altri disturbi del sonno:** sindrome delle apnee ostruttive in sonno, sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti in sonno, REM behavior disorder, disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia;
- **disturbi neurologici:** demenza, malattie extrapiramidali, epilessia sonno-correlata, cefalea, insonnia familiare;
- **disturbi psichiatrici:** disturbi dell'umore, ansia, attacchi di panico;
- **farmaci:** stimolanti del SNC (anfetamine, caffè, nicotina), steroidi, broncodilatatori (efedrina, teofillina), levodopa, bromocriptina, antidepressivi, FANS.

Nell'approccio al paziente con insonnia è fondamentale un'adeguata raccolta anamnestica, andando a valutare il pattern sonno-veglia del paziente, ovvero l'ora a cui si corica, la latenza di addormentamento, il numero di risvegli notturni, l'orario di risveglio al mattino e l'ora a cui si alza dal letto. Tale valutazione va fatta sia in forma

anamnestica retrospettiva, sia in maniera prospettica con la compilazione di un diario del sonno, anche per valutare l'efficacia di eventuali trattamenti. Andranno inoltre indagati gli abituali comportamenti che regolano l'igiene del sonno del paziente ed eventualmente corretti i comportamenti errati che potrebbero favorire il perpetuarsi dell'insonnia. È necessario inoltre ricercare eventuali malattie internistiche, neurologiche, psichiche, patologie specifiche del sonno, farmaci o abuso di sostanze che potrebbero sottendere l'insonnia.

Generalmente l'insonnia non richiede degli accertamenti strumentali, se non di fronte a specifici quesiti. L'actigrafia può essere utile in particolare nel sospetto di un'insonnia associata ad alterazione del ritmo circadiano, consente inoltre di valutare tempo totale di sonno, numero di risvegli ed efficienza del sonno. L'utilizzo della polisonnografia (PSG) è indicato nel caso in cui vi sia il sospetto clinico di disturbi respiratori o disturbi del movimento in sonno.

TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON INSONNIA

La base per un buon trattamento dell'insonnia risiede in un corretto inquadramento clinico. È importante considerare che sono molti i casi di insonnia associati ad altre comorbidità per cui sono disponibili terapie specifiche che, oltre ad alleviare i sintomi della patologia di base, migliorano secondariamente l'insonnia stessa (ad esempio disturbi psichiatrici, altri disturbi del sonno, abuso di sostanze/farmaci).

La scelta del miglior trattamento deve essere individualizzata considerando la severità e l'impatto che l'insonnia ha sulla qualità di vita del paziente, la sua storia personale e medica e i potenziali rischi legati alla persistenza del disturbo, quali incremento del rischio di comorbidità psichiatriche, di abuso di farmaci e di patologie cardiovascolari.

Nei pazienti con insonnia a breve termine è indicato ricercare la presenza di un evento stressante che abbia scatenato l'insonnia e valutare se questo è stato eliminato o se si è verificato un adattamento del soggetto all'evento stesso. Nel caso in cui l'insonnia sia clinicamente rilevante, considerare l'utilizzo per un breve periodo (2-4 settimane) di farmaci ipnoinducenti.

Nel caso di un paziente con insonnia cronica l'approccio iniziale prevede un counseling educativo indirizzato al mantenimento di una corretta igiene del sonno tramite regolari orari di coricamento e risveglio, assunzione di sostanze eccitanti limitata al mattino (caffè, teina e anche nicotina), ridotta esposizione a fonti luminose la sera e limitata assunzione nei pasti serali di cibi ipercalorici ed iperproteici. Se inefficace, come trattamento di prima scelta è indicato un percorso psico-comportamentale supervisionato da personale qualificato, da seguire per un periodo di circa 4-6 settimane da solo o in associazione a terapia farmacologica. Tale terapia, conosciuta come terapia cognitivo-comportamentale (TCC), consiste di due componenti fondamentali: una componente cognitiva volta ad una ristrutturazione del concetto di sonno notturno al fine di modificare eventuali pensieri disfunzionali, e una parte comportamentale indirizzata alla correzione di abitudini scorrette anti-sonno. Approcci quali tecniche di restrizione del sonno, di controllo degli stimoli, di rilassamento (es. mindfulness), biofeedback ed infine l'ipnosi sono i più utilizzati. Le modalità di applicazione di tali tecniche possono essere molteplici: da sedute individuali o di gruppo ad approcci web- o self- mediati, anche se le linee guida internazionali sottolineano l'importanza di seguire un percorso supervisionato da un professionista (*Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017*). Diverse metanalisi hanno confermato l'ottima efficacia della TCC nel miglioramento dei sintomi e di conseguenza della qualità di vita dei pazienti insonni, ma anche dei parametri polisonnografici quali la latenza di addormentamento, il tempo totale di sonno e l'efficienza del sonno. Tale miglioramento, evidente dopo almeno 6-10 sedute di trattamento, sembra mantenersi anche a lungo termine (*Irwin MR, et al. Health Psychol. 2006*).

Riguardo le terapie farmacologiche, benché nella pratica clinica l'insonnia cronica venga trattata anche con composti off-label, i farmaci approvati rientrano esclusivamente nella categoria degli agonisti per il recettore delle benzodiazepine, ed includono sia benzodiazepine (quali triazolam, estazolam, temazepam, flurazepam) che non-benzodiazepine, le cosiddette z-drugs (zolpidem, zaleplon, zopiclone, eszopiclone). Sebbene condividano alcune fondamentali proprietà farmacodinamiche, le z-drugs si caratterizzano per una maggiore

selettività per il sottotipo α -1 del recettore GABA_A, che comporta una maggiore tollerabilità e minori effetti collaterali e di astinenza alla sospensione del farmaco. Tali farmaci ipnotici sono efficaci ed indicati per un trattamento a breve durata dell'insonnia. La somministrazione può essere quotidiana o intermittente (da 2 a 5 volte a settimana). A parità di efficacia, alcuni esperti suggeriscono con una terapia intermittente un minor rischio di eventi avversi, soprattutto di rebound alla sospensione (*Parrino L, et al. Clin Neuropharmacol. 2008*). La durata del trattamento non dovrebbe superare le 4 settimane, in considerazione del rischio di effetti collaterali e della mancanza di sufficienti evidenze riguardo il loro utilizzo a lungo termine. Solo per eszopiclone e per zolpidem a rilascio prolungato (ambidue non in commercio in Italia) sono disponibili studi di efficacia condotti fino ad un anno di terapia (*Ancoli-Israel S, et al. Sleep. 2010*). La scelta del farmaco migliore deve essere fatta in base al tipo di insonnia, in modo da sfruttare la durata dell'effetto farmacologico. Nei pazienti con difficoltà ad addormentarsi, è ragionevole l'utilizzo di un farmaco a breve emivita, quali zolpidem e triazolam. Nei casi di insonnia intermedia o di risveglio precoce, sostanze a lunga durata d'azione, come lorazepam, estazolam e zolpidem a rilascio prolungato, sono più indicati.

Cautela deve essere mantenuta nei pazienti anziani, considerato il maggior rischio di effetti collaterali quali sedazione diurna, disturbi cognitivi ed episodi notturni di vagabondaggio con rischio di caduta.

Seppur utilizzata nella pratica clinica, la melatonina e gli agonisti dei recettori della melatonina (ramelteon, tasimelteon e agomelatina) non sono raccomandati in Europa nel trattamento dell'insonnia a causa di evidenze di efficacia limitate. Per lo stesso motivo anche prodotti erboristici a base di triptofano e valeriana non hanno l'indicazione al trattamento dell'insonnia cronica (*Riemann D, et al. J Sleep Res. 2017*). Ulteriore farmaco non disponibile in Italia ma utilizzato negli Stati Uniti è il suvorexant, antagonista del recettore dell'orexina.

I farmaci più frequentemente utilizzati off-label sono gli antidepressivi, in particolar modo il trazodone. Purtroppo per questo farmaco, come per altri farmaci antidepressivi, antiepilettici ed antipsicotici ad azione sedativa, quali doxepina, mirtazapina, amitriptilina, gabapentin, quetia-

pina e barbiturici non sono disponibili studi sul trattamento dell'insonnia cronica a lungo termine. Tuttavia, in merito al trazodone, stanno emergendo sempre più dati a favore del suo utilizzo nel trattamento dell'insonnia, soprattutto di mantenimento, sia in monoterapia che in associazione ad ipnotici (*Yi XY, et al. Sleep Med. 2018*). Un trattamento combinato tra TCC e terapia farmacologica a breve termine sembra essere l'approccio migliore per l'insonnia cronica. L'utilizzo in associazione dei due trattamenti per alcune settimane, seguito da una graduale riduzione dell'ipnotico fino a sospensione, e dalla prosecuzione della sola TCC garantisce il miglior controllo a lungo termine dell'insonnia. Nei casi di miglioramento transitorio dell'insonnia, è indicata la ripetizione delle sole sedute di TCC.

LA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

La sindrome delle gambe senza riposo, anche nota come sindrome di Willis-Ekbom (RLS/WED) è un comune disturbo del movimento sonno-relato. La diagnosi è prettamente clinica e si basa sulla presenza dei seguenti 5 criteri:

- necessità di muovere le gambe, solitamente accompagnata da una spiacevole sensazione alle gambe;
- l'urgenza di muovere le gambe inizia o peggiora durante i periodi di riposo o inattività come stare seduti o distesi;
- l'urgenza di muovere le gambe è parzialmente o completamente alleviata dal movimento;
- la necessità di muovere le gambe peggiora la sera o la notte rispetto al giorno o si verifica solamente durante la sera e la notte;
- il verificarsi dei punti precedenti non è conseguenza di sintomi primariamente correlabili ad altre condizioni mediche.

Per la diagnosi è sufficiente che vengano soddisfatti tali criteri clinici, la PSG non è necessaria. Essa è riservata ai casi dubbi, in cui si va a cercare la presenza dei movimenti periodici degli arti durante il sonno (PLM, Periodic Limb Movements). I PLM sono movimenti involontari, ritmici, ripetitivi e stereotipati di dorsiflessione dell'alluce e del piede, a volte accompagnati dalla flessione della gamba e della coscia. Un singolo movimento ha una durata tra 0,5 e 10 secondi, cui corrisponde alla po-

ligrafia un aumento dell'ampiezza del voltaggio all'EMG di almeno 8 μ V rispetto ai valori basali. La presenza di almeno 4 movimenti in sequenza, con un intervallo minimo di 5 secondi e massimo di 90 secondi tra uno e l'altro, definisce la presenza di un movimento periodico (PLM). Un numero patologico di movimenti periodici (PLM Index \geq 5 PLM/ora) si riscontra in circa l'80% dei pazienti affetti da RLS/WED e rappresenta un elemento di supporto alla diagnosi.

La RLS/WED e la presenza dei PLM può sovvertire pesantemente la quantità e la qualità del sonno notturno, favorendo un ritardato addormentamento e una frammentazione del sonno, con conseguente privazione di sonno e sonnolenza diurna. La RLS/WED può avere un severo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, tra i quali si può riscontrare una più alta incidenza di sindrome ansiosa e depressione rispetto alla popolazione generale. In aggiunta, recenti studi hanno dimostrato come la RLS/WED possa associarsi ad un maggior rischio di deterioramento cognitivo e ad un aumentato rischio di eventi cardio e cerebrovascolari (*Winkelman JW, et al. Neurology. 2008*). La RLS/WED si manifesta in circa il 5-15% della popolazione caucasica, con una prevalenza più elevata nel genere femminile e con l'aumentare dell'età. La prevalenza delle forme clinicamente rilevanti (frequenza $>$ 2 volte/settimana) è di circa il 3%. La RLS/WED può manifestarsi in forma primaria (70-80% dei casi) o secondaria. Per diagnosticare la forma primaria è necessario escludere tutte le cause secondarie in grado di causare la patologia. Tra le più frequenti vi sono: anemia sideropenica, insufficienza renale cronica, diabete, polineuropatia, sclerosi multipla, malattia di Parkinson, gravidanza e farmaci in grado di indurre la RLS/WED (es. neurolettici, metoclopramide, SSRI, litio). Tale distinzione ha importanti implicazioni per il trattamento, considerato che nelle forme secondarie è spesso sufficiente trattare la causa sottostante.

Nelle forme primarie è presente una storia familiare nel 40-60% dei casi. La RLS/WED viene considerata una patologia multifattoriale nella cui suscettibilità sono implicati fattori genetici e non genetici. In una recente metanalisi comprendente diversi studi di associazione genomica, sono stati identificati 13 nuovi loci di rischio oltre ai 6 già identificati: MEIS1, BTBD9, PTPRD,

TABELLA

FARMACI UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA RLS/WED

	Approvazione FDA	Approvazione EMA	Dose iniziale; Dose terapeutica (mg/die)	Effetti collaterali
Pregabalin	No	No	50-75; 150-450	Capogiro, sonnolenza, atassia, incremento ponderale
Gabapentin	No	No	100-300; 900-2400	Capogiro, sonnolenza, cefalea, nausea
Gabapentin Enacarbil (in US)	Sì	No	300-600; 600-1200	Capogiro, sonnolenza, cefalea, nausea
Pramipexolo	Sì	Sì	0,125; 0,25-0,75	Capogiro, cefalea, nausea, insonnia, sonnolenza, ipotensione ortostatica, disturbo controllo impulsi
Ropinirolo	Sì	No	0,25; 0,25-4,0	Capogiro, cefalea, nausea, insonnia, sonnolenza, ipotensione ortostatica, disturbo controllo impulsi
Rotigotina	Sì	Sì	1; 1-3	Reazioni cutanee in sede di applicazione, capogiro, cefalea, nausea, insonnia, ipotensione ortostatica, sonnolenza, disturbo controllo impulsi
Rasagilina	No	No	1	Cefalea, nausea, dispepsia
Levodopa	No	No	100-200 (al bisogno)	Nausea, cefalea, capogiro
Ossicodone-naloxone	No	Sì	5,0/2,5 BID; 10/5,0-40/20	Stipsi, capogiro, sonnolenza, nausea
Ferro	No	No	500-1500 EV, 325 orale	Nausea, dolore addominale, discomfort epigastrico, diarrea; reazioni anafilattoidi con le formulazioni endovenose

Abbreviazioni: BID = 2 volte al giorno; EV = endovenoso

MAP2K5, SKOR1 e TOX3, con ciascuna variante genetica che incrementa di circa il 50% il rischio di RLS/WED (Schormair B, et al. *Lancet Neurol.* 2017).

La patogenesi è al momento sconosciuta. Un'alterazione della trasmissione dopaminergica, seppur diversa da quella della malattia di Parkinson, favorita dalla carenza di ferro, si ritiene possa essere il principale meccanismo che sottende la patologia, come suggerito dalla buona risposta ai farmaci dopaminergici. Vi è inoltre una crescente evidenza che nella patogenesi della RLS/WED siano coinvolti anche altri sistemi di trasmissione, tra cui gli oppioidi, l'adenosina e il sistema GABAergico.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

Il trattamento è indicato quando i sintomi interferiscono con la qualità di vita del paziente. Sintomi lievi e con andamento intermittente non richiedono un trattamento farmacologico. In tali situazioni è generalmente sufficiente un approccio di tipo non farmacologico, seguendo un'adeguata igiene del sonno ed evitando sostanze che possano esacerbare i disturbi, come la caffeina, l'alcol ed alcuni farmaci. Nel caso di RLS/WED intermittente (< 2 episodi/settimana) con sintomi non adeguatamente controllati con l'approccio non farmacologico, è indicato un trattamento al bisogno in occasione dei disturbi, che in genere viene effettuato con levodopa o dopamino agonisti.

Nelle forme croniche (≥ 2 episodi/settimana) è invece indicato un trattamento quotidiano. Il trattamento in genere comincia con l'utilizzo dei dopamino agonisti non ergolinici (pramipexolo, ropinirolo o rotigotina) o degli α2δ ligandi (pregabalin, gabapentin e negli USA gabapentin enacarbil).

Sebbene l'utilizzo dei dopamino agonisti risulti inizialmente molto efficace, con il tempo il trattamento può perdere di efficacia, mostrare problemi di tollerabilità e soprattutto andare incontro ad una complicanza chiamata *augmentation*. Si tratta di una complicanza della terapia caratterizzata da un peggioramento della sintomatologia con comparsa dei sintomi ad orari più precoci, latenza più breve, coinvolgimento di altre parti del corpo ed aumento dell'intensità dei sintomi. Per tale ragione le recenti linee guida internazionali raccomandano l'utilizzo

degli α2δ ligandi come primo farmaco nel trattamento della RLS/WED (Winkelman JW, et al. *Neurology.* 2016). Uno studio che ha comparato pramipexolo e pregabalin ha evidenziato tassi di *augmentation* nettamente più bassi per il pregabalin a fronte di un'efficacia simile o maggiore nel lungo termine (Allen RP, et al. *N Engl J Med.* 2014). Gli α2δ ligandi sono inoltre preferibili in pazienti che presentino comorbidità quali insonnia, stato ansioso, RLS/WED con associati sintomi dolorosi, storia di disturbo del controllo degli impulsi. Un trattamento iniziale con i dopamino agonisti può essere preso in considerazione se sono presenti condizioni che possono essere esacerbate dall'uso degli α2δ ligandi, tra cui: depressione severa, obesità/sindrome metabolica, rischio di cadute e decadimento cognitivo.

I farmaci devono essere utilizzati al dosaggio minimo che consente il controllo dei sintomi (Tabella). I pazienti in terapia continuativa dovrebbero effettuare regolari controlli neurologici, finalizzati a valutare la risposta terapeutica oltre che a ricercare possibili effetti collaterali e complicazioni derivanti dal trattamento, come l'*augmentation*. Il rischio di *augmentation* con i dopamino agonisti si è visto essere minore se viene usata una formulazione a rilascio prolungato. Qualora si dovesse verificare un peggioramento dei sintomi durante il trattamento, vanno in primo luogo ricercati eventuali fattori scatenanti, come uno stile di vita sedentario e assunzione di farmaci. Inoltre è indicato, così come al momento della diagnosi, il controllo dell'assetto marziale del paziente con eventuale supplementazione in caso di valori di ferritina ≤ 75 µg/L. La RLS/WED viene definita refrattaria quando non risulta responsiva alla monoterapia con α2δ ligandi o dopamino agonisti per ridotta efficacia, *augmentation* o altri effetti collaterali. Nelle forme refrattarie è possibile effettuare trattamenti combinati con α2δ ligandi e dopamino agonisti. In alternativa, anche i farmaci oppioidi possono essere presi in considerazione, sia come terapia aggiuntiva, sia come monoterapia. Un recente studio ha confermato l'efficacia dell'ossicodone-naloxone a rilascio prolungato nei pazienti non adeguatamente responsivi ai precedenti trattamenti (Trenkwalder C, et al. *Lancet Neurol.* 2013), motivo per cui ha ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il trattamento di seconda linea della RLS/WED refrattaria. ●

Insonnia e disturbi psichiatrici

Matteo Balestrieri

Professore Ordinario di Psichiatria, DAME, Università degli Studi di Udine

■ LA FISIOLOGIA DEL SONNO

Il sonno è un processo attivo caratterizzato dal ripetersi ciclico di fenomeni fisiologici diversi, organizzati in stadi secondo una sequenza temporale relativamente prestabilita. Lo stadio 1 è il sonno più leggero, caratterizzato da un'attività EEG regolare a 3-7 cicli al secondo. Questo stadio tende a occupare una porzione limitata del sonno notturno (5%) e compare in genere nella transizione tra la veglia e gli altri stadi del sonno o dopo un movimento corporeo. Dopo alcuni minuti subentra lo stadio 2, caratterizzato dalla presenza di fusi (*spindles*) e onde trifasiche lente (*complessi K*). In immediata successione inizia lo stadio 3, con la comparsa di onde delta ad alto voltaggio, che occupano dal 20% al 50% della registrazione sonnografica di questo stadio. Infine nello stadio 4 le onde delta finiscono per rappresentare più del 50% del periodo di registrazione. Gli stadi 3 e 4 occupano complessivamente circa il 15% del sonno complessivo, ma sono presenti principalmente nella prima metà della notte. Essi sono indicati come sonno ad onde lente (*Slow Wave Sleep: SWS*), a causa della presenza delle onde delta, caratteristicamente più lente rispetto alle onde alfa e theta presenti nei primi due stadi del sonno. Quando una persona si addormenta, l'EEG rileva il passaggio attraverso gli stadi 1-4 del sonno in circa 30-45 minuti. Durante questo sonno predomina l'attività parasimpatica, con una diminuzione della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna e un aumento della motilità intestinale. Dopo circa 90 minuti dall'inizio del sonno si verificano bruscamente numerose modificazioni fisiologiche: l'EEG diviene improvvisamente desincronizzato (attività rapida di basso voltaggio, simile allo stadio 1) e la temperatura corporea si innalza leggermente. Si

determina un'attivazione simpatica che porta ad un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna, una maggiore frequenza e irregolarità della respirazione e una cessazione dei movimenti gastrointestinali. Questa fase del sonno è indicata come sonno a movimenti oculari rapidi (*Rapid Eye Movements*, o sonno REM).

Vi sono una serie di parametri polisonnografici che vengono utilizzati per definire le caratteristiche del sonno. Il tempo totale di sonno (*Total Sleep Time: TST*) misura il periodo passato tra l'inizio supposto del sonno e il momento del risveglio. Può essere determinato, considerando solo il sonno notturno, come il numero di minuti che passano tra l'aver spento le luci fino al momento del risveglio. Il TST non comprende il tempo passato a letto (*Time In Bed: TIB*) in attività non correlate al sonno (ad esempio leggere, inviare messaggi, conversare con un partner, guardare la televisione) sia prima di iniziare il sonno che dopo il risveglio finale. L'efficienza del sonno (*Sleep Efficiency: SE*) definisce la differenza tra i due parametri: la SE è calcolata come rapporto tra TST e il TIB moltiplicato per 100, per ottenere una percentuale. In realtà anche il TST finisce per includere attività che non sono di sonno, poiché comprende il periodo speso per addormentarsi, definito come latenza di addormentamento (*Sleep Onset Latency: SOL*), che può essere anche prolungata e che costituisce a sua volta il parametro che meglio descrive la difficoltà di addormentamento iniziale (insonnia iniziale). Il TST include inoltre anche il tempo totale di veglia notturna (*Wake After Sleep Onset: WASO*) che descrive la difficoltà a mantenere il sonno nel corso della notte (insonnia centrale). Più difficilmente invece il TST include il tempo totale di veglia al mattino (*Early Morning Awakening: EMA*), indice di

insonnia terminale, poiché il momento del risveglio è più semplice da determinare.

Per quello che riguarda il sonno REM, uno dei parametri di misura è quello della sua latenza (*REM Latency: RL*), definita come l'intervallo di tempo tra l'inizio del sonno e l'inizio del sonno REM. La RL normale negli adulti è di solito di 50-150 minuti. Un fenomeno associato è la *REM pressure* o *REM rebound* (rimbalzo REM), che descrive il fenomeno di aumento della frequenza del sonno REM dopo un periodo di privazione del sonno. Un aumento del 20% della durata del sonno REM è stato proposto come soglia per identificare il rimbalzo REM.

È da rilevare infine che il pattern del sonno può essere rilevato con strumentazioni specifiche per la polisomnografia, anche se sono diffusi attualmente gli attigrafi, che hanno una buona attendibilità e possono essere utilizzati a domicilio e nella vita quotidiana. Vi è infine la rilevazione della percezione soggettiva del proprio sonno da parte del paziente, che può essere esaminato con questionari come la *Pittsburg Insomnia Rating Scale*. La rilevazione soggettiva soffre di una minore precisione, ma fornisce l'informazione importante della percezione personale del sentirsi riposato al mattino.

L'INSONNIA

L'insonnia può manifestarsi come difficoltà ad addormentarsi (insonnia iniziale), risvegli frequenti durante la notte (insonnia centrale), risveglio precoce al mattino (insonnia terminale) o con la coesistenza dei tre sintomi. Inoltre può presentarsi nella forma di un sonno che, nonostante una durata adeguata, risulta poco ristoratore. Nell'ICD-11 è stato creato un capitolo separato (il capitolo 7) per i disturbi del sonno-veglia, che comprende tutte le diagnosi correlate al sonno. Per l'ICD-11 tali disturbi sono caratterizzati dalla lamentela di persistente difficoltà con l'inizio, la durata, il consolidamento o la qualità del sonno, che si verificano nonostante adeguate opportunità e circostanze per il sonno, e si traduce in *qualche forma di compromissione durante il giorno*. I sintomi diurni includono generalmente affaticamento, diminuzione dell'umore o irritabilità, malessere generale e compromissione cognitiva. È da notare che per l'ICD-11 gli individui che riportano sintomi correlati al

sonno in assenza di compromissione durante il giorno non sono considerati affetti da insonnia. Questo è un punto importante ed è un marker clinico di rilievo nel momento in cui si indaga sulla presenza di un disturbo dell'insonnia. Il rilievo soggettivo del paziente sul fatto di dormire poco senza conseguenze durante il giorno porta a considerare che in realtà il fabbisogno di sonno è stato sufficientemente raggiunto.

Prima di affrontare il tema del sonno associato a disturbi psichiatrici, è necessario escludere la presenza di insonnia di origine diversa. Molte insonnie sono *situazionali*, vale a dire sono causate da eventi o situazioni esterni all'individuo, presenti nell'ambiente in cui l'individuo cerca di dormire o legati al suo periodo di vita. Altre situazioni di insonnia sono presenti nelle situazioni di viaggio, per il cambiamento dell'ambiente e del letto (*insonnia da adattamento*) o per il jet-lag, o anche a causa dell'altitudine in Paesi con montagne oltre i tremila metri (*insonnia da altitudine*). Sonno insufficiente può essere causato dalla assunzione di sostanze stimolanti o anche dall'alcool, che può essere assunto per favorire l'addormentamento ma che in realtà determina un sonno difficoltoso. Anche determinati alimenti (cipolla, aglio, ecc.) possono causare difficoltà a mantenere il sonno notturno. Infine, possono causare insonnia varie condizioni mediche, presenza di dolore o il cambiamento delle abitudini nel corso di un ricovero ospedaliero. Se l'insonnia persiste una volta scomparsa la situazione che l'ha determinata, significa che si sono innescati meccanismi diversi, come condizionamenti negativi, l'acquisizione di una scorretta igiene del sonno o sfasamenti del bioritmo.

L'INSONNIA ASSOCIATA A DISTURBI PSICHIATRICI

Molti disturbi psichiatrici presentano disturbi del sonno associati. Una recente meta-analisi ha evidenziato che in effetti la presenza di disturbi del sonno è trasversale a diversi disturbi psichiatrici (*Baglioni C, et al. Psychol Bull. 2016*). I disturbi "classici" (disturbi d'ansia, disturbi affettivi e psicosi) rappresentano più di un terzo delle condizioni associate a insonnia (*Ohayon MM, et al. Sleep Med Rev. 2012*).

TABELLA

ALTERAZIONI DEI PARAMETRI DEL SONNO NEI DISTURBI PSICHIATRICI

	TST	SE	SOL	WASO	REM	Sogg
GAD	↓	↓	↑	↑		↓
Panico	↓	↓	↑	↑	—	↓
Fobia Sociale	—	—	—	—	—	↓
PTSD	↓	↓	↑	↑		↓
DOC	↓	—	—	↑		—

Alterazioni dei parametri del sonno nei Disturbi d'Ansia, nel DOC e nel PTSD.  : alterazioni del REM.

Disturbi d'Ansia

I disturbi d'ansia sono caratterizzati da alterazione del sonno comuni, ma anche da talune differenze specifiche su alcuni parametri (*Tabella*).

Disturbo d'ansia generalizzata (GAD): Vi sono evidenze di disturbi del sonno su misure oggettive e soggettive del sonno. Sono stati rilevati una riduzione del TST, l'aumento della SOL e variazioni nell'architettura del sonno non-REM (NREM) rispetto a controlli sani. Nei disturbi d'ansia spesso in effetti il problema maggiore è quello di addormentarsi. Vi è invece una evidenza mista di differenze nell'efficienza del sonno e nel REM tra GAD e controlli sani. Gli studi sul sonno soggettivo percepito hanno riscontrato maggiori disturbi del sonno nel GAD rispetto ai controlli sani. Vi è infine evidenza di aumento dei problemi di sonno nel GAD rispetto ad altri disturbi d'ansia. Come ulteriore rilievo i disturbi soggettivi del sonno sembrano predire lo sviluppo di GAD.

Disturbo panico (PD): Studi strumentali indicano una riduzione dell'efficienza del sonno e della TST e un aumento della SOL. Vi è minore evidenza di alterazioni in altri parametri strumentali del sonno. Soggetti con PD riportano invece un aumento soggettivo del disturbo del sonno. Il PD può essere associato con attacchi parossi-

stici notturni, nei quali l'individuo si sveglia con le usuali manifestazioni del disturbo (angoscia, senso di morte imminente, tachicardia, polipnea, sudorazione).

Fobia sociale (SAD): Sebbene non sia stata trovata alcuna prova per la presenza di disturbi oggettivi del sonno nella SAD, un piccolo corpus di ricerche indica un legame tra problemi soggettivi del sonno e sintomi di ansia sociale.

Disturbo Ossessivo Compulsivo

Nel disturbo ossessivo compulsivo (DOC) vi è una evidenza costante di una riduzione del TST e un aumento della WASO (*Tabella*). La riduzione del TST è associata ad una maggiore gravità dei sintomi OC. Il sonno soggettivo non appare alterato rispetto a quello dei controlli sani, ma è associato a gravità del DOC e all'esito del trattamento. Il paziente può essere disturbato da rituali e ruminazioni sul fatto di essere privato del sonno. Non vi è evidenza chiara di alterazioni dell'architettura REM e NREM. Vi sono infine rilievi di una associazione tra DOC e fase del sonno ritardata, vale a dire che il soggetto con DOC tende ad addormentarsi più tardi nel corso della serata, spostando in generale il sonno più avanti nel corso della notte.

Disturbo Post-Traumatico da Stress

Nel disturbo post-traumatico da stress (PTSD) il sonno può essere accompagnato da incubi e pensieri disturbanti. Vi sono disturbi della SE e del mantenimento del sonno (maggiore WASO), nonché TST più breve e aumento della SOL (*Tabella*). Il confronto sul sonno oggettivo tra PTSD e controlli esposti a traumi dà risultati contrastanti. Vi sono disturbi del sonno soggettivi associati alla gravità dei sintomi, con maggior disturbo del sonno soggettivo rispetto ai soggetti comunque esposti al trauma ma che non sviluppano PTSD. Vi sono varie alterazioni dei parametri REM rispetto ai controlli sani. Infine la presenza di disturbi residui del sonno nel trattamento del PTSD è collegata alla ridotta efficacia del trattamento.

Depressione Maggiore

Il rapporto tra insonnia e depressione è complesso e non del tutto omogeneo. Nella depressione maggiore (MD) non vi sono in genere difficoltà ad iniziare il sonno, mentre sono frequenti i risvegli notturni nella seconda parte della notte (WASO) ed un risveglio precoce al mattino (EMA), accompagnato da umore depresso. I pazienti depressi hanno un sonno delta meno pronunciato (SWS). Sebbene la durata totale del sonno REM non sia ridotta, è stato osservato che i soggetti depressi entrano in sonno REM dopo latenze molto brevi (RL), dell'ordine di 5-15 minuti.

Diversi dati testimoniano inoltre come anche l'ipersonnia è frequentemente associata alla MD. I risultati di una meta-analisi indicano che una durata del sonno sia breve che lunga è significativamente associata ad un aumentato rischio di depressione negli adulti (*Zhai L, et al. Depress Anxiety. 2015*). In un sondaggio epidemiologico nazionale rappresentativo della popolazione adulta degli Stati Uniti sono stati rilevati tassi di prevalenza del 48,5% per l'insonnia, del 13,7% per l'ipersonnia e del 30,2% per la loro comorbidità (*Geoffroy PA, et al. J Affect Disord. 2018*).

Si deve segnalare in ogni caso la forte influenza determinata dai farmaci antidepressivi sul sonno, con effetti non necessariamente omogenei all'interno della classe farmacologica (*Wichniak A, et al. Curr Psychiatry Rep. 2017*). Ad esempio, tra i triciclici (TCA) amitriptilina e

nortriptilina aumentano la SE e il SWS, mentre desipramina e imipramina li diminuiscono. Con gli SSRI e SNRI vi è invece una generalizzata diminuzione della SE, ma un effetto neutro sul SWS (con l'eccezione della fluoxetina che lo diminuisce). In generale tutti questi farmaci tendono comunque a diminuire il sonno REM e ad aumentare la RL. Vi sono poi alcuni antidepressivi cui vengono riconosciute proprietà favorevoli al sonno, con aumento di SE ed SWS: tra questi vi sono l'agomelatina, la mianserina, la mirtazapina e il trazodone.

Disturbo Bipolare

Nel disturbo bipolare (BD) vi è un'importante disfunzione del ritmo circadiano (*Takaesu Y. Psychiatry Clin Neurosci. 2018*). Diversi studi hanno suggerito che l'espressione dei geni che regolano i ritmi circadiani è associata alla fisiopatologia e clinica del BD. Tra questi, ha particolare importanza il gene CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), che codifica per un fattore di trascrizione che influisce sulla persistenza e sul periodo dei ritmi circadiani. Polimorfismi di CLOCK sono associati alla ciclicità degli episodi affettivi e ad un cronotipo con fase di sonno-veglia serale ritardata. Inoltre, vi sono livelli più bassi e secrezione ritardata di melatonina.

Egual importanza ha poi l'organizzazione della vita sociale. Un concetto che viene talvolta utilizzato è lo "Zeitgeber". Uno Zeitgeber è qualsiasi segnale esterno o ambientale che modifica o sincronizza i ritmi circadiani o stagionali interni di un organismo. Il termine tedesco (letteralmente significa "sincronizzatore") fu usato per la prima volta da Jürgen Aschoff, uno dei fondatori del campo della cronobiologia. Il suo lavoro ha dimostrato l'esistenza di orologi biologici endogeni, che sincronizzano i ritmi biologici. Inoltre, egli ha scoperto che alcuni segnali esogeni, gli Zeitgeber, influenzano i tempi di questi orologi interni. Per quanto riguarda i ritmi circadiani, la luce è lo Zeitgeber più dominante. La teoria sostiene che la irregolarità dello Zeitgeber sociale (cioè la vita sregolata condotta dal paziente con BD) può contribuire alla disfunzione del ritmo circadiano e la conseguente ricaduta sintomatologica.

Sul piano clinico, i soggetti con sintomi maniacali o ipomaniacali hanno un bisogno di sonno ridotto e possono sentirsi riposati dopo sole 2-4 ore di sonno notturno

(TST ridotto). Talvolta però presentano anche difficoltà di addormentamento (elevata SOL). In generale essi mostrano comunemente una fase di sonno-veglia ritardata, anche in periodo eutimico. Ciò significa che tendono ad addormentarsi più tardi, con un cronotipo di tipo serale (tipologia cosiddetta “da gufo”), il che rappresenta un possibile marcatore di tratto di BD.

Schizofrenia

Nella schizofrenia il pattern del sonno può essere influenzato da innumerevoli fattori, legati sia alle caratteristiche dei sintomi, sia alla fase di malattia che infine all'influenza dei farmaci (*Chan MS, et al. Sleep Med Rev. 2017*). I pazienti naïve ai farmaci, quindi presumibilmente all'inizio della malattia, hanno per esempio alterazioni nella continuità del sonno, ma non nella architettura. Al contrario i pazienti in terapia hanno una riduzione del TST, una diminuita SE e una prolungata SOL, che non migliorano con i farmaci antipsicotici, suggerendo un sottostante disturbo del ritmo circadiano. È possibile d'altronde che l'insonnia sia causata dagli effetti indesiderati dei farmaci (p.e. acatisia da antipsicotici). Nella schizofrenia vi è inoltre più sonno di fase 2 e una riduzione del sonno SWS, che progredisce man mano che la malattia avanza ed è associato a sintomi negativi e cognitivi. La latenza del REM è ridotta nei pazienti con meno di tre anni di malattia, ed anche il sonno REM tende a diminuire.

RAPPORTO TEMPORALE TRA INSONNIA E DISTURBI PSICHIATRICI

Il problema dell'influenza del ciclo sonno-veglia sulla genesi e sulla prognosi dei disturbi mentali è di notevole rilievo e si presta a molteplici considerazioni, in particolare in relazione alla direzione che può assumere la causalità degli eventi. In sintesi, la domanda è se i disturbi del ciclo del sonno veglia siano causa dei disturbi mentali, conseguenti ad essi o invece solo associati alla psicopatologia.

Arousal e psicopatologia

Il ritmo sonno-veglia è intrinsecamente caratterizzato da una ciclicità che come abbiamo visto può essere

associata a diversi disturbi psichiatrici. Più difficile da dimostrare è però se la ciclicità dell'arousal abbia un effetto causale sulla psicopatologia. Esiste a questo proposito un “Modello della regolazione dell'arousal dei Disturbi Affettivi”, che postula la primogenitura della disregolazione del ciclo sonno-veglia nella determinazione degli stati affettivi e di altri disturbi psichiatrici. Il modello attribuisce un ruolo importante nella genesi di questi disturbi alla disregolazione dell'arousal cerebrale rilevato in alcune condizioni sperimentali, in particolare analizzando il tracciato EEG e altri tracciati elettrofisiologici durante condizioni di riposo a occhi chiusi della durata di 15-20 minuti. Anche se in genere in queste condizioni si assiste ad un progressivo declino della vigilanza, è stato rilevato che alcuni soggetti mostrano un rapido calo dell'arousal nel giro di pochi secondi (eccitazione instabile), mentre altri rimangono costantemente nelle fasi di alta vigilanza (eccitazione iperstabile) (*Sander C, et al. Neuropsychobiology. 2015*).

I rilievi effettuati hanno scoperto che sono i pazienti depressi (nonché i pazienti con DOC) ad avere una regolazione iperstabile dell'eccitazione, mentre i soggetti con mania (nonché con ADHD) sono caratterizzati da un rapido declino della vigilanza. L'evitamento e il ritiro nel corso della depressione sarebbero perciò un tentativo di autoregolazione volto a contrastare un'eccitazione tonicamente alta (iperstabile), mentre la ricerca di sensazioni e l'iperattività nella mania possono essere spiegati come tentativi di autoregolazione volti a contrastare un'eccitazione instabile.

Queste ricerche sono interessanti, ma in realtà l'interpretazione proposta fornisce una spiegazione univoca ai risultati. Si deve innanzitutto rilevare che le condizioni esaminate sono sperimentali e non corrispondono alle condizioni normali di vita. In secondo luogo i tracciati esaminati si riferiscono ad un'osservazione breve che corrisponde allo *sleep onset*, mentre nulla ci dicono sulla sequenza successiva del sonno. In queste condizioni si potrebbe ipotizzare che lo stato di ipoattivazione diurna presente nella depressione non stimoli un addormentamento immediato, mantenendo perciò un arousal iperstabile nei pochi minuti di osservazione. Al contrario, lo stato di grande dispendio di energia presente durante il giorno nella mania potrebbe provocare una rapida ca-

duta nel sonno, determinando così un pattern instabile. Solo ulteriori studi di monitoraggio dell'intera durata del sonno notturno potranno dirci quale delle ipotesi sia in effetti la più corretta.

Sequenza di comparsa

Una recente meta-analisi ha rilevato che l'insonnia è un fattore predittivo di insorgenza di depressione maggiore in 10 studi, di disturbi d'ansia in sei studi, di abuso di alcool in due studi e di psicosi in uno studio (*Hertenstein E, et al. Sleep Med Rev. 2019*). Nell'analisi su tutti i disturbi mentali, l'analisi ha rilevato un odds ratio di 2,60, indicando che l'insonnia primaria è un fattore predittivo significativo per l'insorgenza successiva della psicopatologia. Una diversa revisione focalizzata sui disturbi bipolari ha calcolato invece che la presenza di riduzione del sonno può essere presente prima dell'inizio del BD in un range variabile tra il 24% e il 44% negli studi retrospettivi, e fino al 50% in uno studio prospettico. Sebbene meno frequente dell'insonnia, l'ipersonnia sembra più specifica di una depressione bipolare e può precedere l'inizio della malattia di 6-7 mesi (*Pancheri C, et al. Eur Psychiatry. 2019*).

L'insieme di questi dati mette in rilievo che l'insorgenza di insonnia, o comunque di alterazioni del ciclo sonno-veglia, non deve essere banalizzato con un atteggiamento di terapia sintomatica volta a migliorare il pattern del sonno, ma deve essere indagata nei suoi risvolti di sofferenza mentale e di storia psicopatologica personale e familiare. L'insonnia deve perciò essere considerata un potenziale sintomo sentinella di una patologia grave che è necessario prevenire con terapie iniziate da subito per essere poi sostenute per un periodo adeguato.

Sintomi residuali e recidiva psicopatologica

È noto che la presenza di sintomi residuali dopo un trattamento antidepressivo costituisce un campanello di allarme per il rischio di ricomparsa in breve tempo di una sintomatologia depressiva. Le linee-guida raccomandano a questo proposito la continuazione della terapia fino alla completa remissione dei sintomi.

Tra i sintomi residuali più frequenti l'insonnia gioca un ruolo di primo piano. Un report del famoso studio statunitense STAR*D sul trattamento sequenziale con an-

tidepressivi ha rilevato che la maggior parte di coloro che hanno risposto alla terapia senza ottenere una remissione completa avevano 6-7 sintomi depressivi residui (*McClintock SM, et al. J Clin Psychopharmacol. 2011*). I singoli sintomi più comuni erano l'insonnia centrale (79,0%), l'umore deflesso (70,8%) e la riduzione della concentrazione (69,6%). In un altro studio su più di 600 pazienti, dopo 3 mesi di trattamento con antidepressivi l'insonnia era presente nel 63% dei casi di sintomatologia residua (*Romera I, et al. BMC Psychiatry. 2013*). Specificamente, i fattori associati al normale funzionamento erano l'assenza di sintomi core dell'umore (odds ratio di 8,7), l'assenza di sintomi di insonnia (odds ratio di 1,8), la lunghezza dell'episodio depressivo (4-24 settimane vs. ≥ 24 settimane: odds ratio di 2,0) e un migliore funzionamento all'inizio del trattamento (odds ratio di 1,0).

Questi risultati ci fanno porre particolare attenzione al perdurare dell'insonnia come segnale di una incompleta remissione nel corso di un trattamento antidepressivo, stimolandoci a valutare l'opportunità di uno specifico trattamento dei disturbi del sonno per raggiungere il pieno funzionamento del soggetto trattato.

CONCLUSIONI

I disturbi psichiatrici si associano spesso a problemi di insonnia. In estrema sintesi, nei disturbi d'ansia e nel DOC si assiste ad una riduzione e una irregolarità del sonno, mentre nei disturbi dell'umore vi è sia insonnia che ipersonnia, con una forte influenza determinata dalla ciclicità circadiana. Il quadro offerto dalla schizofrenia è meno chiaro, modulato com'è dall'utilizzo dei farmaci e dalla durata di malattia. Sul piano clinico il messaggio è che il rilievo di disturbi del sonno è importante per molti motivi, e in particolare: la prevenzione del disturbo psichiatrico, l'attenzione ai rischi di ricaduta di malattia, la possibilità di riorganizzare i ritmi circadiani, l'evitamento del peggioramento iatrogeno del sonno con farmaci inadeguati, e infine il trattamento corretto del tipo di insonnia presentata. Per questi motivi lo psichiatra non può ignorare le conoscenze sulla fisiopatologia del sonno e il suo impatto sui disturbi mentali. È tempo di rimettere alle competenze dello psichiatra la cura di questa parte importante della vita dei pazienti. ●

Il Sonno nell'anziano

Angelo Bianchetti^{1, 2}, Chiara Ruffolo³, Laura Vernuccio³, Fabio Guerini^{1, 2}, Mario Barbagallo³

1. Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Istituto Clinico S. Anna, Brescia | 2. Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia e Associazione Italiana di Psicogeriatrica | 3. Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Palermo

INTRODUZIONE

Il sonno è un processo fisiologico vitale per ogni individuo, la cui regolarità consente una clearance biologica, fisica e psicologica utile ad un normale svolgimento della vita quotidiana. Notevoli sono i cambiamenti sia qualitativi che quantitativi che si verificano durante l'invecchiamento, pertanto, oggi, epoca di prevenzione e cura, più che di guarigione, la ricerca scientifica pone particolare interesse sullo studio di tali variazioni, al fine di migliorare la qualità di vita di ogni individuo.

L'invecchiamento fisiologico prevede modifiche di ogni organo e sistema senza sconfinare obbligatoriamente in quadri patologici che spesso, però, possono delinearsi per una difficoltà di adattamento del soggetto ai suoi naturali cambiamenti. Con l'età si assiste ad una modificazione dell'architettura del sonno con una conseguente riduzione delle ore effettive, diversa distribuzione delle fasi REM e NREM e la conseguente suscettibilità a risvegli frequenti. Infatti, nonostante il disturbo del sonno sia comune a tutte le età, la ricerca suggerisce che gli adulti più anziani siano particolarmente vulnerabili. Un ampio studio su oltre 9.000 soggetti di età superiore ai 65 anni ha rilevato che il 42% dei partecipanti abbia difficoltà ad avviare e mantenere il sonno; la valutazione in follow-up 3 anni più tardi ha evidenziato che il 15% dei soggetti, che non avevano segnalato difficoltà di sonno al basale, successivamente abbiano sviluppato disturbi del sonno con un tasso di incidenza annuale di circa il 5% (Foley DJ, et al. *Sleep*. 1995). Anche se i cambiamenti nell'architettura del sonno sono fisiologici con l'invecchiamento, l'età stessa non può considerarsi l'unica

causa dei disturbi del sonno, piuttosto è la capacità di dormire che diminuisce con l'età, spesso come risultato di altri fattori correlati all'invecchiamento.

MODIFICAZIONI DELLE CARATTERISTICHE DEL SONNO CON L'ETÀ

Il sonno è caratterizzato da una ridotta attività motoria e risposta alla stimolazione, postura stereotipata e facile reversibilità e può essere definito con segnali elettrofisiologici registrabili attraverso l'utilizzo dell'elettroencefalogramma (EEG), dell'elettromiogramma e dell'elettro-oculogramma. La moderna definizione e classificazione del sonno è stata suggerita inizialmente da Nathaniel Kleitman nel 1939, ma è stata descritta in dettaglio nel manuale di Rechtschaffen e Kales nel 1968. Il sonno umano normale era classicamente suddiviso in sonno a movimento rapido degli occhi (REM) e sonno non-REM (NREM) a sua volta ripartito in quattro fasi: S1, S2, S3 e S4. Tuttavia, l'American Academy of Sleep Medicine ha leggermente modificato le regole di messa in scena e le terminologie nel 2007: S3 e S4 sono stati raggruppati insieme come N3, e S1 e S2 sono stati rinominati N1 e N2 (Iber C, et al. *American Academy of Sleep Medicine*. 2007). In giovani adulti sani il sonno inizia con un periodo di fase NREM (sonno a onde lente) seguita da una fase REM; questa alternanza tra fasi si verifica circa quattro o cinque volte durante il normale sonno notturno. Mentre il sonno NREM progredisce verso stadi più profondi, l'EEG mostra un aumento della tensione e una frequenza decrescente. Anche se l'attività muscolare si riduce progressivamente, il dormiente

effettua regolazioni posturali ogni 20 minuti circa. Durante il sonno NREM, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna diminuiscono, ma la motilità gastrointestinale e l'attività parasimpatica aumentano; durante il sonno REM, invece, vi è una profonda perdita del tono muscolare a cui si contrappongono rapidi movimenti oculari e l'EEG si desincronizza.

La quantità e la qualità del sonno cambiano profondamente nel corso della vita. Il ritmo circadiano sonno-veglia con periodicità nei processi fisiologici, biochimici e psicologici è modulato dal nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo e dalla ghiandola pineale, aree cerebrali che impostano la ciclicità dell'orologio corporeo a circa 25 ore. Tuttavia, con gli indizi ambientali, come l'esposizione alla luce e il programma di attività, il ritmo sonno-veglia viene trascinato a un ciclo giorno/notte di 24 ore.

Se nei neonati la durata totale del sonno in un giorno può essere di 14-16 ore con una maggiore rappresentazione della fase REM, nei giovani adulti le ore di sonno si riducono a 7,0-8,5; in età avanzata, il sonno notturno dura meno di 6,0-7,5 ore ed è spesso frammentato, caratterizzandosi per una eccitazione ripetuta, riduzione nelle fasi di sonno più profonde, nonché inizio precoce del sonno e risveglio precoce. Pertanto, sono l'architettura e la profondità del sonno che cambiano con l'invecchiamento: le persone anziane trascorrono più tempo nelle fasi leggere del sonno (N1 e N2), a scapito di quello più profondo (N3), con un conseguente aumento dei risvegli notturni. Ricerche che confrontano il sonno negli adulti più anziani con i più giovani confermano questa teoria: una meta-analisi del 2004 che ha valutato circa 65 studi coinvolgenti 3.577 partecipanti di età compresa tra i 5 e i 102 anni, ha suggerito come con l'aumentare dell'età, il tempo trascorso in fasi più leggere del sonno sia aumentato e che, al contempo, vi sia una diminuzione della fase REM e del sonno ad onde lente (*Ohayon MM, et al. Sleep. 2004*). Tali risultati hanno, inoltre, mostrato che i cambiamenti intrinseci del sonno legati all'età siano in realtà già rilevabili nei partecipanti giovani e di mezza età, stimando che la percentuale di sonno a onde lente diminuisca linearmente ad un tasso di circa il 2% per decennio fino a 60 anni per poi stabilizzarsi intorno ai 90 anni.

Le persone anziane mostrano comunemente "la sindrome della fase avanzata del sonno", in quanto tendono ad

addormentarsi e a svegliarsi prima dei giovani adulti. Per comprendere meglio tale fenomeno, è necessario ricordare che i tempi dei cicli sonno-veglia sono normalmente coordinati da due sistemi di regolazione interagenti: la guida omeostatica sonno-veglia e l'orologio circadiano interno. L'interazione di questi due sistemi mantiene i giovani adulti vigili durante il giorno e consente loro di dormire senza interruzioni durante la notte. Con l'età, tuttavia, l'orologio interno diventa meno efficiente e questo si traduce in un addormentamento e risveglio precoci nonché in un sonno interrotto (*Tranah GJ, et al. Principles and Practice of Sleep Medicine, 6th edn. 2017*). L'invecchiamento, infatti, riduce l'ampiezza dell'oscillazione circadiana in tutti i parametri fisiologici, compreso il livello di melatonina con una marcata riduzione della sua secrezione nelle ore notturne. Pertanto, il declino nell'efficienza dell'orologio centrale, cioè il nucleo soprachiasmatico nell'ipotalamo, è l'elemento chiave responsabile di questa compromissione legata all'età. È plausibile di conseguenza, che l'invecchiamento associato alla desincronia circadiana sia responsabile di squilibri metabolici, disturbi neurodegenerativi centrali e disturbi del sonno.

Anche le variazioni elettroencefalografiche rilevabili in età avanzata possono spiegare alcuni disturbi del sonno: l'aumento della potenza delle onde beta (indicatore di eccitazione corticale), contrapposto alla concomitante diminuzione della potenza delle delta, si associa a difficoltà nell'addormentamento nell'anziano. A tutto ciò si somma l'atrofia cerebrale età correlata e il diradamento corticale che possono ulteriormente contribuire ai cambiamenti del sonno (*Dubé J, et al. J Neurosci. 2015*).

L'invecchiamento in generale è un processo complesso in cui sono implicate variazioni molecolari, cellulari e genetiche. I telomeri sono le regioni cromosomiche particolarmente sensibili al deterioramento legato all'età: l'insonnia negli adulti più anziani (di età compresa tra i 70 e gli 88 anni) si associa a telomeri di lunghezza inferiore nelle cellule mononucleari del sangue periferico. Allo stesso modo, i disturbi del sonno possono essi stessi aumentare l'invecchiamento cellulare negli ultimi anni di vita.

Le cause dei disturbi del sonno nell'anziano sono molteplici e i diversi fattori implicati come i cambiamenti nell'architettura del sonno, del ritmo circadiano, ma anche patologie sottostanti e l'uso concomitante di far-

TABELLA

PRINCIPALI CAUSE DI DISTURBI CRONICI DEL SONNO NEL SOGGETTO ANZIANO

Disturbi primari del sonno

- sindrome delle apnee ostruttive del sonno
- sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti
- disturbi comportamentali del sonno REM (REM Behavior Disorders, RBD)
- disordini del ritmo circadiano sonno-veglia

Malattie acute e croniche

- dolore
- malattie cardiovascolari, polmonari, metaboliche, gastrointestinali, urinarie
- malattie psichiatriche (depressione, ansia, delirium, alcolismo)
- malattie neurologiche (malattia di Alzheimer, malattia a corpi di Lewy, malattia di Parkinson, malattie cerebrovascolari)

Abitudini e situazioni stressanti di tipo psicologico o fisico

- "sonnellino" diurno
- andare a letto troppo presto
- utilizzare il letto per leggere o guardare la TV
- scarsità di esercizio fisico durante la giornata
- solitudine
- lutto
- ospedalizzazione o istituzionalizzazione

Cause ambientali

- luminosità o rumorosità eccessiva degli ambienti
- umidità o temperatura eccessiva
- letto poco confortevole
- scarsa esposizione alla luce durante la giornata

Farmaci o sostanze

maci, contribuiscono allo sviluppo, nonché al peggioramento di tali disturbi in età avanzata (nella tabella sono rappresentati i principali disturbi del sonno nel soggetto anziano). Considerando l'impatto che la compromissione dell'omeostasi del sonno può avere sulla salute, è importante prestare particolare attenzione alla qualità del sonno dell'anziano.

L'INSONNIA NELLA PERSONA ANZIANA

L'insonnia è una condizione patologica molto comune negli anziani e secondo la classificazione internazionale dei disturbi del sonno (3^a edizione) dell'American Academy of Sleep Medicine, viene definita come "una persistente compromissione nell'inizio, nella durata, nel consolidamento o della qualità del sonno che si verifica nonostante adeguate opportunità e circostanze, e si traduce in una qualche forma di disturbi durante il giorno" (*ICSD 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. 2014*). Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5^a edizione, l'insonnia viene, invece, considerata come "l'insoddisfazione nella quantità o nella qualità del sonno, associata a disturbi nella fase iniziale o di mantenimento del sonno stesso, nonché nel risveglio mattutino, che causa disagio o menomazione clinicamente significativa per almeno 3 notti alla settimana per 3 mesi; ciò si verifica nonostante adeguate opportunità di sonno, e non è spiegabile con un altro disturbo o abuso di sostanze. È importante notare la maggiore enfasi data all'insoddisfazione percepita per la compromissione quantitativa o qualitativa del sonno nella seconda definizione. L'insonnia può essere causata da una condizione medica di base o da un effetto collaterale dei farmaci (insonnia secondaria). In assenza di un fattore causale, si può parlare di insonnia primaria. Si stima che l'insonnia colpisca quasi la metà di tutte le persone di età superiore ai 65 anni. Inoltre, le differenze di genere nella popolazione anziana non possono essere ignorate in quanto è generalmente più frequente nelle donne; infatti, i cambiamenti del sonno osservati nel sesso femminile possono essere in parte correlati a variazioni nel profilo postmenopausale degli ormoni sessuali: la carenza di estrogeni, in particolare, contribuisce alle difficoltà di sonno che le donne spesso iniziano a sperimentare nel periodo perimenopausale, e via via sempre più con l'avanzare dell'età.

I frequenti risvegli sono particolarmente comuni tra le persone anziane e possono essere correlati all'elevata incidenza di condizioni mediche concomitanti. Tra le cause più comuni di insonnia secondaria vi sono i disturbi muscoloscheletrici, nicturia causata da ipertrofia prostatica benigna negli uomini e instabilità vescicale con ridotta resistenza uretrale nelle donne, malattie cardiache

congestizie e malattie polmonari croniche ostruttive. Anche i disturbi depressivi e d'ansia, comuni tra le persone di età superiore ai 65 anni, contribuiscono frequentemente all'insonnia. Fra i fattori di rischio di depressione nelle persone anziane rientrano la perdita del coniuge, la pensione, l'isolamento sociale, nonché numerose comorbilità che spesso affliggono questi soggetti. I disturbi del sonno sono, inoltre comuni nei soggetti con demenza o con morbo di Parkinson.

L'uso di farmaci aumenta con l'età: le persone anziane e soprattutto coloro che risiedono in comunità, si sottopongono comunemente a politerapie, ricevendo a volte prescrizioni mediche inappropriate. Ciò aumenta, pertanto, la possibilità di insonnia legata all'uso dei farmaci. Un'attenta anamnesi farmacologica è quindi imperativa per avere una visione globale del disturbo del sonno.

L'INSONNIA "PARADOSSA"

Non sempre vi è una corrispondenza fra le misure oggettive del sonno e ciò che viene percepito soggettivamente, come nel caso della cosiddetta insonnia paradossale. Molti soggetti insonni sovrastimano il tempo di addormentamento e sottostimano la durata totale del loro sonno. Se, infatti, la percezione di aver dormito necessita di almeno 2-4 minuti di sonno effettivo nel soggetto sano, nell'insonne deve allungarsi a 15 minuti. Di conseguenza, se vi sono più risvegli consecutivi separati da brevi episodi di sonno, l'individuo avrà la sensazione di essere rimasto sveglio per l'intero periodo. Inoltre, nei casi di insonnia psicofisiologica può verificarsi un'erronea percezione del sonno che precede il risveglio anche in funzione dello stadio in cui si trova il soggetto al momento del risveglio stesso; uno studio ha mostrato, attraverso registrazioni polisonnografiche, che gli insonni sono meno capaci di discriminare il sonno dalla veglia rispetto ai normo-dormienti: questi soggetti, allorché svegliati dallo sperimentatore, esprimevano la convinzione di essere già svegli, specialmente se il risveglio era provocato nella fase N2 del sonno NREM (Mercer JD, et al. *Sleep*. 2002). Pertanto, la percezione, da parte dell'insonne, di un sonno di durata inferiore rispetto al reale è sostanzialmente la conseguenza di un erroneo riconoscimento del sonno precedente i risvegli, che viene,

invece, mispercepito come tempo trascorso in veglia. La mispercezione del sonno, percezione di un sonno più breve e di risvegli notturni più prolungati di quanto non siano in realtà, può, pertanto, contribuire ad un giudizio di cattiva qualità e probabilmente anche alla valutazione del proprio sonno come "poco ristoratore", spesso riscontrata negli insonni. Oltre all'incapacità di identificare correttamente il proprio sonno come tale, alla base della sovrastima del tempo di addormentamento e della sottostima del tempo totale di riposo riscontrata negli insonni, possono esservi anche altri fattori come variabili psicologiche e cognitive, il tono dell'umore, la memoria e fattori legati ad aspetti fisiologici del sonno. Dati recenti indicano che l'iperattivazione cognitiva potrebbe indurre una distorsione nella stima del tempo; a sua volta, l'iperattivazione sarebbe indotta dalla preoccupazione di non riuscire a dormire, dall'eccessiva attività della mente, da un possibile stato d'animo negativo o dalle proprie disfunzioni diurne, nonché dall'attenzione selettiva verso stimoli specifici, quale ad esempio l'orario indicato dalla sveglia (Hiller RM, et al. *Sleep Med Rev*. 2015). Recentemente, nel tentativo di integrare i diversi fattori ipotizzati per spiegare la mispercezione dell'insonne, è stato proposto un modello che tiene conto di fattori contestuali (ad esempio l'oscurità in cui si trova il dormiente e il continuo controllo dell'orologio a letto), che costituiscono un "terreno fertile" per i fenomeni di mispercezione, a cui si aggiungono fattori psicofisiologici, legati ad un'iperattivazione cognitiva e fisiologica indotta e, allo stesso tempo, esacerbata da pensieri, e preoccupazioni che accompagnano le fasi che precedono l'addormentamento. L'attesa del sonno è, infatti, la condizione intorno alla quale si costruisce progressivamente il disturbo di insonnia; i processi cognitivi che riempiono questo intervallo, così come i pensieri negativi che ne derivano, costituiscono alcuni dei fattori più importanti alla base di quel meccanismo psicologico che contribuisce a mantenere il disturbo.

IL SONNO E LE PATOLOGIE PSICOGERIATRICHE

Sonno, depressione e ansia

La buona qualità del sonno è considerata un modello per il mantenimento della salute mentale. È ben documen-

tato che ansia e depressione siano comuni nella popolazione anziana. La depressione nei soggetti anziani può comportare importanti risvolti funzionali quali la compromissione delle funzioni esecutive, malattie, disabilità, aumento della mortalità e maggiore utilizzo dei servizi sanitari (*de Almondes KM, et al. Front Psychol. 2016*). I cambiamenti accelerati legati all'età nell'architettura del sonno possono essere collegati all'umore depresso negli adulti più anziani e al contempo, un riposo di breve e lunga durata si associa ad un aumento del rischio di depressione negli adulti.

I disturbi del sonno sono in genere considerati secondari alla condizione depressiva ed alla comorbilità associata, ma alcuni studi indicano che i disturbi del sonno non solo possano precedere l'insorgenza della depressione, ma siano anche associati ad un aumento del rischio di depressione a livello trasversale e longitudinale.

Sonno e demenze

La demenza è una delle principali problematiche degli anziani. Una recente meta-analisi e una revisione dettagliata hanno indicato come i disturbi del sonno possano contribuire a prevedere il rischio di demenza incidente; infatti, rappresentano un fattore di rischio sia per demenze degenerative come il morbo di Alzheimer (AD) che per demenze di origine vascolare. Al contrario, l'insonnia aumenta il rischio di malattia di Alzheimer, ma non di demenza vascolare o altre cause di demenza.

I disturbi del sonno sono comuni nei pazienti con AD con una percentuale che può oscillare tra il 25 e il 40%, rappresentando, pertanto, una seria preoccupazione dal momento che influenzano ulteriormente e negativamente i sintomi comportamentali e psicologici della demenza. Recenti ricerche multicentriche e trasversali hanno indicato che i disturbi del sonno siano sintomi precoci chiave nella AD associandosi a fattori comportamentali e psicologici. Infatti, i pazienti con disturbi del sonno presentavano sintomi comportamentali e psicologici di demenza significativamente più spiccati rispetto a quelli normo-dormienti; vi era, inoltre, una maggiore prevalenza di ansia, euforia, disinibizione e comportamento motorio aberrante. Un altro studio, infine, ha mostrato come i disturbi del sonno durante la mezza età si associno allo sviluppo di demenza in età avanzata (*Luojus MK,*

et al. J Epidemiol Community Health. 2017). Questi soggetti presentano spesso ripetuti risvegli notturni e difficoltà nell'addormentarsi, condizioni queste che, con la progressione della demenza, diventano sempre più gravi associandosi a un progressivo incremento della sonnolenza diurna. Questi pazienti possono, inoltre, mostrare un comportamento agitato ricorrente, noto come "sundown syndrome" (o sindrome del tramonto), durante la quale risultano più confusi, disorientati, sospettosi e inquieti, potendo sviluppare aggressività e un'inclinazione al vagare. Anche se tali episodi possono verificarsi in qualsiasi ora del giorno, tendono ad essere più frequenti nel tardo pomeriggio o in serata.

I disturbi del sonno assumono caratteristiche peculiari ed aiutano la formulazione della diagnosi in alcune forme di demenza come la malattia a corpi di Lewy nella quale, oltre alle forme usuali di insonnia, possono presentarsi i disturbi di comportamento della fase del sonno REM ("Sleep Behaviour Disorder RBD") che si manifestano con sogni vividi e incubi che vengono "agiti" fisicamente. In quest'ultimo caso, la persona si muove, gesticola o parla mentre dorme. Al suo risveglio la persona può avere difficoltà a distinguere il sogno dalla realtà. Questo tipo di disturbi possono essere i primi segnali di una demenza a corpi di Lewy (*Chan PC, et al. Behav Neurol. 2018*).

I disturbi del sonno sono comuni anche nei soggetti affetti da morbo di Parkinson, che possono sperimentare frequenti risvegli con difficoltà a riaddormentarsi, sogni vividi, incubi nonché possono soffrire della sindrome delle gambe senza riposo o dei disturbi del sonno REM già descritti (RDB) (*Brotini S, et al. Sleep Med. 2004*).

SONNO, SINDROMI GERIATRICHE E COMORBILITÀ

Sonno e sindromi geriatriche comuni

La relazione fra le comuni sindromi geriatriche e i disturbi del sonno è complessa e la relazione bimodale: vi sono sindromi comuni nei soggetti anziani che pur avendo cause diverse tendono a compromettere la qualità del sonno e le alterazioni (fisiologiche o patologiche) del sonno possono causare o peggiorare le sindromi geriatriche.

Le cadute, ad esempio, rappresentano un'importante sindrome geriatrica in cui un sonno disturbato può svolgere un ruolo causale. Particolare importanza nel determinare il rischio di caduta nei soggetti con disturbi del sonno è il contemporaneo uso di ipnoinducenti e neurolettici. Sebbene non tutti i lavori siano concordi sembra attualmente prevalere l'ipotesi che l'insonnia e l'uso di ipnoinducenti siano fattori indipendenti del rischio di caduta nel soggetto anziano. Siamo in presenza di un circolo vizioso per cui l'insonnia aumenta il rischio di caduta ed i farmaci per la cura di questo disturbo aumentano ulteriormente il rischio di caduta. La presenza di sindrome delle apnee ostruttive contribuisce ad aumentare il rischio di cadute ricorrenti nel soggetto anziano (*Stone KL, et al. J Am Geriatr Soc. 2014*).

I disturbi urinari come incontinenza e nicturia, frequenti nei soggetti anziani, si correlano ai disturbi del sonno. La nicturia è una frequente causa di alterazione del sonno negli anziani. In studi condotti per indagare sulle specifiche ragioni dei risvegli notturni è stato osservato che la nicturia era il motivo più comune della incapacità di mantenere il sonno.

L'incontinenza è un'altra condizione frequente nelle persone anziane che può determinare comparsa di insonnia. Recenti osservazioni indicano inoltre come i disturbi urinari (tra cui l'incontinenza) possono essere conseguenza dell'insonnia (*Ge TJ, et al. Urology. 2017*). L'incontinenza, inoltre, può essere aggravata dalla presenza di sindrome delle apnee ostruttive.

Recenti studi hanno riportato una associazione tra disturbi del sonno e rischio di fragilità, una sindrome geriatrica di grande importanza caratterizzata da un aumentato rischio di disabilità e mortalità. È stata osservata una maggiore prevalenza di fragilità tra gli anziani con scarsa qualità del sonno auto-riferita, eccessiva sonnolenza diurna, scarsa efficienza del sonno, latenza prolungata del sonno e disturbi respiratori del sonno (*Ensrud KE, et al. Sleep Med. 2012*).

Recenti lavori sembrano indicare una relazione fra disturbi del sonno e sarcopenia, la perdita di forza e massa muscolare correlata all'età. La sarcopenia, infatti, risulta più prevalente nei soggetti anziani con minore durata del sonno confrontati con coloro che hanno una durata normale (*Hu X, et al. Medicine (Baltimore). 2017*).

Si tratta di osservazioni interessanti perché la sarcopenia è direttamente correlata al rischio di fragilità ed aumenta il rischio di cadute. Se queste osservazioni saranno confermate si potrà sviluppare un modello coerente che correla i disturbi del sonno, le principali sindromi geriatriche (sarcopenia, fragilità, cadute) con importanti ricadute in termini di prevenzione della disabilità.

Sonno e dolore

Il dolore cronico è una condizione debilitante comune tra la popolazione anziana. Uno studio nazionale di Medicare Beneficiaries negli Stati Uniti ha dimostrato come il dolore cronico affligga metà degli anziani e come questo aumenti in modo significativo con il peggioramento del carico di malattia (*Patel KV, et al. Pain. 2013*). Ciò porta a un disagio emotivo, riducendo così la qualità del sonno, che, a sua volta, può ridurre le soglie del dolore e aumentare la sensazione di fatica. Inoltre, i sintomi di depressione, fatica e insonnia sono più gravi nei soggetti con dolore moderato-severo rispetto a soggetti che hanno riferito meno dolore.

Sonno e patologie cardiovascolari

Dormire meno di 4-5 ore o più di 10 ore a notte si associa ad un aumento della mortalità. Un recente rapporto su una popolazione cinese di mezza età ha riscontrato un aumento della malattia coronarica in coloro che dormono meno di 6 ore a notte (*Wang C, et al. Chronobiol Int. 2017*). Un'altra ricerca effettuata su una popolazione giapponese, ha rilevato come la maggiore durata del sonno tra gli anziani con compromissione qualitativa del sonno, si associ ad un rilevante rischio di mortalità legato alle malattie cardiovascolari. Secondo questo rapporto, infine, le malattie cardiovascolari tendono ad essere meno diffuse tra i soggetti che dormono 7-8 ore a notte (*Suzuki E, et al. Prev Med. 2009*).

Sonno e disturbi del movimento degli arti

Tra i disturbi tipici del sonno dell'anziano vi sono anche la sindrome delle gambe senza riposo e i movimenti periodici degli arti (nell'80% dei casi questi due fenomeni coesistono). Sono entrambi caratterizzate da movimenti anormali e talvolta sensazioni fastidiose agli arti inferiori o, più raramente, superiori, che possono interferire

con il sonno. La prima è caratterizzata dall'urgenza di muovere le gambe, viene evocata dalla posizione distesa o anche seduta, alleviata dal movimento, prevale di notte e coesiste con una sensazione sgradevole e mal definita a carico delle gambe. Il disturbo da movimenti periodici degli arti è caratterizzato da ripetute (abituamente ogni 20-40 secondi) contrazioni o spasmi degli arti inferiori o superiori durante il sonno. I pazienti solitamente si lamentano di una frammentazione del sonno notturno o eccessiva sonnolenza diurna. Si tratta di condizioni che possono essere idiopatiche (e coinvolgono il sistema dopaminergico) o, soprattutto nei soggetti anziani, secondarie a condizioni quali insufficienza renale cronica o insufficienza epatica, anemia e sideropenia, diabete mellito, malattie reumatiche e neuropatie.

Secondo la National Sleep Foundation, circa il 45% di tutte le persone anziane ha almeno una forma lieve di disturbi periodici del movimento degli arti.

Sonno e comorbidità

Numerose altre malattie fisiche e i farmaci utilizzati per curarle possono contribuire ai problemi di sonno in età avanzata. Problemi di sonno sono riscontrati in numerose patologie comuni nell'anziano come ipertensione, diabete mellito, insufficienza renale, malattie respiratorie (es. asma), disturbi immunitari e malattia da reflusso gastroesofageo.

Le persone con insonnia spesso sperimentano sonnolenza eccessiva durante il giorno, scarsa capacità di concentrazione e una qualità della vita significativamente ridotta. Il russamento, che è più comunemente associato al sovrappeso e ad alterazioni anatomiche nelle vie aeree superiori, peggiora con l'età e può essere un sintomo di apnea ostruttiva nel sonno (OSAS), condizione in cui la respirazione si arresta fino a 10-60s. Conseguentemente le ripetute interruzioni della respirazione causano molteplici disturbi del sonno notturno con relativa sonnolenza diurna (*Phillips BA. Principles and Practice of Sleep Medicine, 6th edn, Philadelphia. 2017*). Le OSAS sono il disturbo respiratorio del sonno più comune nel soggetto anziano; dopo i 70 anni ha una prevalenza intorno al 15-20%. Questa condizione ha un impatto significativo sulle funzioni cognitive, in particolare sulle funzioni esecutive e sulla memoria di lavoro,

ed anche sul comportamento (emergono atteggiamenti disinibiti, irritabilità). In genere, il tempo di sonno con saturazione percutanea inferiore al 90% predice un declino cognitivo accelerato e rende importante formulare una diagnosi eziologica. La presentazione della sleep apnea ostruttiva in età avanzata differisce da quella tipica dell'età giovane adulta: nell'anziano si associa molto meno che nel giovane con l'obesità, i risvegli frequenti e il marcato russamento sono meno evidenti. Più che l'addormentamento diurno, pur presente, spicca una sorta di rallentamento ideo-motorio, e sono comuni sensazione di stanchezza al risveglio nonché nicturia (*Antonelli Incalzi R, et al. Manuale di geriatria, Edra ed. 2019*). Infine, l'OSAS si associa anche con un maggiore rischio di aritmie ventricolari.

DISTURBI DEL SONNO E FARMACI

Numerosi farmaci sono responsabili di disturbi del sonno nel soggetto anziano (*Suzuki K et al. J Gen Fam Med. 2017*). È quindi indispensabile una valutazione molto accurata della terapia farmacologica.

Vi sono farmaci che possono determinare ipersonnolenza, quali antidepressivi (triciclici, IMAO, SSRI, trazodone), antipsicotici, benzodiazepine, pramipexolo, anticonvulsivanti, antistaminici, antipertensivi quali clonidina, reserpina, beta-bloccanti, spironolattone, gemfibrozil, clofibrato, FANS, antidolorifici oppiacei (es. tramadolo). La presenza di sonnolenza diurna compromette frequentemente la qualità del sonno nelle ore notturne.

Altri farmaci sono più frequentemente causa di insonnia; tra questi quelli maggiormente utilizzati tra gli anziani sono la teofillina, alcuni antiepilettici (felbamato, lamotrigina), atenololo, metildopa, ipolipemizzanti, losartan, diltiazem, mexiletina, flecainide, amiodarone, cortisonici, beta stimolanti (antiasmatici), aloperidolo. Va ricordato che la brusca sospensione di antidepressivi (SSRI ad esempio) può determinare insonnia; altri antidepressivi (SNRI) possono determinare insonnia come effetto primario. Alcuni farmaci ad azione antipsicotica (aloperidolo ad esempio) può determinare insonnia come effetto paradossale.

Alcuni farmaci possono provocare parasonnie, cioè disturbi del comportamento notturno come allucinosi, pa-

vor nocturnus, incubi. Tra questi ricordiamo i beta bloccanti (incubi, pavor nocturnus), amiodarone, diltiazem, clonidina, metildopa, propafenone, antiparkinson dopaminergici (allucinazioni), donepezil (disordini del sonno REM correlati), antipsicotici (incubi).

Va anche ricordato che nei cibi e nelle bevande possono essere contenute sostanze ad azione stimolante quali xantine (nel caffè, nel the, nella cioccolata, in bevande quali cola o energy drink) che aumentano la latenza di addormentamento.

A differenza di quanto comunemente si crede il consumo di bevande alcoliche può determinare comparsa di disturbi del sonno. L'alcol infatti accelera inizialmente la fase dell'addormentamento, ma altera la dinamica del sonno profondo riducendo la fase REM e quindi determinando scarsa ristorazione e insonnia.

L'alcool può essere utilizzato come sedativo nei soggetti con insonnia, spesso se associata a disturbi d'ansia e questo contribuisce a peggiorare l'insonnia (*Ivan MC, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2014*).

GLI APPROCCI NON FARMACOLOGICI E FARMACOLOGICI AI DISTURBI DEL SONNO: QUALI ATTENZIONI NELL'ANZIANO

La cura dell'insonnia nell'anziano prevede approcci farmacologici e non farmacologici. In questa sede ci soffermeremo soprattutto sugli interventi non farmacologici, in quanto gli interventi farmacologici sono ampiamente trattati in altri articoli della rivista.

L'igiene del sonno rappresenta un trattamento essenziale e dovrebbe essere inclusa in ogni programma terapeutico. Tra le prime norme cui il paziente dovrebbe attenersi, vi è quella di stabilire un regolare orario di veglia mattutina, nonché l'addormentamento non ad orari prestabiliti, ma quando se ne avverte la necessità: questa strategia permetterà al soggetto, nel corso del tempo, di sviluppare sonnolenza ad orari via via sempre più regolari ogni notte. Un altro tema su cui i pazienti dovrebbero essere istruiti è l'impatto del riposo pomeridiano sul sonno notturno; una delle cause, infatti, della difficoltà nell'addormentamento e del sonno frammentato è proprio il riposo pomeridiano, che andrebbe, pertanto, evitato o ridotto a 15-20 minuti.

Risulta altresì necessaria una valida preparazione al sonno notturno, astenendosi da caffeina, alcool e pasti pesanti prima di coricarsi. L'esercizio fisico dovrebbe essere incoraggiato, ma non nelle ore che precedono immediatamente il sonno; tale affermazione potrebbe sorprendere alcuni pazienti, poiché vi è l'errata convinzione che l'esercizio stanchi e, di conseguenza, favorisca il sonno. Al contrario, l'esercizio fisico è attivante, almeno temporaneamente, e può avere un impatto sugli elementi regolatori del sonno come la temperatura corporea centrale. È inoltre consigliabile che i soggetti insonni evitino attività mentalmente stimolanti prima del riposo notturno come lavorare a casa la sera, giocare ai videogiochi, guardare film d'azione: tutte queste attività promuovono l'eccitazione mentale ed emotiva potendo interferire con la capacità di addormentamento. Al contrario, una lettura appropriata e rilassante, utilizzando una sorgente luminosa di bassa intensità, può conciliare il sonno. È necessario porre attenzione all'ambiente della camera da letto che deve essere il più possibile tranquilla, buia e confortevole e che dovrebbe essere utilizzata solo per quelle attività che promuovono il riposo. La formazione in materia di igiene del sonno insegna strategie di stili di vita sani, come evitare il tempo in eccesso trascorso a letto, il mantenimento di un programma di sonno costante, l'esercizio fisico regolare, l'esposizione alla luce naturale, limitare i tempi di riposo giornaliero ed evitare caffeina e alcool in prossimità delle ore di riposo (*Wennberg AM, et al. Maturitas. 2013*). I soggetti insonni dovrebbero, inoltre, essere incoraggiati ad usare tecniche di rilassamento per ridurre l'eccitazione nelle ore che precedono il sonno: tecniche come il rilassamento muscolare progressivo, immagini focalizzate o esercizi yoga possono dare beneficio, ma anche l'ascolto di musica riposante può ridurre i livelli di eccitazione facilitando il sonno. Un'altra terapia comportamentale comunemente usata, nota come tecnica di rilassamento, tenta di ridurre lo stress e conseguentemente la vigilanza e la veglia attraverso il rilassamento muscolare, immagini guidate o semplici esercizi di respirazione addominale che calmano l'individuo. Questa terapia, come altri approcci psicologici, è raccomandata come parte di un programma di interventi sul sonno multidimensionali. Un'altra strategia di intervento specifica, mirata ai cambiamenti dello stile

di vita, include l'esercizio fisico e il supporto sociale per gli anziani; la terapia dell'esercizio fisico comprende tipicamente un'attività motoria da lieve a moderata, come 30-40 minuti di camminata, aerobica a basso impatto, yoga o Tai Chi quattro volte alla settimana.

Infine, la terapia dell'esposizione alla luce è stata valutata come trattamento che si pone l'obiettivo di migliorare la qualità del sonno attraverso la regolazione dei ritmi circadiani e la soppressione della produzione di melatonina, sfruttando l'esposizione alla luce diretta e/o naturale del sole in vari intervalli e livelli di luminosità, come l'esposizione alla luce diretta del mattino, al tramonto, alla luce serale e alla luce serale fioca. Se in alcuni studi la terapia dell'esposizione alla luce ha mostrato effetti potenzialmente benefici, in altri è emerso il limite di un suo effetto a lungo termine se utilizzata individualmente, a ulteriore conferma della maggiore efficacia di approcci integrati e multidimensionali come soluzione migliore per i disturbi del sonno (*Alessi C, et al. BMJ Clin Evid. 2015*). Un'altra tecnica, la terapia di restrizione del sonno, utilizza un approccio simile: limitare la quantità iniziale di tempo a letto e vietare il riposo pomeridiano; una volta riscontrato un miglioramento del sonno notturno, il tempo trascorso a letto potrà essere gradualmente aumentato. Pertanto l'obiettivo di tale trattamento è quello di aumentare ogni notte la necessità del soggetto di dormire fino al ripristino di associazioni positive.

ALTRI INTERVENTI DI TIPO NON FARMACOLOGICO

Sono stati sviluppati vari approcci di intervento non farmacologico per migliorare la qualità del sonno nell'anziano, con prove crescenti della loro efficacia. Numerose terapie psicologiche-comportamentali si basano su diverse strategie che comprendono l'identificazione di comportamenti e pensieri che scatenano problemi di insonnia, nonché la riduzione dei fattori stressanti e l'istituzione di regole di buon riposo e di abitudini di vita sane. I trattamenti non farmacologici più comunemente utilizzati includono l'MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction), l'MBIs (Mindfulness Based Interventions), il CBT (Cognitive Behavioral Therapy), e quei CBT che spesso incorporano il controllo degli stimoli, la restrizio-

ne del sonno e l'addestramento alla sua igiene; tali metodiche possono essere utilizzate sia singolarmente sia in combinazione. Infine, ulteriori trattamenti sfruttano l'esposizione alla luce o si incentrano su variazioni dello stile di vita, sull'esercizio fisico o sul sostegno sociale.

Gli interventi basati sulla consapevolezza o MBI, tra cui l'MBSR e approcci simili, sono utilizzati come soluzione descritta in letteratura per affrontare vari problemi, tra cui la qualità del sonno negli anziani. Questi interventi mirano a una riduzione dello stress cronico, migliorando conseguentemente anche il sonno; tale approccio ha dimostrato la sua efficacia in vari contesti guadagnando consensi (*Kim SM, et al. Syst Rev. 2016*). Infatti, quegli interventi di consapevolezza, indirizzati specificamente alla qualità del riposo, hanno l'obiettivo di aiutare il paziente a sviluppare un feedback positivo verso il sonno, riducendo allo stesso tempo lo stress e le emozioni negative che lo circondano. Un recente studio randomizzato controllato ha testato l'efficacia di un intervento di meditazione progettato per promuovere una migliore qualità del sonno all'interno di una popolazione di soggetti anziani con disturbi del sonno. Questa ricerca ha utilizzato due approcci randomizzati: l'intervento con la MAP standard (Mindfulness Awareness Practices), e la SHE (Sleep Hygiene Education), per un periodo di sei settimane in un ambiente clinico; i soggetti appartenenti al gruppo MAP hanno mostrato miglioramenti significativi della qualità del sonno anche rispetto a quelli del gruppo SHE, fornendo prove potenziali dei vantaggi degli interventi focalizzati sulla MAP per migliorare il sonno (*Black DS, et al. JAMA Intern Med. 2015*). Inoltre, questo approccio terapeutico si è dimostrato essere accessibile alla comunità e pratico da realizzare. Un'ulteriore revisione degli studi di intervento MBSR ha dimostrato i suoi effetti positivi sulla qualità del sonno in varie fasce di età; in particolare, sono stati analizzati studi MBSR includenti giovani adulti e anziani, organizzati in programmi della durata di 10 settimane e suddivisi in varie sessioni, che utilizzavano come tecniche specialistiche la consapevolezza, meditazioni di apprezzamento e gentilezza e l'esercizio fisico. Buona parte di queste ricerche hanno dimostrato potenziali vantaggi di questi trattamenti, anche se gli autori ritengono necessarie ulteriori prove supplementari per confermare l'impatto duraturo dell'MBSR



sulla salute individuale, compresa l'insonnia. Tra le altre pratiche terapeutiche il CBT per l'insonnia (CBT-I), forma di CBT (Cognitive Behaviour Therapy) specifico per il trattamento dell'insonnia, incorpora varie tecniche, tra cui l'utilizzo del letto unicamente per dormire, alzandosi se l'addormentamento si prolunga per più di venti minuti e tornando a dormire solo dopo venti minuti.

Queste terapie possono comunque essere esplorate non solo individualmente, ma anche in combinazione come interventi multidimensionali del sonno. Lo testimonia, ad esempio, uno studio randomizzato controllato in cui un campione di adulti più anziani ($n=179$; età media 68,9), affetti da insonnia cronica, veniva ulteriormente suddiviso in quattro diversi gruppi di intervento della durata di sei settimane: stimolo-controllo, restrizione del sonno, un intervento combinato multidimensionale dei due e un gruppo controllo. Utilizzando misure soggettive e oggettive del sonno, i ricercatori hanno scoperto che in tutti e tre i gruppi di intervento vi era un miglioramento dell'insonnia, anche se l'approccio multidimensionale ha avuto i risultati più positivi, confermando come una politerapia possa essere più efficace (*Epstein DR, et al. Sleep. 2012*).

GLI INTERVENTI FARMACOLOGICI

La farmacoterapia è ancora il trattamento più comune: molte persone anziane scelgono di affidarsi a trattamenti farmacologici sia su prescrizione sia da banco, spesso saltando i consigli non farmacologici e di igiene del sonno. Le stime suggeriscono che un terzo degli adulti tra i 50 e gli 80 anni negli Stati Uniti faccia uso di farmaci per il sonno. Tra le varie opzioni farmacologiche

le benzodiazepine rappresentano il farmaco ipnotico-sedativo più utilizzato su larga scala. L'emivita plasmatica rappresenta il principale criterio classificativo di questi farmaci: a brevissima (triazolam), breve (alprazolam, lorazepam), intermedia (bromazepam, clonazepam), e lunga durata d'azione (diazepam); la scelta della molecola più idonea si baserà sulle caratteristiche intrinseche dell'insonnia (iniziale, centrale o terminale). Anche lo zolpidem, composto ipnotico non benzodiazepinico, con breve emivita e durata d'azione, nonché bassa probabilità di sedazione residua rispetto a buona parte dei composti benzodiazepinici, fornisce un trattamento efficace e sicuro per l'insonnia.

Sebbene l'insonnia non rappresenti l'indicazione terapeutica principale per questi farmaci in alcuni casi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli antidepressivi triciclici (TCA) e altri farmaci atipici come il trazodone possono avere effetti benefici anche sulla qualità del sonno.

È da segnalare che negli individui anziani gli effetti collaterali associati all'uso cronico di ipnotici sono più frequenti rispetto alla popolazione adulta di età inferiore, a causa della maggiore sensibilità in età avanzata delle strutture neuronali agli ipnoinducenti e della diminuzione del legame di tali molecole con l'albumina sierica.

La melatonina esogena rappresenta ancora la prima valida opzione terapeutica nei pazienti anziani.

La melatonina è stata proposta come farmaco inducente il sonno ipnotico nella popolazione anziana poiché ne diminuisce la latenza e ne aumenta l'efficienza. Infatti, una bassa dose di 0,3 mg di melatonina, somministrata 30 minuti prima di coricarsi, riduce significativamente il

numero di movimenti per notte, la latenza per l'inizio del sonno e i risvegli notturni in pazienti anziani insonni. La melatonina, inoltre, non induce sonnolenza mattutina e, in alcuni studi, il trattamento addizionale ha aumentato la qualità della vigilanza, compromessa dagli altri ipnotici.

La somministrazione di melatonina in pazienti affetti da insonnia, da sola e/o in aggiunta al trattamento ipnotico con benzodiazepine, migliora la qualità e la durata del sonno diminuendone la latenza, nonché il numero di episodi di risveglio nelle donne anziane insonni. La melatonina può, inoltre, facilitare l'interruzione della terapia con benzodiazepine mantenendo una buona qualità del sonno. In uno studio su soggetti già in trattamento con benzodiazepine, cui si aggiungeva la melatonina, 14 su 18 pazienti sono riusciti ad interrompere la terapia con l'ipnotico benzodiazepinico. Dopo un follow-up di 6 mesi, 19 dei 24 pazienti, che hanno interrotto la terapia, ricevendo la sola melatonina, hanno mantenuto una buona qualità del sonno (*Garfinkel D, et al. Lancet. 1995*). Un'altra ricerca ha evidenziato come, in 13 su 20 pazienti, l'uso di benzodiazepine sia stato completamente interrotto dopo l'introduzione in terapia di melatonina, mentre, in altri 4 pazienti la dose di benzodiazepine è stata ridotta al 25-66% della dose iniziale.

La melatonina ha un breve tempo di dimezzamento; per tale ragione un agonista con una emivita più lunga, o una formulazione di melatonina a rilascio prolungato, può essere più efficace nell'attivare i recettori cerebrali della melatonina per tutta la notte, migliorando così l'efficienza del sonno e il suo tempo totale.

In un'ulteriore ricerca che ha coinvolto una vasta popolazione di 517 pazienti insonni di età maggiore ai 55 anni, è stata riscontrata una minore produzione notturna di melatonina, misurata dall'escrezione urinaria di 6-sulfatossimetilammina (aMT6-s) nei soggetti anziani con disturbi del sonno rispetto ai controlli sani dello stesso gruppo di età; più della metà dei soggetti coinvolti ha, infatti, escretto meno della quantità di aMT6-s urinario considerato normale (>8 µg/notte). Quei pazienti, identificati come escretori di ridotti valori di melatonina, hanno risposto alla terapia sostitutiva meglio di altri insonni, con un miglioramento della qualità globale del sonno (*Leger D, et al. Am J Med. 2004*). La riduzione della produzione di melatonina con l'età sembra pertan-

to essere un fattore che contribuisce al deterioramento del sonno negli anziani e la ridotta produzione endogena sembrerebbe essere una condizione per una migliore risposta al trattamento con melatonina esogena.

CONCLUSIONI

Le terapie educative e comportamentali promuoventi una buona igiene del sonno dovrebbero, pertanto, essere considerate la prima linea di trattamento di ogni paziente, sebbene uno dei problemi pratici della terapia comportamentale sia la compliance del soggetto stesso ai tempi di attesa del beneficio terapeutico. La farmacoterapia, infatti, è spesso più veloce nella risposta, ma comunque meno efficace e duratura; al contrario, gli approcci non farmacologici sono considerati più sicuri e potenzialmente più efficaci nel lungo termine. Tuttavia non sempre le terapie farmacologiche sono la soluzione più appropriata e sicura per la popolazione anziana e risulta, invece, fondamentale comprendere e approfondire i fattori causali dell'insonnia, al fine di correggere eventuali comportamenti non benefici per la qualità del sonno.

Gli approcci di intervento non farmacologico sono efficaci, sicuri e preferibili alle terapie farmacologiche per affrontare le problematiche sulla qualità del sonno: evitano i potenziali effetti collaterali, nonché le preoccupazioni sulla sicurezza e l'incerta efficacia a lungo termine della farmacoterapia. Tuttavia, esistono delle limitazioni nella loro pratica legate sia al maggiore tempo necessario per ottenere effetti benefici, sia al maggiore sforzo richiesto agli operatori sanitari e ai pazienti per applicarli. L'uso diffuso di tali trattamenti è ancora limitato, forse in gran parte a causa della scarsa collaborazione dei pazienti verso terapie con efficacia non immediata, nonché del tempo e degli sforzi richiesti per ottenere un successo duraturo. Inoltre, vi è una crescente necessità di migliorare la comunicazione e l'educazione sia tra i pazienti più anziani sia tra gli operatori sanitari sulla disponibilità e la praticità di opzioni non farmacologiche per migliorare la qualità del sonno. L'ulteriore sviluppo, promozione e applicazione di questi trattamenti, più idonei nella gestione dei disturbi del sonno nell'anziano, dovrebbero diventare una priorità di ricerca e sperimentazione clinica. ●

Il Sonno in età adolescenziale

Annacarmen Nilo, Gian Luigi Gigli

Dipartimento di Area Medica (DAME), Università di Udine. Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

■ INTRODUZIONE

L'adolescenza rappresenta una fase di transizione piuttosto complessa compresa tra l'infanzia e l'età adulta. Il termine "cambiamento" descrive perfettamente le caratteristiche di questo periodo. Infatti con l'inizio della pubertà, gli adolescenti rapidamente attraversano differenti cambiamenti sia sul piano biologico che su quello psico-sociale. L'adolescenza è il secondo più dinamico periodo di sviluppo e modifiche del sonno dopo l'infanzia. Infatti il sonno viene fortemente influenzato dai cambiamenti dei differenti ritmi circadiani che avvengono in questo periodo. Tutt'oggi viene ritenuto ancora valido e veritiero il modello di "Perfect Storm" ipotizzato da Carskadon ed incentrato proprio sul ruolo contrastante della maturazione dei processi bioregolatori e dei fattori psicosociali nell'influencare il sonno dell'adolescente (*Carskadon; Pediatr Clin North Am; 2011*). Inoltre, diversi studi sottolineano come i cambiamenti comportamentali, emotivi e cognitivi che si verificano durante l'adolescenza siano strettamente associati ad un rimodellamento strutturale del cervello, a favore di una base biologica di molte delle caratteristiche dello sviluppo adolescenziale. Studi di risonanza magnetica (RMN) encefalica hanno evidenziato come durante l'infanzia vi sia un incremento della sostanza grigia e del volume cerebrale seguiti da una riduzione degli stessi al momento della pubertà, soprattutto a livello della regione prefrontale, a fronte di un incremento significativo della sostanza bianca, espressione del rimodellamento sinaptico tipico di questa fase evolutiva (*Tarokh et al., Neurosci Biobehav Rev, 2016*). Come vedremo in seguito, tale riorganizzazione neuronale corrisponde a sua volta a un parallelo rimodellamento dell'attività elettrica cerebrale.

SONNO: PROCESSI FISIOLGICI

Il sonno gioca un ruolo critico nel mantenimento di uno stato di benessere sia fisico che mentale, soprattutto in età adolescenziale, ma dormire per gli adolescenti non è facile. Secondo l'American Academy of Sleep Medicine, gli adolescenti tra i 13 e i 18 anni dovrebbero dormire dalle 8 alle 10 ore al giorno (con una media di 9 ore) per raggiungere un corretto mantenimento delle funzioni cognitive-attentive e per un benessere emotivo (*Paruthi et al., J Clin Sleep Med 2016*). Diversi studi nel corso degli anni hanno evidenziato una costante riduzione delle ore medie totali di sonno tra gli adolescenti. Ciò è stato confermato da una recente metanalisi che ha evidenziato come il tempo totale di sonno si riduca nel passaggio tra l'infanzia e l'adolescenza con il picco minimo di 7 ore per notte nel periodo tra i 12 e i 18 anni (*Galland et al., Sleep 2018*). Questa cronica riduzione delle ore di sonno è in stretta correlazione con il progressivo posticipo dell'ora di addormentamento serale e il risveglio mattutino precoce legato all'inizio delle attività scolastiche.

Due sono i sistemi biologici legati alla fisiologia del sonno. Il primo è rappresentato dal processo omeostatico il quale rappresenta la pressione che progressivamente si accumula e cresce durante le attività di veglia e che fa quindi propendere verso il sonno serale come necessità di recupero. Il secondo invece consiste nel processo circadiano che regola il "timing" di molti ritmi biologici, comportamentali e psicologici, inclusi la vigilanza e la propensione al sonno nell'arco delle 24 ore.

Gli adolescenti vanno incontro a sostanziali modifiche di questi due processi. Alla pubertà si assiste, infatti, ad un rallentamento nell'accumulo di propensione al sonno che contribuisce al ritardo del "bedtime", mantenendo inva-

riato il tasso di dissipazione in sonno della pressione accumulata. A ciò si aggiunge, in stretta correlazione con la maturazione puberale tipica di questa fase, un intrinseco ritardo nell'ambito del sistema circadiano ritmico, il quale determina un prolungamento dello stato di veglia serale e un posticipo dell'ora di messa a letto con conseguente prolungamento delle ore di sonno mattutine e quindi un fisiologico risveglio più tardivo (*Crowley et al., J Adolescence 2018*). Tale ritardo è sostenuto da due potenziali ipotesi. La prima sottolinea come la durata del ritmo circadiano endogeno si modifichi intrinsecamente nel corso della vita con un allungamento durante la pubertà, verosimilmente geneticamente determinato e conservato nel corso dell'evoluzione. E il secondo meccanismo proposto è che tale allungamento del ritmo circadiano sia dovuto ad un'alterata ed esagerata risposta alla luce nelle ore serali associata ad un ritardo di secrezione di melatonina. Tale risposta è in parte conseguente al rallentamento del processo omeostatico che porta quindi al raggiungimento del livello massimo di pressione ipnica più tardivamente. Questa tendenza è accentuata dallo stile di vita di molti adolescenti. Sono molto diffusi infatti tra gli adolescenti comportamenti errati quale l'incrementato utilizzo di dispositivi tecnologici (smartphone, tablet) che rinforzano il mantenimento dello stato di vigilanza serale (*Crowley et al., J Adolescence 2018*).

Oltre a tali modifiche del ritmo sonno-veglia, è ben noto come durante l'adolescenza si verifichi anche un'alterazione delle principali componenti strutturali del sonno. In particolar modo, a partire dalla seconda decade di vita, l'architettura ipnica si modifica con una riduzione della componente di sonno ad onde lente (fase N3 del sonno NREM) di più del 40%. Infatti, studi longitudinali hanno evidenziato un progressivo declino del cosiddetto "delta power" (ossia dell'attività di onde lente, 0,3-4 Hz) nel passaggio tra l'infanzia e l'adolescenza con uno step di riduzione di quasi il 60% all'inizio della pubertà (a 12 anni circa) e un progressivo più lento declino nei successivi 4-5 anni (*Campbell & Feinberg, Proc Natl Acad Sci USA 2009; Feinberg & Campbell, Am J Physiol 2013*). Anche la componente di attività lenta in banda theta tende a ridursi, ma più precocemente rispetto alla componente delta. A ciò si aggiunge un più modesto incremento delle componenti di attività più rapida (in banda alfa e beta)

che si esplica in un incremento della quantità di attività di veglia ed in parte anche di sonno REM (*Baker et al., Sleep 2016*).

Diversi studi ipotizzano e sostengono che tali modifiche dell'attività elettroencefalografica (EEG) riflettano il processo di riorganizzazione del sistema nervoso centrale che avviene durante l'adolescenza. Alcuni dati mostrano delle dirette correlazioni tra la riduzione del "delta power" e quella della densità sinaptica, interpretabili come possibile ridotta necessità di recupero durante il sonno in considerazione della minor richiesta metabolica cerebrale in veglia (*Baker et al., Sleep 2016*). Le modifiche del "delta power" inoltre, potrebbero non solo riflettere le sottostanti alterazioni corticali, ma sembrerebbero giocare anche un ruolo attivo nella ristrutturazione dei networks cerebrali. Infatti, studi di RM hanno mostrato come vi sia una stretta correlazione tra la riduzione dello spessore corticale e l'incremento dell'attività EEG ad alta frequenza, a fronte di una riduzione delle componenti lente (*Tarokh et al., Neurosci Biobehav Rev, 2016*).

Infine vi è una correlazione di tali modifiche della struttura ipnica e dell'attività di EEG con lo stadio puberale di sviluppo: infatti le modifiche iniziano più precocemente nel sesso femminile rispetto al sesso maschile e sono più evidenti negli adolescenti più grandi (*Baker et al., Sleep 2016*).

SONNO: PROCESSI PSICOSOCIALI

Oltre ai processi biologici, numerosi fattori psicosociali adolescenziali influenzano il sonno e contribuiscono al ritardo e alla riduzione del tempo di sonno.

Sicuramente l'adolescenza è il periodo della crescente necessità di raggiungere uno stato di indipendenza e l'autonomia decisionale su quando andare a letto e sul poter restare svegli più a lungo la sera rappresentano indicatori molto significativi di tale stato. A ciò si aggiunge, come già detto, la sempre più facile accessibilità a dispositivi elettronici con conseguente incremento dello "screen time" a letto (tempo passato davanti uno schermo luminoso di uno smartphone o di un tablet o del pc) e la partecipazione sempre più generalizzata e frequente a eventi sociali soprattutto nelle ore serali e notturne.

Come atteso, diversi studi hanno evidenziato come vi

sia un maggior rischio di riduzione del sonno totale e di frammentazione dello stesso, in stretta correlazione con attività quali guardare la TV, usare il computer o telefoni cellulari e giocare ai videogames nelle ore serali (*Carskadon, Pediatr Clin North Am 2011*).

Infine, alla cronica riduzione delle ore di sonno giornaliere contribuisce anche il risveglio mattutino più precoce rispetto a quello fisiologicamente determinato, per poter recarsi a scuola. Infatti, in età adolescenziale le attività psico-cognitive e attentive migliorano nelle ultime ore del mattino rispetto alle prime (*Carskadon, Pediatr Clin North Am 2011*) come confermato da studi americani che hanno evidenziato come la latenza di addormentamento aumenti progressivamente dalle ore 8.30 alle ore 14:30 calcolata al test delle latenze multiple (*Carskadon, Pediatr Clin North Am 2011*).

Se non vengono seguite delle corrette regole di igiene del sonno, questa cronica carenza di sonno che viene a crearsi per una predisposizione biologica, ma che è aggravata dal contesto psico-sociale, finisce per avere inevitabili ripercussioni sulle capacità di attenzione e concentrazione, sul tono dell'umore e sul comportamento dell'adolescente.

DISTURBI DEL SONNO IN ETÀ ADOLESCENZIALE

La sindrome della fase di sonno ritardata (delayed sleep-wake phase disorder, DSWPD) è il più comune disturbo del ritmo sonno-veglia dell'età adolescenziale, con un tasso di prevalenza stimato del 3-5%. La diagnosi si basa sulla presenza da almeno 3 mesi di un significativo ritardo della fase di addormentamento, con conseguente difficoltà di risveglio al mattino, il quale risulta pertanto anch'esso ritardato. I disturbi possono essere riferiti o evidenziati tramite registrazione con actigrafo per almeno 7 giorni. Per le modifiche fisiologiche sopra descritte, gli adolescenti sono sicuramente più a rischio di sviluppare tale disturbo, il quale può avere delle ripercussioni sia sociali che lavorativo-scolastiche con sensazione di stanchezza cronica, ripetute assenze da scuola e rischio incrementato di sviluppo di disturbi dell'umore, in particolar modo disturbi depressivi. Se non adeguatamente trattata, la sindrome tende a persistere in età adulta, potendo anche diventare cronica. Il principale approccio

terapeutico consiste nel seguire adeguatamente le regole di corretta igiene del sonno in particolar modo evitando l'assunzione di sostanze psicostimolanti e favorendo la regolarità delle ore di addormentamento e risveglio anche durante il weekend. Nei casi più resistenti può essere efficace l'assunzione di melatonina serale a un orario che precede di circa 2-3 ore l'ora spontanea di andata a letto, considerato che il picco di secrezione endogena risulta ritardato nei pazienti affetti da tale disturbo. Risultano invece ancora piuttosto controversi i dosaggi efficaci di melatonina. Efficace è anche l'uso di agonisti del recettore della melatonina, come il remelton, il quale non è però disponibile in Italia. In combinazione con la terapia farmacologica è indicata anche la "light therapy" la quale consiste nell'applicazione di circa 2500 lux di intensità per 20-30 minuti al risveglio mattutino (*Pavolova, Continuum 2017*), al fine di favorire l'anticipo della fase. Altro sintomo spesso riferito dagli adolescenti è l'eccessiva sonnolenza diurna, con una prevalenza stimata del 4-20%. Tale sintomo può essere conseguenza di differenti disturbi del sonno. La causa più frequente in adolescenza è sicuramente rappresentata da uno scorretto stile di vita con inadeguata igiene del sonno ed anche la stessa sindrome della fase di sonno ritardata. Una volta escluse tali condizioni, occorre tuttavia indagare sulla eventuale presenza di un'altra patologia del sonno che in un terzo dei casi esordisce tipicamente nella seconda decade di vita: la narcolessia. Essa si caratterizza per la presenza di un'eccessiva sonnolenza diurna associata ad episodi di sonno incoercibile, paralisi in sonno, allucinazioni all'addormentamento o al risveglio e, nella forma di tipo 1, anche da episodi di cataplessia, ossia di improvvisa perdita di tono muscolare (focale o generalizzata), favorita da emozioni molto intense. Per la diagnosi si utilizza il test delle latenze multiple (MSLT, multiple sleep latency test), richiedendosi il riscontro di una latenza media di addormentamento patologica (< 8 min.) e di 2 Sleep Onset Rem Periods (SOREMPs), ossia di 2 periodi di sonno REM che si verificano entro 15 minuti dall'addormentamento. Il trattamento disponibile è solo sintomatico e prevede l'utilizzo di farmaci psicostimolanti, quali modafinil e il più recente pitolisant, e farmaci per il trattamento della cataplessia, come il sodio oxibato o farmaci SNRI come la venlafaxina (*Kotagal, Continuum 2017*).



Figura: Il modello della "Perfect Storm" modificato da Carskadon (*Carskadon; Pediatr Clin North Am; 2011*), illustra i diversi fattori che contribuiscono ai cambiamenti del sonno durante l'adolescenza. L'ora di messa a letto e quindi di inizio del sonno risultano ritardati a causa dei cambiamenti dei processi circadiano ed omeostatico e dei fattori psicosociali esterni.

Tra le cause rare di ipersonnia periodica in età adolescenziale, vi è anche la sindrome di Kleine-Levin. Tale sindrome è caratterizzata dalla periodica comparsa, nel corso dell'anno, di ipersonnia, inerzia, sentimenti di depersonalizzazione e comportamenti di discontrollo degli impulsi con iperfagia ed ipersessualità. La durata di ciascun episodio è di circa 14-18 ore al giorno, per almeno 1-2 settimane. Report aneddotici riportano come efficaci eventuali terapie con lamotrigina e litio, sia nel prevenire nuovi episodi che ridurre la durata degli stessi (*Kotagal, Continuum 2017*).

Altri disturbi del sonno a possibile esordio in età adolescenziale sono l'insonnia e la sindrome delle gambe senza riposo che presentano le stesse caratteristiche delle forme ad esordio in età adulta, ma con maggiori difficoltà nel trattamento farmacologico, in considerazione degli scarsi dati di efficacia a carico di farmaci riferiti a questa fascia di età.

Infine le parasonnie sia NREM che REM risultano essere

molto meno frequenti in età puberale, in quanto rappresentano patologie ad esordio tipicamente infantile che possono persistere in adolescenza ma che più frequentemente tendono a risolversi in tale fase.

CONCLUSIONI

L'adolescenza rappresenta un periodo di grandi cambiamenti in cui il sonno è influenzato sia nella durata che nell'insorgenza da diversi fattori, alcuni modificabili altri no. L'adolescente ha bisogno in media di 9 ore di sonno al giorno. In considerazione delle modifiche dei bioritmi intrinseci e la pressione psico-sociale esterna, gli adolescenti sono a rischio di una condizione di cronica privazione di sonno. Risulta pertanto fondamentale implementare delle strategie comportamentali adeguate, in modo da contrastare comportamenti errati che possono incrementare la tendenza ad un sonno irregolare che predispone poi a veri e propri disturbi del sonno. ●

Sonno e OSAS

Andrea Bernardini¹, Roberto Sartor¹, Gian Luigi Gigli^{1,2}

1. Dipartimento di Area Medica (DAME), Università di Udine | 2. Clinica Neurologica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

■ La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS, dall'inglese Obstructive Sleep Apnea Syndrome) è il più comune disturbo respiratorio nel sonno. I classici sintomi dell'OSAS, ossia ridotta qualità del sonno e conseguente eccessiva sonnolenza diurna, rappresentano solo una parte delle conseguenze cliniche dell'OSAS. Essa rappresenta infatti un fattore di rischio vascolare, in grado di aumentare la mortalità generale e da eventi cardio- e cerebrovascolari. L'OSAS impatta negativamente anche sulla qualità di vita dei familiari, oltre che del paziente, e determina importanti costi sia diretti (in termini di diagnosi e trattamento sia della patologia, sia delle complicanze), sia indiretti (mancata produzione lavorativa, incidenti).

DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DELL'OSAS

L'OSAS è caratterizzata dalla comparsa durante il sonno di ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori, che provocano l'interruzione (apnea) o una marcata riduzione (ipopnea) del flusso respiratorio con mantenimento dell'escursione respiratoria toracica e addominale. Si associano spesso altre manifestazioni di sonno disturbato, come russamento e agitazione notturna. Per terminare ogni episodio di apnea è necessaria un'attivazione del sistema nervoso centrale, che determina una frammentazione e superficializzazione del sonno. Ne conseguono sintomi diurni quali sonnolenza e riduzione delle capacità fisiche e psichiche, con perdita di concentrazione, affaticamento e aumentato rischio di incidenti. L'OSAS è il più frequente disturbo respiratorio nel sonno. Secondo il Ministero della Salute Italiano, non sono disponibili dati di prevalenza di OSAS basati sugli ultimi criteri diagnostici. Un report pubblicato dall'Università

Bocconi (*Armeni P et al. Cergas Sda Bocconi, 2019*), basandosi su una revisione della letteratura e sulle opinioni di esperti, stima una prevalenza complessiva dell'OSAS nella popolazione italiana nella fascia di età tra 40 e 85 anni pari al 54% (in particolare 48% nelle donne e 61% negli uomini), mentre la prevalenza scenderebbe al 15% (9% delle donne e 22% degli uomini), se si considera la sola OSAS grave. Globalmente la prevalenza di OSAS è infatti maggiore nel sesso maschile; tuttavia, nelle donne c'è un aumento di incidenza post-menopausa (verosimilmente attribuibile ad alterazioni metaboliche con aumento di peso, alterazioni ormonali).

Si stima che circa il 75-80% dei soggetti affetti dalla patologia non venga correttamente identificato e rimanga misconosciuto anche per decenni.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo della patologia comprendono una serie di caratteristiche che contribuiscono a determinare un restringimento delle vie aeree o a ridurre il tono della muscolatura atta alla loro dilatazione (*Veasey SC, et al. N Engl J Med. 2019*):

- **Obesità:** in particolare sono a rischio quei soggetti con elevati valori di circonferenza del collo (> 43cm per i maschi, > 41cm per le femmine);
- **Alterazioni anatomiche dei tessuti molli delle alte vie aeree:** ipertrofia tonsillare e/o adenoidea, macroglossia, prolasso dell'ugola.
- **Dismorfismi cranio-facciali** (micrognazia, retrognazia). Insieme alle alterazioni anatomiche delle alte vie aeree, questi sono più frequenti nelle popolazioni asiatiche, in cui l'OSAS ha prevalenza simile ai caucasici nonostante la minor prevalenza di obesità;
- **Congestione nasale;**
- **Sesso maschile;**
- **Età avanzata;**

- Fattori genetici: la prevalenza di OSAS è maggiore in alcuni gruppi etnici, come gli afro-americani.

La prevalenza di apnee notturne è più elevata rispetto alla popolazione generale in alcuni sottogruppi di pazienti con condizioni o patologie concomitanti: gravidanza (riduzione del diametro orofaringeo, congestione della mucosa nasale), scompenso cardiaco, ipertensione (soprattutto forme resistenti) e ipertensione polmonare, diabete mellito tipo 2, insufficienza renale in fase avanzata, BPCO e asma, ictus (fino all'80% dei pazienti), acromegalia, ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, disturbo post-traumatico da stress, malattia di Parkinson, deficit di vitamina D.

FISIOPATOLOGIA DELL'OSAS

I pazienti con OSAS non hanno alcun disturbo respiratorio in veglia. Durante il sonno, però, l'attività dei muscoli dilatatori della faringe si riduce: in soggetti predisposti ciò può determinare il collasso delle vie aeree superiori. L'ipotonia durante il sonno raggiunge il suo massimo durante il sonno REM, coinvolgendo anche i muscoli faringei: per questo motivo, nonostante le apnee si possano verificare in qualsiasi fase del sonno, è proprio durante il sonno REM che esse risultano più frequenti, durature e associate a un livello di saturazione arteriosa inferiore. Su tale base è stata proposta una suddivisione tra OSAS REM-correlata e OSAS NREM-correlata. Dato che nella fase REM l'attività simpatica è più elevata, apnee e ipopnee che si verificano in questa fase dovrebbero determinare un maggiore rischio cardiometabolico. Nonostante questi presupposti teorici, alcuni studi rivelano come le manifestazioni cliniche siano in realtà più gravi in pazienti con OSAS NREM-correlata: ciò potrebbe essere dovuto al fatto che la fase NREM è più duratura e più spesso associata ad apnee che si verificano in posizione supina, a loro volta correlate con un'OSAS più grave (*Sunnetcioglu A, et al. J Bras Pneumol. 2016*). Un evento respiratorio nell'OSAS si accompagna generalmente a un arousal, ossia un improvviso aumento della frequenza dell'attività elettrica della corteccia cerebrale, con la comparsa di ritmi rapidi, principalmente alfa e beta, che interrompono la continuità dell'attività elettrica in sonno e che solitamente si accompagnano

ad un transitorio incremento del tono muscolare. Le vie aeree occluse, infatti, non possono riaprirsi fino a che l'intensità dello stimolo ipossico non raggiunge un valore soglia tale da indurre l'arousal. Sebbene da questo punto di vista l'arousal permetta la sopravvivenza del soggetto consentendogli di riavviare la respirazione, la modifica dell'attività elettrica manifesta anche un effetto perturbante sul sistema cardiovascolare, oltre ad essere causa di alterazione del sonno, riducendone la profondità e rendendolo frammentato (*Jordan AS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017*). La risposta respiratoria è direttamente correlata all'intensità dell'arousal, ma a sua volta un incremento della ventilazione post-ostruttiva determina una maggiore ossigenazione del sangue e quindi una maggior riduzione del drive respiratorio. Ne consegue che più intenso è un arousal, più grave sarà l'ipopnea successiva (*Younes M. Clin Chest Med. 2019*). Le apnee determinano molteplici effetti negativi a livello cardio- e cerebrovascolare: aumentato rischio di ipertensione, infarto miocardico, aritmie, ictus. I meccanismi più comunemente chiamati in causa sono rappresentati da ipossia intermittente, aumento degli arousal, aumento della pressione intratoracica e variazioni della frequenza cardiaca. Inoltre, l'OSAS di grado moderato-grave sembra determinare anche alterazioni della funzione endoteliale, irrigidimento dei vasi arteriosi e infiammazione cronica sistemica (*Wang J, et al. J Am Heart Assoc. 2015*). La correlazione tra lo sviluppo di tali sequele e gravità e durata dell'OSAS presenta tuttavia una notevole variabilità interindividuale.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'OSAS

Al momento della visita, i sintomi e i segni notturni, che possono essere riferiti con maggior precisione dal coniuge o da un convivente, comprendono:

- Frequente roncopatia. La presenza di russamento ha una sensibilità dell'80-90% per la diagnosi di OSAS, ma la specificità è soltanto del 50%.
- Respiro interrotto da pause respiratorie, con arresto del flusso oro-nasale dell'aria, mentre si osserva la persistenza dei movimenti respiratori toracici e/o addominali, fino alla ripresa del respiro che avviene talora in modo violento o accompagnata da gemiti.



- Episodi di risveglio improvviso con sensazione di soffocamento.
- Apnee più frequenti in posizione supina.
- Nicturia.

I sintomi diurni sono invece rappresentati da:

- Presenza di cefalea, sete, secchezza delle fauci e stanchezza al risveglio mattutino.
- Sonnolenza diurna importante.
- Rischio di addormentamento al diminuire degli stimoli esterni (es. in autostrada, davanti alla televisione, durante lavori di scrivania o monotoni...).
- Ridotte prestazioni scolastiche e lavorative.
- Deficit di attenzione e memoria, difficoltà nell'imparare a svolgere nuovi compiti.
- Irritabilità ed altre modificazioni della personalità.
- Disturbi della sfera sessuale.
- Incidenti stradali e sul lavoro.

Come già precedentemente riportato, l'OSAS è accompagnata da un aumentato rischio cardiovascolare e di alterazioni metaboliche. Aumenta anche il rischio di complicanze perioperatorie, quali difficoltà di intubazione, ipossiemia, infarto miocardico, embolia polmonare, polmoniti, atelettasie e aritmie, in quanto sedazione e anestesia favoriscono il collasso della muscolatura delle vie aeree.

DIAGNOSI DELL'OSAS

Nella pratica clinica esistono diversi modelli impiegati per identificare a priori i soggetti che soffrono di OSAS. In ambulatorio si possono utilizzare questionari o modelli clinici (ossia associazioni di questionari e morfometrie). La letteratura scientifica mostra ancora delle limitazioni riguardanti tali test, in quanto la maggior parte degli studi si caratterizza per includere soprattutto

soggetti di sesso maschile e per una scarsa rappresentazione di etnie minoritarie, con conseguenti limiti sulla generalizzabilità dei risultati. Per un adeguato processo diagnostico, si suggerisce di formulare il sospetto di OSAS mediante un'anamnesi mirata, con la ricerca di sintomi/segni sentinella (russamento abituale, apnee, eccessiva sonnolenza diurna, astenia marcata, obesità, micrognazia e/o retrognazia, elevata circonferenza collo) ed eventualmente con l'uso di questionari specifici, come il questionario di Berlino, la Epworth Sleepiness Scale o il modello STOP-BANG.

Per poter porre una diagnosi definitiva di OSAS è però necessario uno studio del sonno mediante polissonnografia (valutazione di EEG, movimenti oculari, elettromiografia di superficie, ECG, parametri della respirazione, saturazione dell'ossigeno nel sangue, movimenti degli arti) o almeno con registrazioni limitate al monitoraggio cardiorespiratorio (valutazione di movimenti toracici, flusso aereo, russamento, posizione durante il sonno, saturimetria e frequenza cardiaca).

Un'apnea è definita come assenza di flusso aereo (< 10% del valore basale) per ≥ 10 s, indipendentemente da eventuali variazioni della saturazione dell'emoglobina. Essa viene definita ostruttiva se durante l'interruzione del flusso oronasale sono presenti movimenti toracoaddominali, che indicano un drive respiratorio conservato. Frequentemente tali movimenti presentano un'opposizione di fase paradossa (ad esempio un'espansione del torace corrisponde ad una contrazione dell'addome), causata dall'assenza di passaggio d'aria durante lo sforzo inspiratorio. Qualora i movimenti toracoaddominali non siano presenti durante l'evento, l'apnea viene definita centrale in quanto è causata da un'assenza di drive respiratorio. Quando i movimenti toracoaddominali risultano assenti all'inizio dell'evento per ricomparsa prima del termine dell'apnea, questa viene definita come di tipo misto.

Le ipopnee sono definite come:

- riduzione del flusso del $\geq 30\%$ rispetto al basale della durata ≥ 10 s.
- desaturazione emoglobinica $\geq 3\%$.

Come già accennato in precedenza, la diagnosi di OSAS viene posta basandosi sulla frequenza di eventi notturni e sulla presenza di sintomi diurni. I criteri diagnostici

TABELLA

PER LA DIAGNOSI DI OSAS: (A+B) o C

A

Almeno uno dei seguenti sintomi:

- il paziente lamenta stanchezza, sonno non ristoratore, astenia, sintomi di insonnia
- il paziente si sveglia trattenendo il respiro, con respiro agonico o con soffocamento
- il partner a letto o altri osservatori riportano russamento abituale, interruzioni respiratorie o entrambi durante il sonno del paziente
- il paziente ha una diagnosi di ipertensione, disturbi dell'umore, coronaropatia, ictus, scompenso cardiaco congestizio, fibrillazione atriale o diabete mellito tipo 2

B

La polisonnografia (PSG) eseguita in laboratorio, o una registrazione ambulatoriale che includa i parametri cardio-respiratori, mostra almeno 5 eventi respiratori/ora di tipo ostruttivo (apnee ostruttive e miste, ipopnee, arousal correlati a sforzo respiratorio)

C

La polisonnografia (PSG) eseguita in laboratorio, o una registrazione ambulatoriale che includa i parametri cardio-respiratori, mostra almeno 15 eventi respiratori/ora di tipo ostruttivi (apnee ostruttive e miste, ipopnee, arousal correlati a sforzo respiratorio)

CLASSIFICAZIONE SECONDO GRAVITÀ

OSAS lieve: AHI compreso tra 5 e 15, con sonnolenza involontaria solo durante attività che richiedono bassi livelli di attenzione (es. guardare la televisione, leggere).

OSAS moderata: AHI compreso tra 15 e 30, con sonnolenza involontaria durante attività che richiedono un livello di attenzione più elevato (es. riunioni, presentazioni).

OSAS grave: AHI > 30, sonnolenza involontaria anche in attività che richiedono alti livelli di attenzione (parlare, guidare).

Criteria diagnostici di OSAS e classificazione secondo gravità (ICSD-3)

ICSD-3 (Sateia MJ. *Chest*. 2014) sono schematizzati in tabella. Per porre la diagnosi, devono essere rispettati contemporaneamente i criteri A e B, oppure il criterio C. Si riporta anche la classificazione secondo gravità che si basa sulla gravità dei sintomi e sul numero di eventi per ora (AHI: Apnea-Hypopnea Index).

La diagnosi differenziale dell'OSAS si pone con diverse altre patologie del sonno in grado di dare sonnolenza diurna o risvegli notturni, come ad esempio la depressione, l'insonnia, la sindrome delle gambe senza riposo, la narcolessia, la presenza di apnee centrali o altri disturbi respiratori nel sonno. Altre importanti patologie da tenere in considerazione comprendono il reflusso gastroesofageo, gli attacchi di panico e i processi occupanti spazio a livello encefalico (questi ultimi possono manifestarsi con cefalea mattutina).

È importante ricordare che il russamento, sebbene frequente nei pazienti con OSAS, in molti casi non si correla direttamente con la presenza di apnee.

TRATTAMENTO DELL'OSAS

Il trattamento dell'OSAS mira ad eliminare gli eventi respiratori ostruttivi e migliorare la qualità del sonno e i sintomi diurni.

In prima battuta è opportuno che tutti i pazienti affetti da OSAS adottino alcune corrette strategie comportamentali. Dato che l'obesità è il principale fattore di rischio, è fondamentale ottenere un calo ponderale mediante adeguamento di dieta e attività fisica, ed eventualmente tramite terapia medica o chirurgica. Qualora la polisonnografia evidenzi una componente posizionale del disturbo, ossia l'incremento di frequenza delle apnee in posizione supina, è opportuno evitare tale posizione durante il sonno. Si raccomanda inoltre di evitare l'assunzione di bevande alcoliche, in particolare nelle ore serali, e di farmaci ad azione ipnotica: entrambi favoriscono la riduzione del tono muscolare in sonno ed incrementano la soglia di arousal.

In caso di OSAS moderata o grave, o se gli accorgimenti sopra citati si rivelano inefficaci, la terapia di prima linea è la ventiloterapia mediante CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), ossia l'immissione di aria a pressione positiva nelle vie aeree mediante un apposito macchi-

nario. Essa viene somministrata al paziente tramite una mascherina nasale od oronasale, a seconda delle preferenze e della conformazione del paziente. L'obiettivo minimo di trattamento per poter osservare l'efficacia del trattamento è di 4 ore per notte. Raggiunta questa soglia, nella maggior parte dei casi la terapia migliora sia la qualità del sonno, sia la sintomatologia diurna; tuttavia, la compliance al trattamento non è molto elevata, in genere compresa tra il 50 e il 60%.

In caso di intolleranza alla CPAP, se la causa della patologia è un'alterazione della conformazione ossea o mucosa del distretto maxillo-facciale, è possibile ricorrere all'uso di bite notturni, che modificano l'angolo mandibolare per favorire la respirazione, alla chirurgia maxillo-facciale (plastiche mascellari) od otorinolaringoiatrica (palatoplastiche, turbinatoplastiche, uvuloplastiche, rimozione di polipi, adenoidi o tonsille...). Un altro approccio consiste nell'impianto di elettrodi stimolatori a livello del nervo ipoglosso e di un sensore da posizionare negli spazi intercostali per individuare gli atti inspiratori.

In alcuni casi selezionati è possibile tentare un approccio farmacologico. Secondo alcuni studi, non tutti gli eventi di apnea/ipopnea terminano con un arousal, perché il paziente riprende a respirare normalmente per l'attivazione dei muscoli dilatatori delle vie aeree indotta dall'iperapnea. Ritardare gli arousal aumentandone la soglia mediante farmaci ipnotici/sedativi come eszopiclone, trazodone e tiagabina in alcuni sottogruppi di pazienti potrebbe ridurre la frammentazione del sonno e permettere di raggiungere più facilmente gli stadi di sonno profondo (NREM), in cui gli eventi ostruttivi sono meno frequenti rispetto alla fase REM. Tuttavia, l'applicabilità di questo principio risulta essere piuttosto limitata, in quanto in circa il 15-25% dei pazienti le vie aeree hanno un'elevata tendenza al collasso e l'arousal può essere indispensabile per portare alla ripresa del respiro (*Eckert DJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013*). Altre caratteristiche richieste per il trattamento con i sedativi sono una soglia medio-bassa di arousal e una buona risposta della muscolatura respiratoria all'iperapnea, fattori che limitano il potenziale di applicazione della terapia al 35% dei pazienti. Il problema principale che limita l'applicabilità dei farmaci ipnotici/sedativi è l'impossibilità di ottenere una stima di tutte le caratteristiche delle vie

aeree richieste se non con metodiche invasive che non vengono di norma impiegate durante lo studio del sonno (*Younes M. Clin Chest Med. 2019*). Per questi motivi i farmaci ipnoinducanti devono essere riservati ad una quota molto selezionata di soggetti con OSAS.

Nel 6-14% dei pazienti, nonostante l'uso adeguato dei macchinari per la CPAP, permane la sonnolenza diurna (si parla di sonnolenza eccessiva residua o RES/residual excessive sleepiness). In questi casi possono essere utilizzati farmaci ad azione psicostimolante, come ad esempio modafinil e armodafinil, che si sono dimostrati efficaci nel migliorare la sonnolenza diurna e lo stato di attenzione/allerta se confrontati con placebo. L'uso di tali farmaci tuttavia non si associa a un miglioramento della qualità di vita o di altri aspetti cognitivi (memoria, funzioni esecutive, linguaggio) (*Avellar AB, et al. Sleep Med Rev. 2016*). Gli effetti collaterali della terapia con psicostimolanti non si sono mai dimostrati gravi. Bisogna tuttavia ricordare che al momento attuale in Italia nessun farmaco possiede un'indicazione da scheda tecnica all'uso in pazienti affetti da OSAS con eccessiva sonnolenza diurna.

CONCLUSIONI

- L'OSAS è il più comune disturbo del respiro correlato al sonno, dovuto al collasso delle vie aeree superiori.
- Oltre ai sintomi diurni (sonnolenza, riduzione delle prestazioni cognitive, incidenti) e notturni (roncopatia, apnee, nicturia), essa si correla ad aumentato rischio cardiometabolico e perioperatorio.
- Prima di effettuare un test diagnostico (polisonnografia, monitoraggio cardiorespiratorio), è bene selezionare i pazienti sulla base delle caratteristiche cliniche ed eventualmente mediante l'uso di questionari e modelli predittivi (Berlin, ESS, STOP-BANG).
- Dopo aver tentato misure correttive sullo stile di vita e sul peso corporeo, la prima linea di terapia medica si basa sulla CPAP. Se si verifica intolleranza al trattamento, in casi selezionati si può provare un approccio mediante bite notturni o chirurgico. Se i sintomi diurni persistono nonostante tutti i trattamenti (RES), in una quota di pazienti è possibile valutare un approccio farmacologico. ●

Sonno e Malattia di Parkinson

Eleonora Del Prete, Roberto Ceravolo, Ubaldo Bonuccelli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Neurologia, Università di Pisa

■ Sin dalla prima descrizione della Malattia di Parkinson (MP) "An Essay on Shaking Palsy-1817", i disturbi del sonno sono stati descritti come parte integrante della malattia. Circa duecento anni di ricerca clinica hanno ampiamente confermato le osservazioni originali di James Parkinson, tanto che i disturbi del sonno rappresentano oggi uno dei disturbi non motori più importanti e frequenti della malattia, seppur spesso sottostimati e poco trattati. Peraltro alcuni disturbi del sonno, in particolare l'insonnia ed il disturbo comportamentale del sonno REM (REM Behaviour Disorder - RBD), possono comparire molti anni prima dell'esordio della sintomatologia motoria e rappresentare un marcatore preclinico di sinucleinopatia. I principali disturbi del sonno nella MP sono costituiti da: insonnia, parasonnie tra cui l'RBD, sindrome delle gambe senza riposo (Restless legs syndrome - RLS), il disturbo con movimenti periodici degli arti (Periodic Limb Movement Disorder - PLMD) ed i disturbi respiratori nel sonno come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome - OSAS). Sebbene tali disturbi abbiano caratteristiche simili a quelle presenti nella popolazione generale, nei pazienti con MP presentano alcuni aspetti peculiari (*Tabella*).

INSONNIA

Con il termine insonnia si comprendono la difficoltà nell'addormentamento, di mantenimento del sonno, e/o risvegli precoci al mattino. Tra i disturbi del sonno associati a MP, l'insonnia è il più frequente ed interessa circa l'80% dei pazienti (*Ylikoski A, et al. Neurol Sci. 2015*). I pazienti con MP in genere non hanno problemi dell'addormentamento, ma una volta addormentati hanno diffi-

coltà a mantenere il sonno. La frammentazione del sonno è in assoluto il "tipo" di insonnia più frequentemente lamentato ed impatta negativamente sulla qualità della vita. I fattori di rischio principali sono la fase avanzata di malattia ed il genere femminile. Tra i meccanismi fisiopatologici alla base dell'insonnia nella MP un ruolo potrebbe essere attribuito alla degenerazione che interessa regioni cerebrali specie troncoencefaliche, importanti nell'omeostasi del ritmo sonno veglia che influenzano negativamente il consolidamento del sonno. Inoltre i sintomi motori e non motori della malattia possono a loro volta essere responsabili della frammentazione del sonno. Ad esempio la presenza di tremore negli stadi più superficiali del sonno o durante i risvegli notturni, la presenza di rigidità e bradicinesia notturna, contrazioni distoniche dolorose, necessità di urinare durante la notte, comorbidità psichiatriche come depressione, ansia ed allucinazioni. La terapia dopaminergica stessa, specie se ad alte dosi, può indurre attivazione della vigilanza inducendo in alcuni casi una frammentazione del sonno notturno. Alcuni disturbi primari del sonno, come quelli respiratori, la RLS e i PLMD, possono a loro volta contribuire ad una alterazione della qualità del sonno. Tali condizioni spesso coesistono nello stesso paziente e devono essere attentamente valutate per un appropriato trattamento. Una dettagliata storia clinica e delle caratteristiche del sonno sono fondamentali per un'accurata diagnosi di insonnia e la terapia farmacologica in corso deve essere valutata attentamente, con particolare riguardo ai farmaci potenzialmente attivanti o al contrario induttori di sonnolenza. Esistono strumenti di valutazione oggettiva delle caratteristiche del sonno nella MP, tra queste una delle più utilizzate è la Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) e un'altra scala che tiene in consi-

TABELLA

DISTURBI DEL SONNO COMUNEMENTE PRESENTI NELLA MALATTIA DI PARKINSON

DISTURBI DEL SONNO	SINTOMI	CONDIZIONI DA VALUTARE	GESTIONE
Insonnia	Difficoltà: 1) addormentamento, 2) mantenimento del sonno, 3) risveglio precoce al mattino	Effetto della terapia dopaminergica, depressione, dolore, rigidità, nicturia	Igiene del sonno, Trattamento farmacologico
Disturbo comportamentale del sonno REM	Il soggetto vive il proprio sogno con movimenti anche violenti degli arti, parlando, gridando; rischio di lesioni per il soggetto e la persona che dorme vicino	Escludere apnee ostruttive durante il sonno, parasonnie NREM, attacchi di panico o crisi epilettiche	Misure ambientali per minimizzare le lesioni, Trattamento farmacologico
Sindrome delle gambe senza riposo	Urgenza di muovere le gambe che può essere o meno associata a sensazione spiacevole. Sintomi presenti nei periodi di riposo o inattività, sensazione di beneficio dal movimento della gambe	Escludere la presenza di un disturbo da movimenti periodici degli arti, comorbidità mediche (deficit ferro, diabete, insufficienza renale, neuropatia periferica)	Trattamento farmacologico
Disturbo da movimenti periodici degli arti	Movimenti ritmici agli arti come estensione dell'alluce, dorsi-flessione della caviglia, occasionale flessione del ginocchio o anca	Escludere la presenza di sindrome delle gambe senza riposo	Trattamento farmacologico
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno	Russamento rumoroso, risvegli improvvisi accompagnati da sensazione di soffocamento, sonnolenza diurna	Escludere disturbo comportamentale del sonno REM	CPAP
Eccessiva sonnolenza diurna	Sonnolenza durante il giorno	Ricerca di disturbi primari del sonno (insonnia o apnee ostruttive), titolazione terapia dopaminergica	Trattamento di eventuale disturbo del sonno, Modifica terapia dopaminergica, Trattamento farmacologico

derazione il sonno notturno e la vigilanza diurna in modo separato, la Scale for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA-Sleep). L'esecuzione della polisonnografia (PSG) può essere indicata, specie nel sospetto di apnee ostruttive nel sonno o di parasonnie. Recentemente è stata pubblicata una revisione sul trattamento dei sintomi non motori nella MP e in merito all'insonnia nessun farmaco valutato è risultato sicuramente efficace

nel controllo di tale disturbo, con l'eccezione della melatonina che avrebbe mostrato effetti di miglioramento di alcuni aspetti del sonno (Seppi K, et al. *Mov Disord.* 2019). Il trattamento dell'insonnia dipende in generale dalle sue cause: la riemersione notturna dei sintomi parkinsoniani può influenzare negativamente il sonno e attraverso la riduzione di rigidità, bradicinesia e tremore può essere migliorato il pattern ipnico. In questi casi si

possono impiegare formulazioni a rilascio prolungato di L-Dopa e dopaminoagonisti in somministrazione serale; inoltre un'ottimizzazione della terapia dopaminergica può influenzare il sonno indirettamente migliorando l'umore e la fatica. I disturbi dell'umore possono influenzare negativamente il sonno e vari studi controllati con Paroxetina, Venlafaxina e Nortriptilina hanno mostrato che il trattamento della depressione è associato a miglioramento della qualità del sonno. Disturbi del ritmo circadiano sono stati descritti in pazienti con MP, ed infatti interventi che agiscono sul ritmo circadiano come la fototerapia naturale o artificiale, hanno prodotto effetti incoraggianti. La stimolazione cerebrale profonda utilizzata in primis per il controllo della sintomatologia motoria si è mostrata efficace anche nel miglioramento dell'insonnia nei pazienti con MP.

DISTURBI DEL MOVIMENTO IN RELAZIONE AL SONNO (RLS, PLMD)

La RLS, anche nota come malattia di Willis-Ekbom, è considerata un disturbo motorio in relazione al sonno. Secondo i criteri diagnostici dell'ICSD-3 (*ICSD 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine. 2014*). I sintomi necessari per la diagnosi sono la sensazione di urgenza a muovere le gambe insieme ad una sensazione spiacevole agli arti inferiori che peggiora con l'inattività e si risolve con il movimento. Tale sintomatologia ha un chiaro ritmo circadiano con comparsa in tarda serata con la possibilità di esordire sempre prima durante la giornata a mano a mano che il disturbo tende a cronicizzare.

I PLMD sono un altro disturbo motorio in relazione al sonno caratterizzato da movimenti periodici degli arti inferiori durante il sonno che comportano un chiaro disturbo del sonno o sono funzionalmente invalidanti.

La prevalenza della RLS nella MP è variabile e risente delle differenze nei criteri diagnostici e metodi di rilevazione impiegate negli studi; tuttavia anche considerando tale variabilità la prevalenza di questo disturbo appare superiore nella MP rispetto alla popolazione generale (*Videnovic A. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018*). La prevalenza della PLMD non è stata indagata in modo sistematico, e sebbene sia di frequente riscontro in pazienti con RLS la relazione tra questi due disturbi nella MP non è ad

oggi stata chiarita. Sebbene sia la RLS che la MP presentino miglioramento a seguito del trattamento con dopaminoagonisti e un peggioramento con l'utilizzo di farmaci bloccanti i recettori dopaminergici, non ci sono evidenze che la RLS peggiori con la progressione della MP. I fattori di rischio per la comparsa della RLS nei pazienti con MP sono rappresentati da una maggiore gravità dei sintomi motori, da comorbidità per depressione ed anemia sideropenica (*Videnovic A. Mov Disord. 2017*). La diagnosi di RLS in pazienti con MP può essere difficile per la presenza di sintomi notturni che mimano tale disturbo come ad esempio la rigidità degli arti inferiori, l'acatisia, e la distonia. Non essendo disponibili studi randomizzati per il trattamento della RLS in MP, il trattamento è quello comunemente utilizzato per le forme idiopatiche. I farmaci più comunemente utilizzati sono i Dopaminoagonisti come, Pramipexolo, Ropinirolo e Rotigotina, così come Gabapentin, Pregabalin e supplementazione di ferro. Prima di intraprendere una terapia farmacologica è importante valutare i livelli di ferro e ferritina (ridotti in caso di anemia) e della Capacità Totale Legante il Ferro (TIBC) per considerare la supplementazione di ferro se necessaria. È inoltre importante ricordare che alcuni farmaci come bloccanti dei recettori dopaminergici, antistaminici e anticolinergici possono esacerbare tale condizione. Da tempo è noto che benché i dopaminoagonisti siano efficaci nel trattamento della RLS, tale efficacia può essere ridotta nel tempo dal fenomeno dell'"augmentation", caratterizzato dalla comparsa dei disturbi motori in modo anticipato nelle ore della giornata, con incremento della gravità dei sintomi. Una volta presentatasi tale complicanza i dopaminoagonisti vengono usualmente sostituiti/associati con Gabapentin, Pregabalin o oppioidi.

DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

I disturbi respiratori durante il sonno comprendono una serie di disturbi caratterizzati dalla cessazione della respirazione durante il sonno. Le apnee durante il sonno sono il prototipo di tale disturbo e possono essere classificate in ostruttive, centrali e miste (ostruttive e centrali insieme). La prevalenza nella MP della OSAS sembra essere sovrapponibile a quella della popolazione generale. Il meccanismo fisiopatologico responsabile



delle apnee durate il sonno è il collasso ripetuto delle vie respiratorie a livello faringeo durante il sonno. L'obesità e un'elevata circonferenza del collo sono considerati fattori di rischio nella popolazione generale, tuttavia raramente i pazienti con MP sono sovrappeso. Questa considerazione pone l'accento su altri fattori di rischio nella MP come la rigidità toracica o la bradicinesia che potrebbero contribuire all'aumento delle resistenze a livello delle vie aeree superiori durante la notte. Le apnee centrali invece sono correlate ad una interruzione della respirazione a livello dei centri respiratori troncoencefalici. Ci sono pochi studi che esplorano l'effetto delle apnee sui sintomi motori e non motori della MP; inoltre anche la stessa relazione tra la presenza di apnee e l'eccessiva sonnolenza diurna pare poco chiara. Ad oggi è dimostrato che la ripetuta ipossiemia notturna, i risvegli e l'iperattivazione del sistema autonomo possono avere un effetto negativo sulla salute globale del paziente con possibili effetti sulle comorbidità MP-specifiche. La PSG è il gold standard per la diagnosi dei disturbi respiratori durante il sonno. Esiste però la possibilità di registrazione del disturbo respiratorio mediante monitoraggio ambulatoriale che presenta alcune limitazioni tra cui la mancata possibilità di evidenziare vocalizzazioni, movimenti degli arti e tono muscolare (importanti per la diagnosi di RBD). Esistono inoltre alcune scale cliniche come il Berlin Questionnaire e la STOP-BANG che possono essere utilizzate per lo screening delle apnee, ma la loro specificità si riduce con l'incremento della gravità delle apnee e non sono state utilizzate in modo sistematico nella MP. L'utilizzo di terapia a pressione positiva con maschera nasale è il trattamento principale nei pa-

zienti MP con OSAS. Generalmente tale trattamento è ben tollerato, anche se la scelta di una maschera nasale appropriata può rappresentare un momento critico per la presenza di aspetti interferenti con la tollerabilità della maschera come la scialorrea. La terapia posizionale, dispositivi dentali per l'avanzamento della mandibola ed interventi chirurgici, rappresentano altre possibilità di approccio al trattamento dell'OSAS nella MP.

SONNOLENZA DIURNA NELLA MP

La sonnolenza diurna in pazienti con MP viene riferita come un irresistibile ma consapevole necessità di dormire, ma in alcuni casi, può associarsi alla sonnolenza il cosiddetto "colpo di sonno", cioè un addormentamento improvviso e senza consapevolezza. La prevalenza di eccessiva sonnolenza diurna nella MP si aggira tra il 20 ed il 60% (*Simuni T, et al. Mov Disord. 2015*) ma nei pazienti senza terapia dopaminergica la sonnolenza diurna sembra avere una prevalenza simile rispetto ai controlli. Generalmente i pazienti con MP e sonnolenza sono di sesso maschile, più anziani, presentano disturbi cognitivi, depressione, disturbi del sistema autonomo ed altri sintomi non motori. Ad oggi non è ancora completamente chiaro quale sia il meccanismo alla base della sonnolenza diurna nella MP: sono stati proposti diversi meccanismi come la degenerazione del sistema neuronale ipotalamico dell'ipocretina, alterazione di centri di regolazione del sonno troncoencefalici e una disfunzione del ritmo circadiano. Inoltre è importante valutare l'impatto dei farmaci su tale sintomo, infatti la L-Dopa ed in maggior misura i dopaminoagonisti provocano sonnolenza

diurna in modo dose-dipendente. L'eccessiva sonnolenza diurna può essere identificata nei pazienti attraverso scale di autovalutazione come la Epworth Sleepiness Scale (ESS) o attraverso misurazioni oggettive come il Test delle Latenze Multiple del Sonno (MSLT). Per la corretta gestione della sonnolenza diurna nella MP è importante identificarne le possibili cause: a volte è sufficiente un aggiustamento farmacologico o l'individuazione di coesistenti disturbi del sonno. I trials clinici con farmaci "risveglianti" ad oggi non sono stati in grado di fornire indicazioni sul trattamento terapeutico di questo disturbo. Sono emersi risultati contrastanti in merito all'efficacia del Modafinil ed effetti positivi sulla sonnolenza diurna sono emersi utilizzando la caffeina ed altri farmaci che agiscono sui recettori per l'adenosina, ma ulteriori dati sono necessari per confermare questo risultato. Sicuramente è di fondamentale importanza promuovere un adeguata igiene del sonno, effettuare regolare attività fisica e favorire l'esposizione alla luce durante il giorno.

DISTURBO COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM

L'RBD è una parasonnia REM caratterizzata da vocalizzazioni e movimenti talvolta finalizzati al contenuto del sogno che si manifesta durante questa fase del sonno. La caratteristica tipica di tale disturbo è la perdita della fisiologica atonia presente in REM che rende possibili i movimenti durante il sogno con potenziali lesioni al soggetto o alla persona che dorme vicino. L'RBD è di particolare interesse perché rappresenta anche un sintomo pre-motorio delle sinucleinopatie come la MP, la Malattia a Corpi di Lewy o l'Atrofia Multisistemica (*Li Y, et al. Neurology. 2017*). Infatti la presenza di RBD confermato con polisonnografia è considerato il sintomo più specifico e predittivo di MP e rappresenta uno dei criteri per la diagnosi di MP prodromica. La prevalenza nella popolazione generale di RBD è 0,5-2%, mentre i tassi di prevalenza nella MP oscillano fra 4-70% (*Videnovic A. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018*). Nei centri specializzati in Disturbi del Movimento la prevalenza di RBD confermato attraverso la PSG è del 39-46%, e del 25% nei pazienti con MP de novo (*Zhang J, et al. BMC Neurol. 2017*).

L'81% dei soggetti con RBD entro 14 anni presenteranno la comparsa di sinucleinopatia ed entro 13 anni di sintomatologia motoria (*Postuma RB, et al. Nat Rev Neurol. 2016*). La diagnosi di RBD è possibile evidenziando i movimenti e soprattutto la presenza di atonia in fase REM del sonno attraverso la video-PSG. Esistono questionari per lo screening dell'RBD con una sensibilità che varia dal 74-96% e specificità dal 56 al 92%, quest'ultima tuttavia è troppo bassa per poter utilizzare i questionari a fini diagnostici. L'educazione del paziente e di colui che gli dorme vicino è la prima cosa da considerare in presenza di RBD, incoraggiando un adeguamento nella sicurezza dell'ambiente di sonno. Dal punto di vista terapeutico i farmaci più comunemente utilizzati sono il Clonazepam e la Melatonina retard ma studi controllati recenti hanno messo in dubbio la loro reale efficacia (*Shin C, et al. J Neurol Sci. 2019; Gilat M, et al. Mov Disord. 2019*). La Melatonina si è mostrata meglio tollerata del Clonazepam che ha effetto sedativo e potenziale effetto dismnesico. Nel caso in cui la monoterapia non sia efficace è possibile tentare l'associazione fra i due agenti.

ALTERAZIONI DEL RITMO CIRCADIANO

Il ritmo circadiano è un ritmo biologico e comportamentale con una periodicità di circa 24h che influenza la maggior parte dei processi fisiologici. Numerosi studi hanno messo in evidenza un'alterazione nella produzione endogena di Melatonina e della secrezione del Cortisolo in pazienti con MP, insieme ad alterazioni della variabilità circadiana della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della temperatura corporea.

I disturbi del sonno sono una condizione molto frequente nella MP, una corretta individuazione e trattamento possono migliorare significativamente la qualità della vita del paziente. Nel paziente con MP tuttavia spesso questi disturbi non sono di facile individuazione a causa della compresenza di sintomatologia motoria e non motoria altrettanto invalidante. Una corretta educazione del paziente e del caregiver con indicazioni al riconoscimento dei sintomi che accompagnano i disturbi del sonno e una più accurata ricerca dei disturbi da parte del medico nei pazienti con MP può migliorare la qualità di vita del paziente. ●

Disturbi del Sonno e Demenze

Alessandro Padovani^{1,2}, Andrea Scalvini¹, Andrea Pilotto^{1,3}

1. Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia | 2. Centro per i Disturbi del Comportamento e per le Malattie Neurodegenerative, Università degli Studi di Brescia | 3. FERB, Trescore Balneario

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse al rapporto tra disturbi del sonno e neurodegenerazione, anche alla luce di alcune evidenze a favore di una possibile relazione causale tra disturbo del sonno e il rischio di sviluppare una demenza. Di fatto, tutte le diverse forme di demenza sono associate, oltre che ad alterazioni della sfera cognitiva, a diversi disturbi a carico di altri domini, inclusi quelli del sonno. Le alterazioni a carico del sonno sono generalmente più gravi di quanto osservato con l'invecchiamento e influenzano sfavorevolmente la qualità di vita dei malati e dei loro caregivers (*McCurry SM, et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1999*). Sebbene i disturbi del sonno siano generalmente attribuiti al processo degenerativo e ad alterazioni a carico di determinate aree cerebrali, diversi sono i fattori che contribuiscono alla comparsa dei disturbi del sonno in corso di demenza. La malattia di Alzheimer (AD) è associata a un ritardo nella fase circadiana, a differenza della tipica anticipazione con l'invecchiamento; a tale fenomeno viene attribuita l'insorgenza dell'agitazione serotina e la stessa difficoltà di addormentamento. Nelle demenze associate a sinucleinopatia, il principale disturbo del sonno è caratterizzato da un disturbo della fase REM. Così come per altri disturbi della sfera comportamentale, anche l'insonnia è ritenuta una causa di precoce istituzionalizzazione nonché di un aumentato rischio di mortalità. Dato il notevole impatto negativo del sonno e dei problemi circadiani nei pazienti affetti da demenza, particolare attenzione dovrebbe essere dedicata alla sua tempestiva rilevazione e ad un adeguato inquadramento diagnostico alla luce del quale mettere in atto la più idonea gestione terapeutica.

IDISTURBI DI SONNO NELLE DEMENZE

Le diverse forme di demenza sono associate a diversi tipi di disturbo del sonno e disturbi del ritmo circadiano (*Figura 1*) e secondo diversi autori, una adeguata valutazione del sonno mediante strumenti neurofisiologici potrebbe essere utile non solo nella diagnostica differenziale ma anche per una tempestiva e precoce individuazione di un iniziale decadimento cognitivo.

Nell'AD numerosi studi hanno documentato la presenza di disturbi del sonno in almeno il 40-50% dei pazienti con valori di prevalenza e gravità correlati alla gravità della demenza. I disturbi del sonno possono comparire già nelle fasi iniziali della AD, anche prima di una significativa compromissione cognitiva. Infatti, secondo alcuni studi, le fasi precliniche della AD sono già caratterizzate da una alterata qualità del sonno e una durata del sonno più breve, del tutto analoghe a quanto osservato nelle fasi più avanzate della malattia (*Vitiello MV, et al. CNS Drugs. 2001; Ju YE, et al. JAMA Neurol. 2013*). Negli ultimi anni, vi sono stati numerosi studi che avrebbero dimostrato una relazione bidirezionale tra patologia AD (*Ju YE, et al. Nat Rev Neurol. 2014*), ovvero che vi sarebbe una correlazione tra accumulo di placche amiloide- β , proteina Tau, e Neurofilamenti e riduzione del sonno mediata da una ridotta secrezione di ipocretina e melatonina da una parte e da una ridotta eliminazione di beta-amiloide dall'altra (*Figura 2*).

Nell'ambito della Malattia di Alzheimer, frequenti sono altri disturbi quali l'ipersonnia diurna, un ritardo del ritmo circadiano e il fenomeno del cosiddetto sundowning (*Dauvilliers Y. Sleep Med. 2007; Ancoli-Israel S, et al. J Am Geriatr Soc. 1991; Guarnieri B, et al. Dement Geriatr*

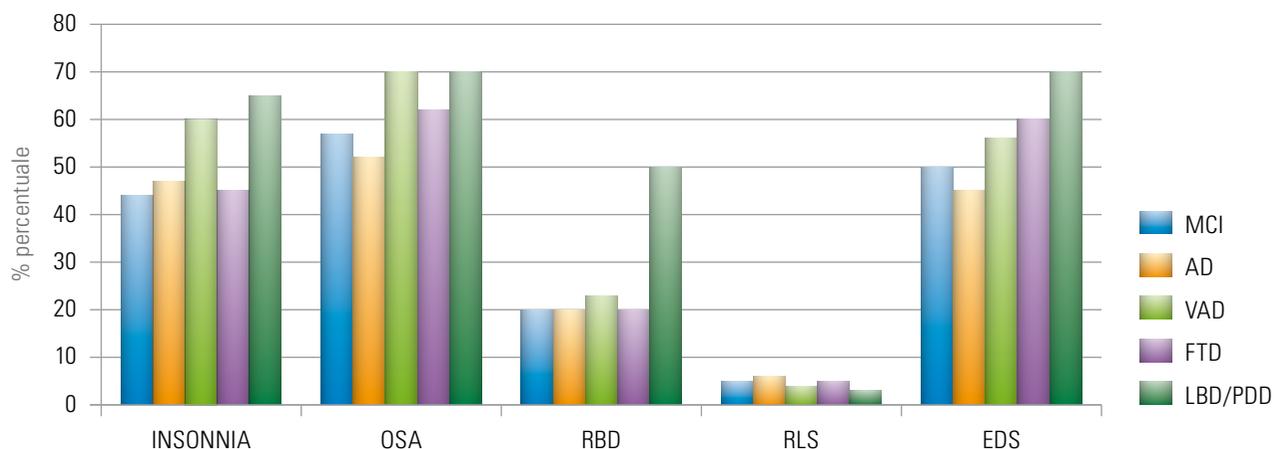


Figura 1: Prevalenza di Insonnia e altri disturbi del sonno per tipo di demenza. MCI = decadimento cognitivo lieve; AD = malattia di Alzheimer; VaD = demenza vascolare; FTD = demenza frontotemporale; LBD = demenza con Corpi di Lewy; PDD = demenza Parkinsoniana; OSA = apnea ostruttiva nel sonno; RBD = disturbo comportamentale del sonno REM; RLS = sindrome delle gambe senza riposo; EDS = sonnolenza diurna eccessiva (modificato da Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012).

Cogn Disord. 2012). Infine, oltre alla ampiamente documentata relazione tra insonnia, disturbo del tono dell'umore e apatia, alcuni dati indicano che la presenza di una compromissione ipnica rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di delirium, dispercezioni visive, nonché peggioramento dello stato cognitivo. Recenti studi hanno indagato la prevalenza e le caratteristiche dei disturbi nella Malattia Fronto-Temporale (Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012). I risultati hanno segnalato valori simili a quanto osservato nell'AD e caratteristiche sovrapponibili ad eccezione di una maggiore frammentazione dell'attività nell'FTD con avanzamenti o ritardi circadiani maggiormente frequenti (Anderson KN, et al. *Eur J Neurol.* 2009). La demenza con Corpi di Lewy (DLB) e la malattia di Parkinson (PD) con demenza (PDD) sono patologicamente simili e possono essere raggruppate come malattia dei Corpi di Lewy (LBD). Queste forme di demenza LBD hanno la più alta prevalenza di disturbi del sonno e circadiani di qualsiasi demenza e vi sono evidenze a favore di una prevalenza pari al 90% dei pazienti (Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; Ondo WG, et al. *Neurology.* 2001). L'insonnia è il disturbo del sonno più comune nell'LBD e si configura come una combinazione di latenza prolungata del sonno, aumento della frammentazione del sonno, incubi e

risveglio mattutino; l'ipersonnia diurna, compresi gli "attacchi di sonno", è anche comune (prevalenza del 50% circa) e contribuisce a peggiorare la qualità della vita e i rischi per la sicurezza nell'LBD (Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; Ondo WG, et al. *Neurology.* 2001). In termini di disturbi primari del sonno, il disturbo del comportamento del sonno REM (RBD), una parasonnia caratterizzata da perdita dell'atonia muscolare e comparsa di movimenti involontari occasionalmente violenti, è comune in LBD ed è un criterio diagnostico di supporto per DLB. In effetti, una buona parte dei pazienti con RBD in forma "idiopatica" sviluppa un disturbo extrapiramidale tale da includere la RBD idiopatica tra le sinucleinopatie (Howell MJ, et al. *JAMA Neurol.* 2015). Nell'ambito dei disturbi del sonno, deve essere incluso un altro disturbo del sonno primario associato a PD ovvero la sindrome delle gambe senza riposo (RLS), la cui prevalenza non è chiara e varia a seconda degli studi dal 2 al 20% (Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; Rijsman RM, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014). La demenza vascolare (VD), la seconda causa principale di demenza, sebbene eterogenea dal punto di vista patogenetico e dal punto di vista neuropatologico e dei fattori di rischio, è stata oggetto di studi meno numerosi che hanno determinato valori di prevalenza superiori

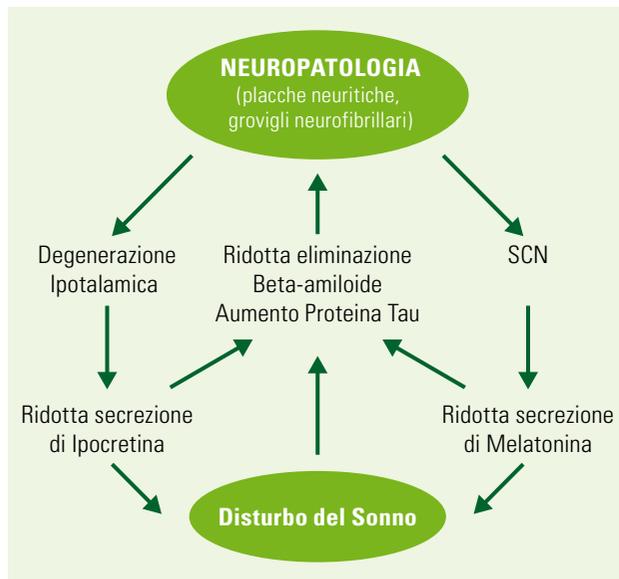


Figura 2: Lo schema descrive i meccanismi alla base della relazione tra disturbi del sonno e Malattia di Alzheimer.

a quanto osservato nella demenza di Alzheimer senza evidenziare associazioni caratteristiche con specifici disturbi o sintomi del sonno ad esclusione di una aumentata correlazione con l'OSA (Guarnieri B, et al. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012). Oltre al sonno e ai disturbi circadiani principalmente associati a varie demenze, ci sono ulteriori fattori che possono peggiorare i sintomi o complicare il trattamento. Le comorbidità che causano dolore o disagio o condizioni psichiatriche come la depressione (Ancoli-Israel S, et al. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006), peggiorano l'insonnia notturna. I farmaci per la demenza di base così come i farmaci per le condizioni di comorbidità (ad es. inalatori di agonisti β_2 per malattia polmonare, farmaci antiipertensivi) possono contribuire al disturbo del sonno. L'igiene del sonno, che comprende la regolarità e la tempistica del sonno, il pisolino, il rituale della buonanotte, l'attività diurna, la luce e il rumore notturno, possono essere scarsi nella demenza e quindi esacerbare i problemi di veglia. A causa delle complesse interrelazioni tra fisiopatologia della demenza, effetto della demenza sull'igiene del sonno, disturbi del sonno primario, effetti terapeutici e altri fattori, è necessario un approccio globale per la diagnosi e il trattamento dei disturbi del sonno nella demenza (Figura 3).

APPROCCIO CLINICO AI DISTURBI DEL SONNO NELLA DEMENZA

La valutazione del sonno e dei disturbi circadiani nella demenza inizia con una completa raccolta anamnestica. Dal momento che le persone affette da disturbo cognitivo potrebbero non ricordare i sintomi in modo accurato, la storia collaterale dei caregiver è essenziale. L'anamnesi clinica dovrebbe valutare la presenza di sintomi di disturbi primari del sonno, come russamento, ipersonnia, apnee osservate, parasonnie, sindrome delle gambe senza riposo e movimenti delle gambe durante il sonno. I tempi e la regolarità del sonno notturno e dei sonnellini diurni (intenzionali e involontari) sono importanti da accertare. Oltre a queste caratteristiche cliniche tipicamente interrogate durante una valutazione del sonno, gli individui con demenza dovrebbero essere specificamente interrogati sulla presenza di "sundowning", allucinazioni, attacchi di sonno, e vagabondaggio notturno. Se la causa della demenza è nota, la storia dovrebbe ricercare i problemi di sonno-veglia caratteristici della malattia di base. Ad esempio, nei pazienti con la malattia di Parkinson, dovrebbe essere ottenuta una relazione temporale dettagliata tra la somministrazione di farmaci dopaminergici e i sintomi di RLS. In tutti i casi, è necessario tenere conto del "burden" complessivo dei disturbi del sonno sia per il paziente che per il caregiver. Dovrebbero essere valutati i fattori che contribuiscono ad una compromissione del sonno, tra i quali 1) depressione e ansia; 2) comorbidità che causano dolore o disagio; 3) comorbidità che causano risvegli notturni (ad es. ipertrofia prostatica che causa frequente nicturia); 4) farmaci inclusi integratori e farmaci da banco; 5) uso corrente e precedente di alcol, tabacco, caffeina e altre sostanze; 6) alloggio e sistemazione per la notte; 7) grado, frequenza e regolarità dell'attività fisica; 8) attività sociale e professionale; 9) tempistica e regolarità dei pasti; 10) esposizione alla luce e al rumore durante il giorno e la notte. Le scale generalmente utilizzate per la valutazione del sonno, come Epworth Sleepiness Scale (ESS) o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Johns MW. *Sleep.* 1991; Buysse DJ, et al. *Psychiatry Res.* 1989), non sono state validate specificatamente per l'uso nella demenza. Tuttavia, queste e altre scale sono ancora utili per se-



Figura 3: Il diagramma illustra un possibile percorso diagnostico-terapeutico per la gestione dei disturbi di sonno nel corso di demenza.

quire le singole tendenze nel tempo. I dati oggettivi sui modelli di attività circadiana e sul sonno notturno sono utili per diagnosticare i disturbi del sonno e valutare la risposta al trattamento. I registri del sonno da soli potrebbero non essere accurati nelle persone con demenza. Gli actigrafi, utilizzando sensori di movimento indossabili non invasivi, possono essere utili per valutare la presenza di disturbi circadiani. Inoltre, sono disponibili algoritmi di valutazione del sonno convalidati per analizzare alcuni dati come il tempo di sonno totale e l'efficienza del sonno. A tal riguardo, l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) ha raccomandato di utilizzare regolarmente gli actigrafi e i registri del sonno per valutare la presenza di ritmi irregolari di veglia durante la demenza (*Tractenberg RE, et al. J Sleep Res. 2003*). Se ci sono sintomi di un disturbo del sonno primario come OSA, disturbo del movimento periodico degli arti o RBD, la polisonnografia (PSG) è il gold standard per la diagnosi.

LA GESTIONE TERAPEUTICA DEI DISTURBI DEL SONNO IN CORSO DI DEMENZA

L'approccio terapeutico ai problemi del sonno nella demenza è simile a quello della popolazione generale, ma con un'attenzione aggiuntiva prestata per evitare di esacerbare la compromissione cognitiva, ridurre il rischio di lesioni e ridurre il carico del caregiver. In primo luogo, devono essere valutati e trattati eventuali disturbi del sonno primari sottostanti. In secondo luogo, dovrebbero essere affrontati se presenti i disturbi dell'umore e dell'ansia, evitando farmaci ad azione anticolinergica. In terzo luogo, il dolore, la nicturia o altre condizioni di comorbidità che interferiscono con il sonno dovrebbero essere affrontate nella miglior misura possibile e i farmaci che influenzano il sonno (compresi quelli per la malattia da demenza sottostante) dovrebbero essere adeguati per ottimizzare il funzionamento della veglia. La gestione delle condizioni di comorbidità e dei farmaci di un paziente richiede uno stretto coordinamento con il paziente, il caregiver, gli altri medici del paziente e altri operatori sanitari, ed è di solito l'aspetto più dispendioso in termini di cura dei pazienti affetti da demenza con disturbi del sonno. Infine, se persistono problemi di sonno-veglia, si preferiscono trattamenti non farmacologici, a causa del rischio di sedazione, sintomi cognitivi, cadute, lesioni e interazioni farmacologiche con trattamenti farmacologici. In casi resistenti, i trattamenti farmacologici possono anche essere aggiunti con cautela.

Esclusi eventuali disturbi secondari, il trattamento dei disturbi del sonno nella demenza dovrebbe mirare alla individuazione e alla cura dei disturbi primari del sonno. Nella popolazione generale, l'OSA contribuisce alla frammentazione notturna del sonno, all'insonnia, all'ipersonnia diurna, alla disfunzione cognitiva e alla riduzione dell'umore. Pertanto, si prevede che nella popolazione demente l'OSA avrebbe effetti simili e potenzialmente peggiori. L'OSA è molto comune nell'AD, presente nel 40% dei pazienti con AD in generale e in aumento al 70% in ambito istituzionalizzato (*McCurry SM, et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1999; Vitiello MV, et al. CNS Drugs. 2001; Guarnieri B, et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012*). In effetti, avere OSA aumenta il rischio di demenza. Nei pazienti che hanno già la demenza, i dati

esistenti supportano il trattamento di qualsiasi OSA. In uno studio randomizzato su pazienti affetti da demenza, il trattamento dell'OSA con pressione positiva delle vie aeree (PAP) ha contribuito a rallentare il declino cognitivo (Ancoli-Israel S, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2008). La sindrome delle gambe senza riposo e il disturbo periodico del movimento degli arti (PLMD) sono comuni nella LBD, in particolare la PDD. L'approccio terapeutico è lo stesso di RLS e PLMD idiopatici. La carenza di ferro può peggiorare RLS e PLMD e dovrebbe essere trattata utilizzando integratori. I farmaci tipicamente usati per RLS e PLMD come agonisti della dopamina e gabapentin sono potenzialmente efficaci nella popolazione con demenza. Il disturbo del comportamento del sonno REM richiede la conferma del PSG. Dovrebbero essere consigliate precauzioni comportamentali, al fine di garantire l'incolumità del paziente o del coniuge. Nei casi in cui il paziente o il compagno di letto sono a rischio di lesioni, alcuni autori consigliano sia il clonazepam che la melatonina sebbene gli studi clinici hanno riportato dati contrastanti (Aurora RN, et al. *J Clin Sleep Med.* 2010). L'ipersonnia può persistere nonostante il trattamento dei disturbi primari del sonno notturno, in particolare nella LBD. Il trattamento con farmaci stimolanti, agenti anti-cataplettici o sodio oxibato può essere appropriato se i pazienti hanno narcolessia *bona fide*, tuttavia, si dovrebbe prestare particolare attenzione per ridurre al minimo gli effetti collaterali, in particolare il peggioramento dei sintomi cognitivi o eventuale malattia cardiovascolare. Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, questi sono parte integrante e fondamentale per un'adeguata gestione dei disturbi del sonno nei pazienti con demenza. L'igiene ottimale del sonno include comportamenti che promuovono un sonno consolidato durante la notte, compresi periodi di sonno notturni regolari e adeguati, riduzione al minimo dei sonnellini, riduzione al minimo delle sostanze che alterano il sonno (alcol, tabacco, caffeina e altri), ottenimento di regolare attività fisica vigorosa, evitando un'eccessiva luce vicino al coricarsi, sviluppare una routine per coricarsi per passare dalla veglia al sonno, dormire in un ambiente favorevole al sonno (buio, fresco, silenzioso, senza televisione) e usare il letto solo per dormire (cioè controllo dello stimolo). In uno studio su pazienti affetti da demenza residenti in case di riposo,

l'educazione all'igiene del sonno ha portato a un tempo di sonno totale più lungo durante la notte, misurato con actigrafi, 9,6 ore, rispetto ai controlli, 7,8 ore (McCurry SM, et al. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012). Anche l'efficienza del sonno, la percentuale di tempo trascorso a letto che viene dormito, è stata migliorata, l'84% nel gruppo di igiene del sonno rispetto al 75% nei controlli. L'aumento dell'attività fisica durante il giorno e l'interazione sociale hanno dimostrato di migliorare la vigilanza durante il giorno e il sonno notturno nella popolazione anziana (Richards KC, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2011; Richards KC, et al. *J Am Geriatr Soc.* 2005). I potenziali meccanismi includono l'aumento del sonno ad onde lente a seguito di uno sforzo fisico, un aumento delle *zeitgeber* circadiane da regolare attività fisica/sociale, fattori psicologici o altri meccanismi. Molti studi sull'attività fisica e sociale come interventi sul sonno hanno utilizzato un trattamento multimodale, pertanto i benefici individuali dell'attività fisica o sociale sono difficili da accertare. Uno studio controllato randomizzato in AD e PD ha mostrato un effetto positivo di un'attività fisica più intensa e strutturata. In questo studio, i pazienti hanno avuto sessioni di allenamento per 1 ora, 3 volte a settimana, per 6 mesi. Le routine di allenamento sono state progettate, personalizzate e supervisionate da professionisti, per indirizzare il 60-80% della frequenza cardiaca massima. I partecipanti che sono stati in grado di mantenere questo livello di regolare attività fisica hanno dimostrato benefici nel sonno misurati dal mini questionario sul sonno e nelle attività quotidiane (Nascimento CM, et al. *Geriatr Gerontol Int.* 2014). Le attività sociali e professionali se costanti e stabili forniscono un valido aiuto per l'orologio circadiano e scoraggiano le persone dal dormire durante il giorno. In una popolazione demente, un intervento di sola attività sociale strutturata ha ridotto il sonno diurno misurato mediante actigrafi e, nel sottogruppo di partecipanti con scarsa efficienza del sonno notturno, ha aumentato il tempo di sonno totale notturno (Tewary S, et al. *Dementia (London).* 2018). Nel complesso, le attività fisiche e sociali strutturate hanno effetti da neutri a positivi sul sonno, con una tendenza a maggiori benefici con il trattamento multimodale e con un'attività fisica più vigorosa.

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, diverse sono le opzioni a disposizione. I dati esistenti sulla me-

latonina nella demenza sono equivoci e una metanalisi di Cochrane nel 2014 (McCleery J, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014), non ha riscontrato alcun beneficio della melatonina nei pazienti con demenza e con disturbi del sonno. Un'altra metanalisi nel 2015 di Xu et al. ha riportato un beneficio per la melatonina di circa 24 minuti sul tempo di sonno totale (TST), piccoli (~ 2%) miglioramenti nell'efficienza del sonno e no benefici cognitivi (Xu J, et al. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015). Uno studio controllato randomizzato più recente che utilizzava melatonina a rilascio lento da 2 mg per 24 settimane ha scoperto che, rispetto al placebo, si è verificato un minor declino cognitivo e funzionale nonché un miglioramento della componente di efficienza del sonno (Asayama K, et al. *J Nippon Med Sch.* 2003). Complessivamente, i dati esistenti sulla melatonina suggeriscono un possibile beneficio in termini di sonno notturno di circa mezz'ora e una ridotta frequenza di risvegli. In generale, la melatonina è ben tollerata con effetti collaterali minimi a basse dosi, sebbene vada utilizzata con cautela nei soggetti con ipertensione arteriosa. Pertanto, negli individui che non rispondono agli interventi comportamentali, è ragionevole provare una bassa dose di melatonina (2-5 mg) di notte, monitorando oggettivamente le misurazioni del sonno/circadiane. Gli antidepressivi sedativi sono prescritti frequentemente per le loro qualità ipniche, ma ci sono dati molto limitati sugli antidepressivi per il sonno nella demenza. Uno studio di trazodone 50 mg prima di coricarsi nell'AD ha dimostrato un miglioramento di 42,5 minuti nel tempo di sonno totale durante la notte e non sono stati segnalati effetti avversi significativi, incluso quello cognitivo (Camargos EF, et al. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014). Gli antidepressivi con proprietà anticolinergiche (come gli antidepressivi triciclici) possono peggiorare la cognizione in AD e LBD e la maggior parte degli antidepressivi peggiora anche la RLS. Le benzodiazepine tipiche, in particolare quelle a lunga durata d'azione, sono state associate ad un aumentato rischio di cadute, amnesia anterograda, sonnolenza diurna, confusione, effetti negativi sulla cognizione e rischio di dipendenza o abuso (Billioti de Gage S, et al. *BMJ.* 2014). Sono preferiti gli agonisti dei recettori delle benzodiazepine non benzodiazepinici (NBBRA, ad esempio zolpidem e zaleplon), poiché hanno un'emi-vita più breve e sono generalmente meglio tollerati, con

meno rischi di dipendenza o abuso. Tuttavia, le NBBRA non sono state testate specificamente nella popolazione con demenza. Inoltre, sono associati ad effetti collaterali avversi come sedazione mattutina e parasonnie nella popolazione generale e ad un aumentato rischio di cadute nella popolazione anziana. Pertanto, questi farmaci devono essere usati con molta cautela se non del tutto evitati nei pazienti con demenza. Per quanto riguarda l'ipersonia, pochi sono gli studi che hanno valutato l'effetto dei farmaci stimolanti come il Modafinil e il Metilfenidato e i risultati non hanno mostrato alcun beneficio significativo.

CONCLUSIONI

I disturbi del sonno e circadiani sono comuni in tutti i tipi di demenza sebbene più frequenti nelle forme correlate a sinucleinopatia. Alcuni recenti studi hanno suggerito che la presenza di un disturbo del sonno rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi cognitivi e in particolare per la demenza (Guarnieri B, et al. *Eur Neurol.* 2015; Xu W, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019). L'approccio clinico al sonno e ai disturbi circadiani nella demenza richiede una approfondita valutazione e un approccio interdisciplinare che permetta un'adeguata gestione delle condizioni che possono influire negativamente sul sonno, nonché una personalizzata proposta di intervento comportamentale e farmacologica. I disturbi primari del sonno come l'apnea ostruttiva del sonno devono essere opportunamente identificati e trattati. I pazienti e i caregivers dovrebbero garantire una buona igiene del sonno e promuovere una costante attività sociale e fisica durante il giorno. Esistono dati scarsi per consigliare l'uso di farmaci ipnotici per i disturbi del sonno nella demenza, con solo un piccolo studio che mostra un beneficio del trazodone a basso dosaggio. Data la natura generalmente benigna della terapia con melatonina, questa dovrebbe essere somministrata per prima. I trattamenti farmacologici devono essere aggiunti con cautela, a causa del rischio di effetti collaterali cognitivi, sedazione e cadute nella popolazione demente e anziana. Indipendentemente dalla modalità di trattamento, è essenziale seguire da vicino i pazienti con demenza e disturbi del sonno, con un monitoraggio seriale della risposta individuale al trattamento. ●

Reciproche **interazioni del sonno** con l'epilessia e la cefalea: revisione narrativa

Andrea Romigi

IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo, Responsabile Centro di Medicina del Sonno

■ L'IMPORTANZA DEL SONNO

“Di tutti i piaceri che lentamente mi abbandonano, uno dei più preziosi, e più comuni al tempo stesso, è il sonno”, così l'imperatore Adriano nelle parole di Marguerite Yourcenar (*“Memorie di Adriano”*), considerava il sonno un processo tutt'altro che passivo. Se una qualche patologia interferisce con il sonno, indirettamente interferisce con i fondamentali processi cognitivi e viceversa il sonno può diventare un modulatore dinamico di fenomeni che ne hanno necessità per esprimersi e manifestarsi. Solo alla fine del XIX secolo, William Gowers dimostrò che circa il 21% dei pazienti istituzionalizzati con epilessia riportava crisi esclusivamente nel sonno ed il 37% sia in veglia che in sonno. Introdusse, pertanto, il concetto di *“pure sleep epilepsy”*, che avrebbe trovato conferma negli anni successivi ove le forme di epilessia con manifestazioni esclusivamente in sonno sarebbero almeno il 6% e fino al 10% se considerati anche i pazienti con rare manifestazioni diurne. Janz negli anni Sessanta introdusse un ulteriore concetto, quello di *“epilessia al risveglio”*, descrivendo nell'omonima forma di epilessia generalizzata idiopatica giovanile mioclonica (per l'appunto la sindrome di “Janz”) la presenza di crisi entro due ore dal risveglio.

FORME DI EPILESSIA SONNO-CORRELATA

Considerando che le anomalie epilettiformi intercritiche (IEA) all'EEG sono attivate da alcune fasi del sonno (in particolare la N2 di sonno nonREM), non è insolito che ci siano alcuni tipi di epilessie che si manifestano più frequentemente durante sonno. In particolare sia le crisi che le IEA sono attivate dal sonno NREM, che possiamo definire come una condizione di ipersincronizzazione cerebrale che può elicitare la propensione a generare crisi epilettiche e anomalie parossistiche. Alcune forme di epilessia hanno esclusiva manifestazione in sonno, forse l'esempio più emblematico è la sindrome da stato di male epilettico “subclinico” in sonno (ESES), che presenta attività costituita da complessi punta-onda continui durante sonno, interrotta solo dal sonno REM un'encefalopatia epilettica con disturbi del comportamento e deficit cognitivi, presenza di crisi epilettiche nel cui spettro rientrano differenti forme ma che presentano in comune il tipico effetto di “sleep potentiation” con la presenza di parossismi EEG continui in almeno l'85% del sonno nonREM. La sindrome è stata anche definita sindrome di Penelope, in cui si disfa la notte ciò che viene appreso di giorno condizionando negativamente la possibilità del bambino di apprendere. Un'altra forma di epilessia sonno-correlata è l'epilessia auto-limitante del bambino a parossismi centrottemporali o rolandici che è l'epilessia infantile più comune. Qui si rilevano scariche di punte centrottemporali attivate esclusivamente durante sonno e crisi focali a prevalente espressione motoria. L'epilessia mioclonica giovanile o sindrome di Janz, pre-

senta invece crisi miocloniche tipicamente al risveglio. Esiste infine una rara forma di epilessia, circa 1% di tutte le forme, caratterizzata dalla presenza di crisi epilettiche ipermotorie/distoniche in sonno, recentemente definita Epilessia Ipermotoria in Sonno. Ci sono numerosi episodi in sonno, stereotipati, di variabile durata, pluriquotidiani, che possono inizialmente essere difficili da distinguere rispetto a parasonnie, visto che sia l'epilessia che il sonno possono portare a una perdita temporanea del controllo della neocorteccia dei mammiferi sugli strati inferiori favorendo, attraverso una substrato comune, l'emergenza di fenomeni motori, che possono essere riferiti a modelli stereotipati, congeniti. Il 10% di queste forme di epilessia presentano una trasmissione genetica autosomica dominante causata da mutazioni in un gene che codifica per le subunità alfa (CHRNA2,4) e beta (CHRNA2) del recettore nicotinico dell'acetilcolina o per un canale del potassio (KCNT1). La diagnosi è complessa infatti le IEA sono assenti in almeno il 44% dei pazienti e le crisi sono prive di correlato EEG nel 51% dei soggetti, ed è pertanto basata sull'espressione clinica, su video degli episodi clinici e potrà essere confermata dalla registrazione videopolisonnografica di laboratorio (Gibbon FM, et al. *Arch Dis Child*. 2019; Sudbrack-Oliveira P, et al. *Sleep Med*. 2019).

EFFETTI DELL'EPILESSIA SUL SONNO

Da molti anni è noto che crisi epilettiche e IEA inducono frammentazione del sonno. In particolare la riduzione del tempo di sonno, del sonno profondo (stadio N3 di sonno nonREM), del sonno REM ed un parallelo incremento del sonno leggero (fasi N1 ed N2 di sonno nonREM), delle transizioni di fase, della quantità di veglia durante il sonno e degli arousal vengono rilevati. Un'analisi più profonda del sonno, definita "microstruttura del sonno" permette di meglio descrivere il dinamico processo del sonno che risente di numerose influenze sia esterne sia interne che ne modificano la stabilità determinando dei microrisvegli o arousal, che si esprimono poligraficamente con la comparsa di eventi fasici, i quali non vengono tuttavia presi in adeguata considerazione dall'analisi classica di tipo macrostrutturale. Tale incongruenza dell'analisi macrostrutturale ha indotto a ricercare chia-

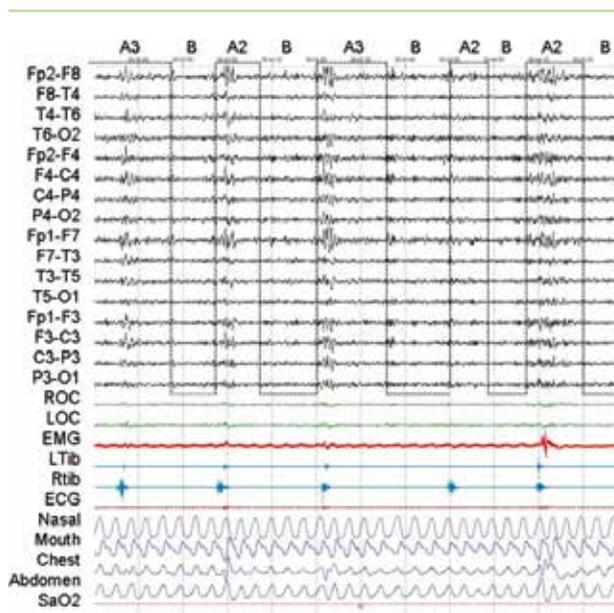


Figura: Esempio di videopolisonnografia completa che mostra una correlazione tra fase "attiva" del pattern alternante ciclico (A) e attività motoria in sonno non epilettica (movimenti periodici notturni). Le contrazioni muscolari del tibiale anteriore si verificano dopo l'inizio della fase A e ne seguono la stessa ricorrenza ciclica.

vi di lettura diverse. È stata individuata la presenza di un particolare tipo di tracciato costituito dall'alternanza di sequenze caratterizzate da una "attivazione" del sonno (fase A) subito seguita da periodi di quiescenza propri della fase di sonno in atto (fase B). Tale tracciato è stato definito Tracciato Alternante Ciclico o CAP (Cyclic Alternating Pattern) ovvero una successione regolare di cicli CAP (fase A + fase B) e non-CAP. La Fase A ha un potere attivante sia sulle IEA che sulle crisi epilettiche in sonno, ma anche su fenomeni ipermotori non epilettici come movimenti periodici, parasonnie, mentre la Fase B svolge un ruolo di inibizione (vedi figura). Il CAP rate (quantità percentuale di CAP rispetto al sonno NREM) è un indicatore della frammentazione del sonno. L'epilessia induce dal punto di vista della microstruttura un incremento del CAP rate ma a sua volta il CAP rappresenta la porta di ingresso delle IEA e delle crisi sonno-correlate inducendo pertanto una sorta di circolo vizioso (Sudbrack-Oliveira P, et al. *Sleep Med*. 2019; Parrino L, et al. *Sleep Med Rev*. 2018).

RITMI CIRCADIANI ED EPILESSIA: DALLA CRONOEPILETTOLOGIA ALLA CRONOFARMACOTERAPIA

Uno degli spunti più moderni nei rapporti tra epilessia e sonno è rappresentato dal rapporto con i ritmi circadiani. La luce, le attività quotidiane e il cibo sono dei segnali che modulano gli eventi oscillatori cellulari e conseguenti fenomeni ritmici sia a livello del SNC (modulazione dei ritmi sonno-veglia, prestazioni cognitive), metabolici, ed output diretti ad organi quali cuore, fegato, rene e muscoli. Questi fenomeni sono mediati da i cosiddetti "clock-controlled genes" la cui attivazione ed inattivazione è mediata dalla luce mediante un "relè" circadiano nel nucleo soprachiasmatico. Un ritmo per essere circadiano oltre ad avere un periodo di circa 24 ore deve anche essere "entrainable" cioè capace di oscillare. L'importanza di questi ritmi e dell'allineamento dell'attività genica "oscillatoria" dei geni Period (PER1, PER2), dei criptocromi si è evidenziata anche nel modulare gli effetti dell'epilessia sul sonno. I ritmi circadiani possono da una parte modulare comparsa e severità delle crisi epilettiche, dall'altra, ancora più interessante, fenomeni patologici come l'epilessia possono ridurre la resilienza del sistema ed indurre alterazioni ormonali, delle oscillazioni della temperatura corporea, dell'attività e dell'architettura del sonno che generano un nuovo circolo vizioso nella modulazione dell'epilessia. Recenti lavori sui modelli sperimentali e colture di ippocampo ottenute dalle lobectomie temporali dei pazienti con epilessia temporale farmaco-resistente hanno dimostrato che la distribuzione delle crisi circadiana e ultradiana (<24 ore) soprattutto nelle epilessie temporali induce alterazioni di fase e riduzioni di ampiezza nel modello oscillatorio dei "clock-controlled genes" in aree ampiamente epilettogene inducendo un disallineamento dei ritmi oscillatori circadiani, che nei modelli sperimentali sembra conseguenza dei fenomeni di epilettogenesi. Da questo nasce un approccio del tutto nuovo al trattamento che potrebbe avere come obiettivo il riaccoppiamento dei processi oscillatori, ipotizzando che esso possa conseguentemente indurre una riduzione delle crisi e delle comorbilità. A seconda delle sedi del focolaio le crisi possono presentare un profilo ultradiano/

circadiano specifico. In un recente lavoro (*Spencer DC, et al. Epilepsia. 2016*) sulla distribuzione delle anomalie intercritiche e delle crisi rilevate da neurostimolatori intracranici impiantati su pazienti affetti da forme di epilessia farmaco-resistente sia temporo-mesiale che neocorticale temporale e frontale una ritmicità circadiana è risultata in almeno il 50% delle 3 popolazioni sia delle IEA isolate che delle scariche protratte in assenza di correlato clinico e delle crisi elettrocliniche. Una maggiore comprensione della ritmicità biologica dell'epilessia potrebbe avere importanti implicazioni per il trattamento e la sicurezza, consentendo potenzialmente di cucire su misura i trattamenti una volta identificato il modello sottostante con possibili implicazioni anche su quei pazienti a maggior rischio di morte improvvisa in epilessia. Nasce così un concetto importante quello di "cronofarmacoterapia", terapie "sincronizzate" con particolari fasi del ciclo circadiano potrebbero portare a una strategia di gestione più personalizzata e su misura per i pazienti con epilessia, avendo come idea di fondo di trattare il problema nella fase di maggiore suscettibilità. Piccoli studi sembrano confermare questa ipotesi, in particolare quando si prendono in considerazione forme di epilessia sonno-correlata (come la forma ipermotoria sonno-correlata o la forma a parossismi rolandici del bambino) la rimodulazione "circadiana" delle dosi sembra poter ottenere percentuali più elevate di responder (83%) e di pazienti liberi da crisi (61%) con possibili ricadute anche sul versante della tollerabilità (*Khan S, et al. Lancet Neurol. 2018*).

SONNO E FARMACI ANTIEPILETTICI

I farmaci antiepilettici (FAE) mostrano un impatto sul sonno. Classicamente è sempre stato dicotomizzato questo effetto. I FAE possono indurre una frammentazione del sonno ed un peggioramento della qualità del sonno intesa come riduzione del sonno profondo (stadio N3 di sonno nonREM) e di sonno REM ed un aumento dell'arousability e del pattern alternante ciclico. Dall'altra i FAE, soprattutto di ultima generazione, possono indurre un effetto neutrale o positivo sul sonno espressione di un effetto diretto (ipotizzato) od indiretto dovuto al miglioramento clinico ed EEGgrafico del pa-

ziente che in virtù del minor numero di crisi epilettiche e di parossismi presenta una minore frammentazione del sonno. La maggior parte dei FAE di vecchia generazione mostra maggiore frammentazione del sonno (benzodiazepine, barbiturici, fenitoina, valproato), mentre ci sono dati contrastanti sugli effetti della carbamazepina; tra i nuovi FAE, levetiracetam, topiramato, zonisamide e lacosamide sembrano mostrare un profilo "neutrale", al contrario la lamotrigina, il gabapentin, il pregabalin, perampanel ed eslicarbazepina (quest'ultima dati non pubblicati del nostro gruppo) sembrano mostrare un profilo favorevole. L'altro aspetto importante è l'effetto dei FAE sulla vigilanza e la possibile comparsa di sonnolenza diurna. Quest'ultima presenta in epilessia una genesi multifattoriale (*Maestri M, et al. Sleep Breath. 2019; Romigi A, et al. Epilepsia. 2014*). La sonnolenza soggettiva è l'effetto collaterale più frequente dei FAE tradizionali (AEDS) e può portare alla sospensione della terapie in una percentuale compresa tra 3 e 22%. L'intensità della sonnolenza è direttamente correlata politerapia, alla dose giornaliera di farmaco e al tipo. Una titolazione lenta, bassa dosi di FAE e l'uso di formulazioni a rilascio modificato potrebbero ridurre l'incidenza.

EPILESSIA E COMORBILITÀ IN SONNO: L'OSAS

Il ruolo dei disturbi del sonno comorbidi, in particolare quello di sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS), nel causare sonnolenza nei pazienti con epilessia e nell'esacerbare ulteriormente la frequenza di crisi è stata evidenziata in letteratura. L'OSAS è comune nei pazienti epilettici; secondo i dati più recenti quasi ¼ dei pazienti consecutivamente valutati per monitoraggio videoEEG protratto soffre di OSAS da moderato a grave con un rischio aumentato di 10 volte se i pazienti presentano sonnolenza diurna. Esistono prove di una relazione bidirezionale tra OSA ed epilessia. Da una parte l'OSAS sembra predisporre all'epilessia incrementando la frammentazione del sonno, il CAP rate, la privazione del sonno, l'ipossiemia cerebrale intermittente, l'instabilità autonoma e l'aumento dell'attività simpatica. Ma l'epilessia potrebbe predisporre all'OSAS mediante l'incremento ponderale e la depressione respiratoria indotta dai FAE ma anche per una predisposizione ove

i meccanismi comuni potrebbero risiedere proprio nella frammentazione del sonno. Diversi fattori di rischio comuni per OSAS hanno dimostrato di essere significativi nei pazienti affetti da epilessia, in particolare l'età avanzata, il sesso maschile e l'obesità. Inoltre, alcune condizioni specifiche, come convulsioni refrattarie, politerapia antiepilettica e utilizzo della stimolazione del nervo vago, sembrano rendere questi pazienti particolarmente inclini all'OSAS. I dati prospettici sull'efficacia della ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) per il controllo delle crisi sono scarsi ma spingono a pensare che la CPAP possa indurre la comparsa di un significativo numero di pazienti responder con parallelo miglioramento di sonnolenza e aspetti cognitivi. Pertanto sarebbe giustificato lo screening sistematico mediante questionari per OSAS e una soglia bassa per l'esecuzione di esami poligrafici (*Somboon T, et al. Chest. 2019*).

CEFALEA E SONNO

L'emicrania condivide una relazione complessa e poco compresa con il sonno. I pazienti riferiscono costantemente di dormire male prima e durante gli attacchi di emicrania, identificando nella deprivazione di sonno un trigger dell'emicrania. D'altra parte viene segnalato che il sonno svolge un ruolo terapeutico nel porre fine alla cefalea. Un numero crescente di prove suggerisce che, come per l'epilessia, potrebbe esserci un substrato comune che potrebbe risiedere nei comuni siti anatomici (l'ipotalamo), neurotrasmettitori (es. serotonina e dopamina) e nella disfunzione del sistema glnfatico (*Rains JC. Headache. 2018*).

INSONNIA ED EMICRANIA

I pazienti affetti da emicrania riportano un aumento dell'insonnia nei periodi liberi da crisi, caratterizzata da difficoltà di addormentamento, mantenimento del sonno, scarsa qualità del sonno, soggettiva riduzione del tempo totale del sonno, eccessiva sonnolenza diurna, e sonno non ristoratore. Tali disturbi sono presenti anche in pazienti che non presentano ansia e depressione in comorbilità. Questo rilievo ha anche portato a pensare che una riduzione del sonno possa far parte del fenotipo

dell'emicrania. A tal fine, diversi studi hanno esaminato la macrostruttura del sonno indicando una possibile correlazione tra ridotta efficienza del sonno, ridotto sonno profondo (stadio N3 di sonno nonREM), ridotto sonno REM. Due terzi dei pazienti con emicrania riferiscono almeno occasionali mal di testa che li svegliano dal sonno, spesso a emergenza dal sonno REM e sonno ad onde lente. Gli attacchi di emicrania mattutina aumentano con l'età verificandosi solo nel 16% dei ventenni e nel 58% di quelli ultrasessantenni. Tale riscontro potrebbe essere la conseguenza della maggiore frammentazione del sonno con l'età o, in modo più interessante, ciò può riflettere un comune substrato nei processi di deterioramento delle strutture tronco encefaliche e dei meccanismi di modulazione del sonno ipotalamici. Per quanto riguarda le implicazioni cliniche, l'insonnia è poco diagnosticata e soprattutto non trattata nei pazienti con emicrania (*Yang CP, et al. Curr Pain Headache Rep. 2017*). Il trattamento non farmacologico dell'insonnia nei pazienti con emicrania mediante la terapia cognitivo comportamentale dell'insonnia mostra benefici significativi sull'efficienza del sonno così come riduzioni della frequenza degli episodi emicranici.

È molto probabile che la melatonina possa rappresentare una valida via comune sia nella stabilizzazione del sonno che per la profilassi dell'emicrania. La letteratura attuale riguardo l'efficacia della melatonina nella prevenzione dell'emicrania è ancora limitata ma in crescita come riportato in una recentissima metanalisi (*Long R, et al. Medicine (Baltimore). 2019*).

EMICRANIA ED OSAS

La diagnosi di OSAS si accompagna a sintomi e segni noti quali sonnolenza, fatica, insonnia, russamento, disturbi respiratori notturni o un disturbo medico o psichiatrico associato quali ipertensione, malattia coronarica, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, diabete, deficit cognitivi o disturbo dell'umore. Sono riportate inoltre anche frequenti cefalee mattutine o al risveglio, ricondotte a condizioni predisponenti quali l'ipossipemia e l'ipercapnia che generalmente si risolve con il suo trattamento dell'OSAS. Pazienti affetti da cefalea quotidiana cronica hanno maggiori probabilità di essere

russatori quotidiani rispetto ai soggetti di controllo ed è stato suggerito che essi debbano essere sottoposti a screening per l'apnea notturna. In due studi condotti su adulti e bambini rispettivamente è stato riportato che l'emicrania che si verifica al mattino è associata a disturbi respiratori sonno-correlati. I dati della letteratura ci dicono che i pazienti emicranici hanno tassi di apnee del sonno simili alla popolazione generale. In uno studio norvegese i tassi di incidenza e severità dell'OSAS sono simili in pazienti affetti da emicrania con aura, senz'aura e nella popolazione generale. Pertanto se da una parte la cefalea è sintomo comune dell'OSAS e il russamento è un fattore di rischio per cefalea quotidiana cronica ci sono oltre 40 studi di popolazione che non trovano aumento dei tassi di OSAS nei pazienti con emicrania. Ciononostante i pazienti affetti da emicrania ed OSAS condividono alcuni comuni fattori di rischio quali l'obesità. Inoltre, è possibile che gli emicranici abbiano una soglia più bassa per la comparsa della cefalea correlato all'ipossipia, che ciò contribuisca alla frequenza degli episodi e alla loro resistenza ai farmaci. Considerando che l'OSAS è sottodiagnosticata nella popolazione generale e rappresenta un potenziale fattore di rischio modificabile per eventi vascolari, la valutazione clinica dei pazienti con emicrania dovrebbe includere lo screening clinico e strumentale dell'OSAS quando opportuno (*Rains JC. Headache. 2018*).

CONCLUSIONI

Comuni substrati neurobiologici uniscono il sonno sia all'epilessia che alla cefalea. Da una parte i rapporti tra epilessia e sonno sono variamente modulati dai ritmi circadiani, dalla presenza di comorbilità in sonno, dalle manifestazioni cliniche della malattia (le crisi epilettiche), dalle anomalie parossistiche dell'EEG e infine dai farmaci antiepilettici. D'altra parte sonno ed emicrania sono stati da sempre associati in particolare la deprivazione di sonno spesso intesa come trigger di cefalea e al contrario un sonno stabile e non frammentato quale rimedio degli episodi cefalalgici. Nonostante l'alto tasso di insonni tra i pazienti con cefalea, quest'ultima è poco diagnosticata e trattata, mentre benefici per entrambe le condizioni sono stati segnalati sia dagli approcci non farmacologici quali la CBTi e l'utilizzo della melatonina. ●

SERIPNOL®

BUSTINE • GOCCE

UTILE PER FAVORIRE RILASSAMENTO E SONNO



a base di L-TEANINA,
estratti secchi di
ZIZIPHUS e MAGNOLIA,
MELATONINA e MAGNESIO



Sonno e Sistema Immunitario

Roberto Ciccocioppo

Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università di Camerino

■ Il sonno e l'immunità sono collegati in modo bidirezionale. L'attivazione del sistema immunitario altera il sonno e il sonno, a sua volta, influenza le attività del sistema immunitario. La stimolazione del sistema immunitario da parte di agenti patogeni innesca una risposta infiammatoria che, a seconda della sua ampiezza e andamento temporale, può indurre un aumento della durata e della profondità del sonno, ma anche un'interruzione di esso. Al tempo stesso, il sonno ha effetti positivi sul sistema immunitario promuovendo così i meccanismi di difesa dell'ospite.

La percezione del rapporto fra sonno ed immunità è presente dall'antichità. Aristotele nella sua *"Parva Naturalia"* analizza alcune cause del sonno asserendo che esso è indotto da vapori caldi che durante la digestione o dopo aver consumato bevande calde salgono dallo stomaco. Allo stesso modo il sonno può essere favorito dallo stato febbrile poiché durante il sonno si ha dispersione del calore verso l'alto. All'inizio del XX secolo, è stata postulata l'esistenza di una ipnotossina che si accumula durante la veglia, induce il sonno per poi essere eliminata durante il sonno stesso. Attorno agli anni 80 del secolo scorso fu finalmente osservato che alcune endotossine di origine batterica, hanno proprietà ipnoinducenti.

Queste endotossine, attivando il sistema immunitario inducono il rilascio di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (TNF) e l'interleuchina (IL)-1 β , che agiscono facilitando la fase del sonno ad onde lente (la forma più profonda di sonno).

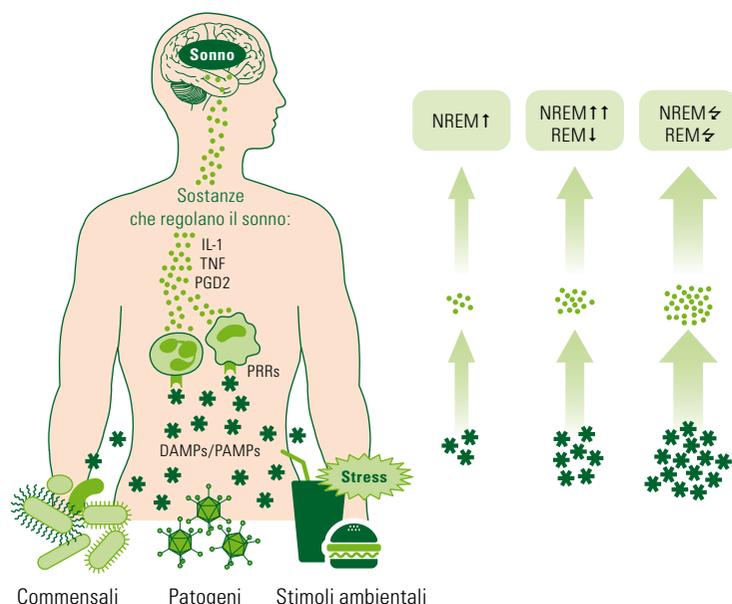
Al contrario, la perdita di sonno prolungata indebolisce i sistemi di difesa dell'organismo rendendoli meno efficaci. La diminuzione della risposta immunitaria associata alla riduzione del sonno è dimostrata anche dalla ridotta risposta alla vaccinazione da essa provocata.

ATTIVAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO E SONNO

Le malattie infettive in fase acuta provocano effetti centrali fra cui la febbre ed evocano una serie di sintomi tipici di malessere quali affaticamento, sonnolenza, ritiro sociale, umore negativo (depressione, ansia), ipersensibilità al dolore, e riduzione dell'appetito. Questi cambiamenti rappresentano risposte adattive del sistema nervoso centrale ed hanno lo scopo di aiutare il recupero dalle infezioni. Ad esempio, affaticamento e sonnolenza, promuovendo il riposo, facilitano il recupero di energie, poi utili a combattere l'infezione in corso. La relazione fra sistema immunitario e sonno sarebbe sostenuta da alcuni mediatori dell'infiammazione, tra cui citochine e prostaglandine.

Studi preclinici hanno dimostrato che le citochine pro-infiammatorie, tra cui le più studiate sono la IL-1 e la TNF, aumentano la durata del sonno non REM (N-REM) mentre le citochine antinfiammatorie come la IL-4, IL-10 e IL-13 riducono questa fase del sonno. In alcuni lavori è stato osservato che i livelli circolanti di IL-1, TNF e IL-6 raggiungono il picco massimo durante il sonno o al mattino presto, e questo starebbe ad indicare un loro ruolo nella regolazione fisiologica del ciclo sonno-veglia. Mentre non è chiaro se, come negli animali da laboratorio, le citochine pro-infiammatorie favoriscano o meno il sonno N-REM.

Anche le prostaglandine, sostanze endogene coinvolte nei processi infiammatori ed ottenute per metabolismo dell'acido arachidonico ad opera degli enzimi cicloossigenasi (COX) -1 e COX-2 sembrano avere proprietà ipnoinducenti. Infatti, la somministrazione acuta di farmaci antinfiammatori non steroidei come l'aspirina e l'ibuprofene, inibendo gli enzimi COX abbassano i livelli



Stimoli ambientali (ad es. assunzione di cibo, stress), batteri commensali e agenti patogeni infettivi, riconosciuti dal sistema immunitario come fattori di aggressione, evocano l'attivazione di recettori specifici noti come "Pattern Recognition Receptors" i quali se stimolati iniziano la risposta infiammatoria con la produzione di sostanze regolatorie del sonno, come l'interleuchina (IL)-1 e il fattore di necrosi tumorale (TNF). Queste sostanze, raggiunto il sistema nervoso centrale promuovono un aumento del sonno NREM (freccia a sinistra). Se la risposta infiammatoria è ancora più elevata si osserva un aumento ancor più marcato del sonno NREM e si ha la riduzione di quello REM (freccia centrale). Questi cambiamenti nella fisiologia del sonno sono funzionali al miglioramento della risposta immunitaria all'insulto. Tuttavia, un'attivazione immunitaria estrema (ad esempio durante una grave infezione) può produrre una marcata disregolazione sia della fase NREM che REM (freccia a destra), dando origine a disturbi del sonno conclamati (Adattata da Besedovsky et al. *Physiol Rev.* 2019).

di prostaglandine, attenuano l'efficienza del sonno, aumentano il numero di risvegli e riducono la durata del sonno profondo (Besedovsky L et al., *Physiol Rev* 2019). Complessivamente, i risultati preclinici e degli studi sull'uomo concordano nel dimostrare che l'esposizione ad agenti patogeni capaci di indurre la risposta infiammatoria evocano importanti alterazioni della qualità e della durata del sonno. I cambiamenti sono, in genere, accompagnati da un aumento del periodo non REM ed una diminuzione di quello REM. Poiché durante la fase REM la capacità di produrre calore corporeo è diminuita, la riduzione della sua durata è compatibile con l'aumento della temperatura che si manifesta durante gli stati febbrili e che a sua volta ha lo scopo di potenziare la risposta immunitaria verso l'aggressione di organismi estranei.

Complessivamente questa serie di dati supportano l'ipotesi dell'utilità del sonno nel facilitare l'allocazione di energia al sistema immunitario e nel caso di infezioni potenziare i meccanismi di difesa dell'organismo. Per contro, una carenza cronica di sonno potrebbe ridurre la reattività del sistema immunitario e con essa le difese dell'ospite in caso di infezione (Besedovsky L et al., *Physiol Rev* 2019, Irwin MR *Nat Rev Immunol.* 2019).

CARENZA CRONICA DI SONNO E SISTEMA IMMUNITARIO

Con il termine "disturbo del sonno" si intendono una serie di condizioni quali difficoltà di addormentamento, frammentazione del sonno, frequenti risvegli notturni, sonno troppo breve. L'insonnia è caratterizzata dalla combinazione di questi sintomi che si protraggono un periodo di tempo prolungato. A seconda delle linee guida diagnostiche, la diagnosi di insonnia prevede inoltre che i sintomi si manifestino con una frequenza specifica (ad es. almeno 3 volte a settimana) e persistano per un certo tempo (ad es. almeno 3 mesi). La diagnosi, oltre che avvenire per valutazioni soggettive, può beneficiare di analisi obiettive attraverso indagine polisomnografica. In caso di insonnia primaria (non attribuibile ad un altro disturbo o abuso di sostanze) di norma si osserva la riduzione del sonno totale, la latenza della fase di addormentamento si allunga, aumenta il numero di risvegli notturni, e aumenta il tempo di veglia totale durante la notte. I tracciati elettroencefalografici possono evidenziare accorciamento della durata del sonno ad onde lente e della fase REM. Nella popolazione generale il tasso di incidenza dei disturbi del sonno è di circa il 30%,

mentre per l'insonnia conclamata e di nuova diagnosi il valore si aggira attorno al 7%.

Nonostante l'elevata frequenza di questa patologia il suo impatto sulle funzioni del sistema immunitario ed il legame che essa ha con altre malattie non è stato ancora chiarito completamente. D'altro canto, il collegamento fra disturbi del sonno, infiammazione cronica (anche lieve), attivazione della microglia, disturbi neurologici e neuropsichiatrici, malattie degenerative, patologie cardiovascolari, disturbi metabolici e condizioni di dolore cronico è oramai ben dimostrato (*Irwin MR Nat Rev Immunol. 2019, Irwin MR Neuropsychopharmacology. 2017, de Vivo L et al., Science. 2017*).

Studi clinici hanno evidenziato, ad esempio, la stretta correlazione fra breve durata del sonno (<5 ore) infiammazione cronica (misurata come valore composito dei livelli circolanti di varie citochine; CRP, IL-6, TNF, sTNF-RII, IFN- γ) e aumento del rischio di mortalità. Questi risultati sono confermati da un recente lavoro di meta-analisi riguardante 40 studi di coorte prospettici, che complessivamente hanno riguardato oltre due milioni di partecipanti, nel quale è stato evidenziato che una durata del sonno inferiore a 7 ore al giorno è associata ad un aumento dell'incidenza di altre patologie tra cui depressione, ipertensione e diabete di tipo 2. Studi condotti su pazienti affetti da insonnia, in assenza di comorbidità hanno dimostrato che in questi soggetti si ha lo shift circadiano dei picchi circolanti di IL-6 e TNF, con aumento dei livelli diurni e declino di quelli notturni. Questa osservazione fornisce una evidenza diretta del legame fra disturbi del sonno e alterazioni del sistema immunitario la cui disregolazione potrebbe poi favorire l'insorgenza di altre malattie (*Irwin MR Nat Rev Immunol. 2019, Irwin MR Neuropsychopharmacology. 2017*).

DORMIRE PER NORMALIZZARE IL SISTEMA IMMUNITARIO

È stato dimostrato che il recupero di sonno contrasta le conseguenze neurocomportamentali negative dovute alla sua carenza. Ad esempio studi sperimentali dimostrano che dopo cinque notti di restrizione la somministrazione di varie dosi di sonno di recupero (0, 2, 4, 6, 8 e 10 ore) produce un miglioramento dose-dipendente

della vigilanza e delle performance valutate attraverso test psicometrici. D'altro canto, i risultati sperimentali hanno dimostrato che, nonostante questo miglioramento, né dopo una notte di 10 ore né dopo tre notti di otto ore di sonno le prestazioni complessive tornano a livelli basali. Ciò suggerisce che per il completo recupero è necessario un periodo di recupero molto lungo.

Gli effetti del recupero del sonno come mezzo per ripristinare la normale funzione immunitaria e migliorare infiammazione cronica sono meno noti. Negli ultimi anni, questa possibilità è stata oggetto di indagine in un congruo numero di studi preclinici e clinici.

I dati sino ad ora ottenuti, suggerendo un moderato ottimismo, dimostrano che dopo qualche notte di recupero del sonno alcuni marker infiammatori sono normalizzati; tuttavia altri tendono a rimanere alterati. In futuro sarà necessario valutare se prolungare il periodo di recupero del sonno potrà migliorare tutti i parametri immunitari. In alcuni studi è stato inoltre valutato se gli effetti della privazione di sonno sulla risposta immunitaria possano essere contrastati dalla somministrazione di uno o più brevi pisolini diurni. I risultati ottenuti non sono univoci in quanto gli studi naturalistici suggerirebbero una loro scarsa efficacia mentre studi di laboratorio indicherebbero un miglioramento dei parametri immunitari (*Besedovsky L et al., Physiol Rev 2019*).

CONCLUSIONI

Il sonno e il sistema immunitario sono collegati in modo bidirezionale. I mediatori dell'immunità, in particolare le citochine IL-1 e TNF e PGD2, sembrerebbero coinvolte nella regolazione fisiologica del sonno. Inoltre, in presenza di aggressione da patogeni, esse sono responsabili dell'aumento della quantità ed intensità del sonno non REM a scapito del sonno REM.

Il tipo di alterazione del sonno prodotto dall'attivazione del sistema immunitario è probabilmente legato ad una serie di fattori, fra cui tipo di agente patogeno responsabile dell'aggressione, la presenza di comorbidità, lo stadio e la gravità della risposta infiammatoria.

Una delle evidenze più forti a dimostrazione del ruolo del sistema immunitario nel contribuire ad alterare il sonno, viene da studi sugli effetti dell'immunoterapia. Questi

TABELLA

INDICAZIONI DI UTILITÀ CLINICA SUL RAPPORTO FRA SONNO ED IMMUNITÀ

Sulla base delle conoscenze acquisite sul rapporto fra sonno ed immunità è possibile stilare una serie di indicazioni di utilità clinica

▶ Dato che una risposta immunitaria ottimale è favorita dal sonno, i pazienti dovrebbero essere informati affinché dopo una vaccinazione facciano un buona dormita. La vaccinazione dovrebbe avvenire al momento ottimale (a seconda dell'antigene al mattino o alla sera) così da ottimizzare gli effetti benefici del sonno su di essa.

▶ Nota la relazione tra sonno ed esiti legati al rischio di infezione sarebbe opportuno che pazienti fortemente immunocompromessi, portatori di comorbidità oppure ospedalizzati (dove il rischio di infezione è più elevato) possano avere un sonno ristoratore. È stato documentato che, in ambiente ospedaliero, ridurre i fattori responsabili dei disturbi del sonno, come l'esposizione a rumore e luce riduce il rischio di complicanze e migliora il recupero.

▶ I disturbi del sonno possono aumentare le reazioni allergiche e peggiorare le risposte immunitarie correlate al tumore. Quindi pazienti portatori di queste patologie potrebbero beneficiare dei miglioramenti del sonno. Teoricamente, in altre situazioni, i pazienti potrebbero trarre vantaggio dalla privazione controllata e breve termine del sonno. Il trapianto di organi potrebbe essere una di queste condizioni poiché potrebbe trarre vantaggio dagli effetti immunosoppressivi della privazione del sonno.

▶ La prevenzione ed il trattamento del dolore postoperatorio hanno un significato clinico molto importante. I disturbi del sonno prima e dopo l'intervento chirurgico prolungano i tempi di recupero postoperatorio e sono associati ad aumento del dolore e della sofferenza postoperatoria. La gestione del sonno perioperatoria potrebbe essere utile ad accelerare i processi di recupero del paziente.

▶ Numerosi farmaci (antidepressivi, beta bloccanti, corticosteroidi, analgesici, etc.) hanno effetti negativi sul sonno, riducendo potenzialmente i suoi effetti benefici sul sistema immunitario. La scelta razionale di questi farmaci ed una corretta posologia possono essere utili nel ridurre l'impatto del loro uso sul sonno.

▶ In presenza di disturbi del sistema immunitario, l'immunoterapia può non solo essere utilizzata per migliorare la patologia primaria, ma anche per migliorare direttamente il sonno (per es. il trattamento con anticorpi anti IL-6 o anti-TNF hanno dimostrato capacità di migliorare il sonno).

studi hanno dimostrato che la riduzione dell'attività di alcune citochine (per es. TNF) a seguito del trattamento con anticorpi (per es. anti-TNF) migliora la qualità e la quantità del sonno.

Dal canto opposto è stato dimostrato che la manipolazione del sonno può influenzare un ampio ventaglio di parametri immunitari, che riguardano la funzione leucocitaria, la produzione e distribuzione delle citochine, la proliferazione cellulare, l'attivazione del complemento, l'espressione delle molecole di adesione cellulare. Per virtù di questi effetti il sonno può influenzare l'esito della risposta dell'organismo alle infezioni e alle vacci-

nazioni. Nel complesso, dagli studi sino ad ora condotti emerge che la risposta immunitaria è peggiorata dalla perdita di sonno, mentre un buon riposo migliora la capacità di recupero da patologie infettive ed infiammatorie. Attuare strategie volte a prevenire o a ridurre i disturbi del sonno durante il decorso di queste patologie può migliorare la prognosi del paziente. Il medico deve essere consapevole del fatto che molte patologie sono accompagnate a disturbi del sonno. È importante incoraggiare il paziente a migliorare i propri comportamenti con lo scopo di favorire il sonno. Questo può avere un impatto positivo sulla prognosi. ●

Farmacoterapia dei disturbi del sonno e principali linee guida

Laura Palagini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Psichiatria, Università di Pisa

INTRODUZIONE

La farmacoterapia dei disturbi del sonno è strettamente correlata al tipo di disturbo del sonno per cui ne è necessario in primis un corretto inquadramento. Mentre per l'insonnia si parla di farmaci ipnoinducenti gabaergici o agonisti dei recettori della melatonina, per i disturbi da ipersonnolenza di psicostimolanti, per i disturbi del ritmo circadiano di cronoregolatori, per i disturbi delle gambe senza riposo di farmaci dopamino-agonisti, per altri disturbi del sonno l'approccio farmacologico non è indicato come per esempio nella sindrome delle apnee notturne e per la maggior parte delle parasonnie. La discussione della farmacoterapia dei disturbi del sonno tuttavia è un argomento complesso che richiederebbe una trattazione molto ampia e per alcuni disturbi estremamente specialistica nell'ambito della medicina del sonno come per esempio per la narcolessia. In questo ambito si discuterà quindi della farmacoterapia e delle principali linee guida dei disturbi del sonno che più frequentemente interessano la pratica clinica e tra questi l'insonnia che è il disturbo del sonno più frequente che interessa circa 1/3 della popolazione occidentale (APA, 2013), i disturbi del ritmo circadiano e i disturbi del movimento durante il sonno.

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELL'INSONNIA CRONICA

Le linee guida per il trattamento dell'insonnia prodotte nell'arco degli ultimi 10 anni dalle maggiori società scientifiche che operano nel campo dei disturbi del sonno indicano come trattamento di elezione per l'insonnia cronica

il Trattamento Cognitivo/Comportamentale dell'insonnia - CBT-I (Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2010; Riemann et al., *J Sleep Res* 2017; Sateia et al., *J Clin Sleep Med* 2017). Si tratta di un trattamento non farmacologico psicoterapico costituito da più componenti comportamentali come la restrizione di sonno e il controllo degli stimoli e da componenti cognitive volte a trattare le credenze disfunzionali sul sonno che i pazienti con insonnia sviluppano. Tuttavia, questo tipo di trattamento è disponibile solo in pochi centri in Italia e inoltre nell'esperienza internazionale una percentuale di pazienti insonni non risponde al trattamento o non lo preferisce per cui la terapia farmacologica rimane ad oggi un elemento fondamentale dell'armamentario disponibile per il trattamento dell'insonnia. Le linee guida internazionali costruite sulla base di dati metanalitici della letteratura degli ultimi anni suggeriscono per il trattamento a breve termine dell'insonnia l'utilizzo di composti benzodiazepinici e non benzodiazepinici, le cosiddette Z-drugs (zolpidem, zaleplon, zopiclone), entrambi ad azione gabaergica, di agonisti dei recettori della melatonina tra cui il ramelteon che non è disponibile in Italia e la melatonina a lento rilascio, di composti ad azione antagonista sui recettori orexinergici che tuttavia non sono disponibili in Italia, e di alcuni antidepressivi ad effetto "sedativo" tra i quali alcuni non sono disponibili in Italia (Richey et al., *Curr Pharm Des* 2011). I farmaci benzodiazepinici e Z-drugs sono consigliati nel trattamento a breve termine dell'insonnia, nell'arco cioè di 4 settimane. Entrambe le classi farmacologiche agiscono potenziando il sistema gabaergico ma le Z-drugs lo fanno con un'azione maggiormente selettiva sul sottotipo recettoriale omega-1 (BZ1) del complesso recettoriale GABA-A, quello probabilmente più direttamente

coinvolto nella promozione del sonno, mentre i farmaci benzodiazepinici hanno un'azione su più sottotipi recettoriali coinvolti anche in altri meccanismi di azione (Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2010; Riemann et al., *J Sleep Res* 2017; Sateia et al., *J Clin Sleep Med* 2017; Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2019). Tra le benzodiazepine suggerite per il trattamento dell'insonnia flunitrazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam sono disponibili in Italia. I dati della letteratura e della pratica clinica consigliano di utilizzare composti a emivita breve e intermedia per evitare gli effetti negativi dei composti a lunga emivita sulle performance cognitive al risveglio. Il consiglio è anche quello di monitorare il paziente per il rischio di sviluppare insonnia rebound/sindrome da sospensione e/o abuso/dipendenza che è più elevato con i composti a breve emivita. Le raccomandazioni delle linee guida internazionali sono quelle di limitare il trattamento alle 4 settimane e procedere poi alla sospensione graduale sostituendo la benzodiazepina a breve emivita con una ad emivita più lunga in associazione con CBT-Insonnia o con antidepressivi ad effetto sedativo. Tra le Z-drugs zolpidem, zaleplon, zopiclone ed ezopiclone sono consigliati nel trattamento a breve termine dell'insonnia anche in comorbilità con altri disturbi psicopatologici, tuttavia l'ezopiclone e alcune formulazioni di zolpidem al momento non sono disponibili in Italia. I farmaci Z-drugs, in particolare lo zolpidem che è il farmaco più prescritto di questa classe, sembrano particolarmente efficaci nel trattamento delle insonnie iniziali e centrali incrementando gli stadi di sonno profondo nel breve termine. Anche in questo caso la prescrizione consigliata riguarda il trattamento a breve termine dell'insonnia anche se ci sono dati di efficacia anche nel lungo termine e nella pratica clinica l'uso di questi farmaci è di più lunga durata. Tuttavia, anche se il rischio di insonnia rebound/sindrome da sospensione e abuso/dipendenza sembra essere minore con i farmaci Z-drugs rispetto ai composti benzodiazepinici ne è consigliata la graduale riduzione tramite l'associazione con CBT-Insonnia o l'associazione con antidepressivi sedativi (Riemann et al., *J Sleep Res* 2017). Tra i farmaci ipnotici disponibili in Italia la melatonina 2 mg a lento rilascio agonista dei recettori della melatonina ha dimostrato una buona efficacia clinica nelle insonnie iniziali e centrali nei soggetti sopra i 55 anni, quando la produzione della melatonina da

parte della ghiandola pineale inizia infatti a diminuire fisiologicamente, e la formulazione a lento rilascio favorisce la produzione fisiologica della melatonina che del resto viene chiamata ormone della notte (Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2019). La somministrazione di melatonina in numerosi studi metanalitici ha dimostrato il miglioramento del tempo totale di sonno, dell'insonnia iniziale e centrale e dei parametri di sonno in generale. L'uso di melatonina esogena ha dei notevoli vantaggi rispetto all'uso degli ipnotici gabaergici poiché non presenta rischio di abuso e dipendenza e anche lo spettro degli effetti collaterali è molto limitato. Anche alcuni antidepressivi sono consigliati nel trattamento a breve termine dell'insonnia. In modo particolare amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trazodone e trimipramina a dosaggi inferiori a quelli utilizzati nella pratica clinica per il trattamento dei disturbi depressivi o di ansia (Riemann et al., *J Sleep Res* 2017). La doxepina, che non è in commercio in Italia, ha il numero maggiore di studi che ne dimostrano efficacia sul sonno, tuttavia anche gli altri farmaci disponibili in Italia al momento amitriptilina, mirtazapina, trimipramina e trazodone appaiono migliorare la continuità del sonno e migliorare l'insonnia iniziale sfruttando meccanismi di azione diversi (Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2010; Riemann et al., *J Sleep Res* 2017; Sateia et al., *J Clin Sleep Med* 2017). Per esempio, per i due antidepressivi più usati nella pratica clinica, trimipramina e trazodone, i meccanismi di azione che facilitano un buon sonno sembrano essere per entrambi correlati ad un antagonismo α_1 e per il trazodone anche ad un antagonismo dei recettori di istamina e di alcuni recettori della serotonina (Shah et al. *Pharmacol Res* 2014). Questo tipo di antidepressivi sono particolarmente indicati nelle insonnie in comorbilità con altri disturbi psicopatologici e in particolare nei disturbi depressivi e nei disturbi d'ansia dove il loro utilizzo è stato consigliato anche in add on al trattamento del disturbo qualora fosse presente insonnia (Wilson et al., *J Psychopharmacol* 2019). Gli studi fino ad ora disponibili in letteratura hanno dimostrato che la terapia dell'insonnia infatti sembra migliorare la traiettoria dei disturbi psichiatrici in cui è presente come sintomo o in comorbilità per cui diventa di fondamentale importanza valutare il disturbo anche con qualche domanda in più e impostare un trattamento adeguato soprattutto in psicopatologia.

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO

Tra i disturbi del ritmo circadiano la Sindrome della Fase del Sonno Ritardata è il disturbo più frequente e anche più invalidante caratterizzata da un ritardo sistematico dell'ora di addormentamento che avviene due o tre ore l'orario desiderato con risveglio nella tarda mattinata. Tale sindrome produce notevoli difficoltà con potenziali conseguenze negative sull'andamento scolastico e lavorativo e nella vita sociale. Le linee guida internazionali per il trattamento dei disturbi del ritmo circadiano raccomandano l'utilizzo della terapia della luce e della melatonina che ha un'azione oltre che soporifera cronobiotica, sia in monoterapia che usati in combinazione. La terapia della luce utilizza l'effetto della luce bianca come uno dei principali zeitgeber, regolatori cioè del "master clock" e cioè del nucleo soprachiasmatico che regola i ritmi circadiani e di sonno. Mentre la terapia della luce è possibile effettuarla al momento solamente in ambulatori e centri di medicina del sonno, la somministrazione di melatonina esogena rimane il trattamento cronobiotico di prima scelta nella pratica clinica. In particolare la melatonina, un ormone che è il principale regolatore dei ritmi circadiani, è prodotto dalla ghiandola pineale e "trasmette" le informazioni relative ai ritmi circadiani a tutti gli organi. Le alterazioni del ritmo circadiano sono particolarmente frequenti nei pazienti con disturbi psichiatrici dell'umore e d'ansia per cui un disturbo del sonno nell'ambito di questi quadri probabilmente è legato ad una alterazione dei ritmi. La somministrazione di melatonina esogena ha quindi importanti funzioni cronobiotiche ed è indicata sia nel trattamento da ritardo che di anticipo di fase. Nel primo caso, la melatonina andrebbe somministrata 1-4 mg alla sera, 4-5 ore precedenti al "dim light melatonin onset: DLMO" il momento cioè in cui inizia la produzione serale di melatonina. La misurazione del DLMO è complessa e necessita di un laboratorio specialistico, tuttavia si considera nella pratica clinica che il DLMO del paziente, che è un valore strettamente personale, possa essere circa un'ora successiva al momento in cui il paziente inizia a manifestare i primi segni di sonnolenza alla sera. Nel disturbo da anticipo di fase invece la melatonina andrebbe somministrata al mattino dopo il "nadir", cioè il valore più basso della temperatura corporea che è intorno alle prime ore del mattino. Al mattino il dosaggio della melatonina non dovrebbe superare 1 mg

perché altrimenti potrebbe provocare sonnolenza ed avere un effetto soporifero.

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DEL MOVIMENTO DURANTE IL SONNO

Tra i disturbi del movimento durante il sonno la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo neurologico caratterizzato dal bisogno di muovere le gambe o le braccia generalmente nelle fasi precedenti all'addormentamento. La RLS ha un impatto epidemiologico importante e in Europa colpisce circa il 2,5% della popolazione adulta, con prevalenza maggiore nelle donne e con l'aumento dell'età. La RLS può essere attribuita a carenza di ferro o essere in comorbilità con la malattia renale cronica in trattamento dialitico o con la gravidanza o con alcune malattie neurologiche come il Parkinson e i parkinsonismi. La maggior parte dei pazienti con RLS hanno anche movimenti periodici degli arti nel sonno in grado di causare il suo deterioramento qualitativo e quantitativo. I pazienti con RLS possono presentare uno spettro variabile nell'intensità dei sintomi associati con una compromissione conseguente del sonno. Le linee guida recenti propongono approcci differenziati e non solo farmacologici per il trattamento della RLS con una serie di raccomandazioni pratiche basate sui livelli di evidenza. Da un punto di vista farmacologico c'è una forte evidenza a supporto dell'uso di pramipexolo, un agonista dopaminergico generalmente utilizzato nella malattia di Parkinson, che presenta una elevata affinità di legame per i recettori postsinaptici D2 e, soprattutto, per i sottotipi recettoriali D3. Anche la rotigotina e la cabergolina sfruttano il medesimo meccanismo di azione e sono consigliati nel trattamento del RLS e l'uso di enacarbil gabapentin ad azione gabaergica (una preparazione di gabapentin a rilascio ritardato non disponibile in Italia), una moderata evidenza supporta l'uso di ropinirolo, agisce come agonista non-ergolinico sui recettori D2, D3 e D4 della dopamina caratterizzandosi per una maggiore affinità per i recettori D3, il pregabalin ad azione gabaergica, e l'uso ev di carboxymaltoso ferrico nel caso in cui la RLS sia correlabile a livelli di ferritina. Prima di iniziare un trattamento occorre essere certi che non vi siano condizioni o fattori che contribuiscano all'insorgenza della RLS, come una carenza marziale o un trattamento con antidepressivi tipi SSRI (*Winkelman et al., Neurology 2016; Allen et al., Sleep Med 2018*). ●

La Melatonina

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino²

1. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli studi di Cagliari | 2. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari

INTRODUZIONE

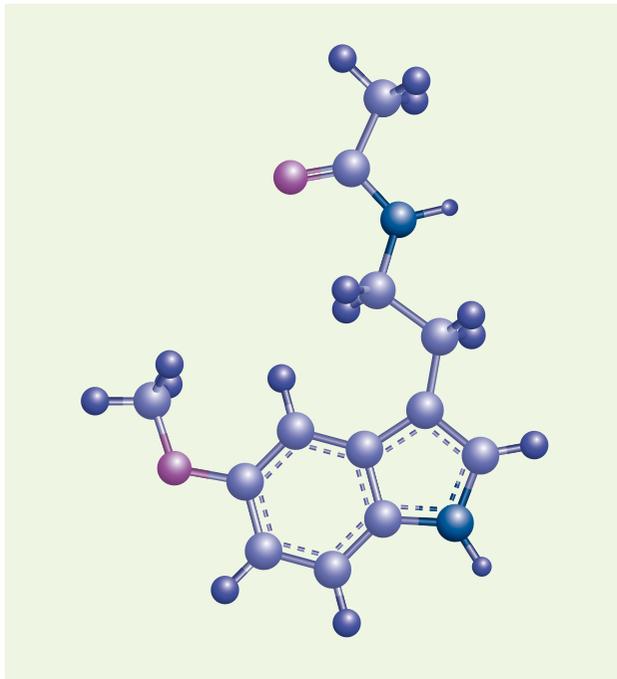
La melatonina o 5 metossi-N-acetilriptamina viene sintetizzata dalla ghiandola bovina a partire dall'amminoacido essenziale triptofano che attraverso una idrossilasi, viene convertito prima in 5-idrossitriptofano e successivamente, grazie ad una decarbossilasi, a serotonina (*Rath MF, et al. Endocrinology. 2016*). La serotonina attraverso una arilalchilamina viene acetilata in N-acetilserotonina dall'enzima N-acetiltransferasi e quindi convertita in melatonina dall'enzima idrossindolo-O-metiltransferasi. La sintesi e la secrezione di melatonina sono potenziate dall'oscurità e inibite dalla luce. Nell'uomo, la sua secrezione inizia subito dopo il tramonto, raggiunge il picco massimo la notte (tra le 2 e le 4 del mattino) e si riduce nella seconda metà della notte. La melatonina viene sintetizzata anche in altri distretti come la retina, le cellule del midollo osseo, le piastrine, la pelle, i linfociti, la ghiandola di Harder, il cervelletto e le cellule entero-cromaffiniche del tratto gastrointestinale. In particolare il rilascio di melatonina dal tratto gastrointestinale segue la periodicità dell'assunzione di cibo e vi è almeno 400 volte più melatonina nel tratto gastrointestinale rispetto alla ghiandola pineale (*Tordjman S, et al. Curr Neuroparmacol. 2017*). La melatonina, considerata il principale normalizzatore dei ritmi circadiani come il ritmo sonno-veglia, esercita anche altre importanti azioni sia a livello cerebrale che periferico: regola la pressione sanguigna e cardiovascolare autonoma, modula la funzione del sistema immunitario, facilita i meccanismi di neuroprotezione, l'eliminazione dei radicali liberi ed esercita azioni antiossidanti attraverso la sua azione sui recettori MT3 che proteggono il cervello dallo stress ossidativo (*Tordjman S, et al. Curr Neuroparmacol. 2017*).

RITMO CIRCADIANO

La secrezione di melatonina è modulata dal ciclo luce/buio che determina un vero e proprio ritmo circadiano nella liberazione di questo ormone il quale raggiunge il suo picco intorno alle 2-3 del mattino e la minima secrezione alle 12. Essendo le condizioni di luce e buio l'elemento cruciale per la sintesi e liberazione di melatonina, la sua secrezione si modifica anche in funzione delle stagioni, in inverno, quando i cicli di buio sono più lunghi, vi è una maggiore secrezione (*Gandhi AV, et al. Neuron. 2015; Tosches MA, et al. Cell. 2014; Ramírez-Rodríguez G, et al. Neurosci Lett. 2012*).

MECCANISMO D'AZIONE

La melatonina agisce attivando selettivamente e principalmente due tipi di recettori di membrana: MT1 ad alta affinità e MT2 a bassa affinità (*Ramírez-Rodríguez G, et al. Neurosci Lett. 2012; Sarlak G, et al. J Pharmacol Sci. 2013*). L'attivazione dei recettori MT1 accoppiati alle proteine G, induce l'inibizione dell'adenilato ciclasi. L'attivazione dei recettori MT2, porta all'idrolisi dei fosfoinositidi. Il recettore MT1 è localizzato oltre che nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo (il sito anatomico dell'orologio circadiano) anche in aree cerebrali quali corteccia, talamo, sostanza nigra, nucleus accumbens, amigdala, ippocampo, deputate al controllo emozionale, affettivo e cognitivo (*Rath MF, et al. Endocrinology. 2016; Klein DC. J Biol Chem. 2007*). Il recettore MT2 è distribuito principalmente nella retina e secondariamente nell'ippocampo, nella corteccia, nel nucleo paraventricolare, nel cervelletto e sulla microglia dove svolge un ruolo importante nel controllo immunitario a livello cerebrale.



Recettori della melatonina sono stati trovati anche in diversi tessuti periferici come cuore e arterie, ghiandole surrenali, reni, polmoni, fegato, cistifellea, intestino tenue, adipociti, ovaie, utero, seno, prostata, pelle e nei linfociti T e B (*Tordjman S, et al. Curr Neuropharmacol. 2017*).

FARMACOCINETICA

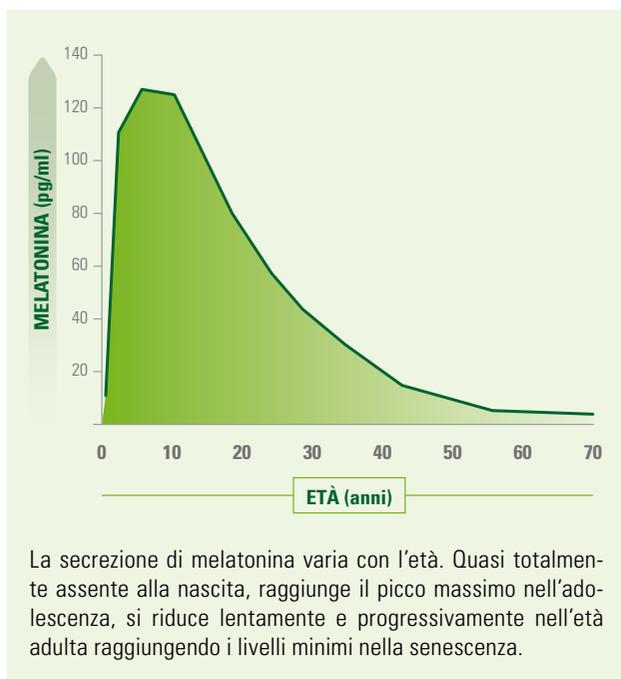
Dopo somministrazione orale, il picco di concentrazione plasmatica si manifesta entro 60 minuti. L'assunzione di una dose compresa tra 1 e 5 mg, consente un'ora dopo l'ingestione, di ottenere concentrazioni plasmatiche di melatonina da 10 a 100 volte superiori al picco fisiologico notturno, con un ritorno alle concentrazioni basali in 4-8 ore. Di grande interesse è la formulazione a rilascio prolungato che garantisce nell'arco della notte livelli più o meno stabili di melatonina cerebrale molto simili a quelli fisiologici. La melatonina viene rapidamente metabolizzata, principalmente nel fegato e secondariamente nel rene. Il suo metabolismo non dà origine a metaboliti attivi. I livelli plasmatici e salivari di melatonina possono essere misurati direttamente e facilmente con metodiche biochimiche (*Tordjman S, et al. Curr Neuropharmacol. 2017*).

ETÀ E MELATONINA

La melatonina di origine materna attraversa la placenta e influenza lo sviluppo fetale. Studi sulla donna in gravidanza hanno suggerito che nella circolazione fetale i livelli variano in funzione del ritmo circadiano materno, meccanismo importante per normalizzare la sincronizzazione del ritmo sonno-veglia del bambino (*Iwasaki S, et al. J Pineal Res. 2005; Kennaway DJ. Semin Perinatol. 2000*). Inoltre, a livello sperimentale le variazioni nella secrezione di melatonina sono associate, attraverso meccanismi epigenetici, a corrispondenti modificazioni funzionali di specifici geni a livello del nucleo soprachiasmatico. Nei topi, alterazioni del ritmo circadiano in seguito a riduzione di secrezione di melatonina per esposizione materna alla luce costante modifica l'espressione ritmica nei geni dell'orologio fetale; queste modificazioni vengono invertite con la quotidiana somministrazione di melatonina alla madre (*Torres-Farfan C, et al. J Pineal Res. 2006*).

Le concentrazioni sieriche e cerebrali di melatonina variano considerevolmente con l'età. Durante la gravidanza l'embrione, il feto e il bambino non producono melatonina, quella presente è di sola origine materna. Nel postpartum la melatonina si trova nel latte materno dal quale i bambini possono acquisirla. Il bambino inizia a produrre melatonina dopo circa 2-3 mesi di età e nei mesi successivi con l'aumento dei livelli plasmatici e cerebrali la melatonina incomincia a normalizzare il ritmo circadiano. Dati sperimentali ottenuti in vari modelli animali di neonati pretermine supportano un efficace effetto neuroprotettivo e di neurosviluppo in questi neonati. Infatti, la nascita pretermine, spesso associata a problemi neurologici e cognitivi di questi bambini, è spesso associata ad un forte ritardo nella secrezione di melatonina durante la gestazione (*Tordjman S, et al. Curr Neuropharmacol. 2017*). I massimi livelli di secrezione della melatonina si raggiungono entro i 20-23 anni, rimangono elevati fino ai 40 anni, si riducono significativamente dopo i 50 anni e raggiungono i livelli minimi nella vecchiaia.

Un importante elemento da tenere in considerazione è il parallelismo tra la marcata secrezione di melatonina nell'arco dei primi trent'anni di vita e lo sviluppo del cervello umano che termina la sua maturazione tra i 24 e 28 anni, rispettivamente nel sesso femminile e maschile.



Al contrario, la drastica riduzione di melatonina nella senescenza coincide col processo di invecchiamento fisiologico del cervello talvolta associato, in alcuni individui, ad una troppo precoce fase di involuzione cognitiva, emozionale ed affettiva (Tordjman S, et al. *Curr Neuropharmacol.* 2017).

È interessante ricordare che le variazioni nella secrezione di melatonina dovute all'età sono associate alle parallele e significative modificazioni nel pattern del sonno che avvengono dalla vita neonatale fino alla senescenza.

INVECCHIAMENTO CEREBRALE E NEUROPLASTICITÀ

L'invecchiamento del cervello è caratterizzato da una significativa regressione sia morfologica che funzionale dei neuroni, nonché da parallele modificazioni del pattern del sonno, fenomeni associati in modo significativo agli stili di vita più o meno corretti mantenuti dai singoli individui dall'adolescenza all'età adulta. Nell'età avanzata i neuroni manifestano un decadimento funzionale e morfologico a seguito dell'accumulo di molecole tossiche e degenerazione ossidativa che si traducono in una riduzione dei meccanismi associati alle loro funzioni tro-

fiche e al fenomeno della neurogenesi (Jenwitheesuk A, et al. *Int J Mol Sci.* 2014).

Nel modello animale la supermicroscopia attualmente disponibile ha permesso di evidenziare in differenti popolazioni neuronali una significativa perdita di trofismo spesso associata ad una perdita o riduzione della densità delle "spine dendritiche" e nella neurogenesi (Morrison JH, et al. *Nat Rev Neurosci.* 2012).

Coerentemente ai dati sperimentali, le tecniche di "Brain Imaging" hanno evidenziato che nel cervello umano la perdita di trofismo neuronale associata alla senescenza si traduce in una riduzione dello spessore della materia grigia con conseguente riduzione dei volumi in specifiche aree cerebrali, fenomeno associato in modo causa/effetto ad alterazioni del pattern del sonno profondo (Non Rem) (Mander BA, et al. *Nat Neurosci.* 2013; Gutchess A. *Science.* 2014).

MELATONINA E INVECCHIAMENTO CEREBRALE

Azione Neuroprotettiva

Il ruolo fisiologico della melatonina non è limitato alla sola, benché importante, regolazione del ritmo sonno/veglia attraverso la modulazione epigenetica della funzione di specifici geni ad esso associati, ma è correlato anche con altri importanti processi quali: a) modulazione attraverso meccanismi epigenetici della sintesi di fattori trofici e neurogenesi; b) modulazione del meccanismo autofagico di rimozione di scorie metaboliche neuronali, cruciali nel mantenere l'omeostasi plastica dei neuroni; c) regolazione del metabolismo energetico neuronale.

Queste funzioni nel loro insieme permettono di mantenere il trofismo, la proliferazione neuronale e il conseguente processo di neurogenesi e sono di fondamentale importanza nel rallentare il decadimento delle funzioni cognitive durante l'invecchiamento cerebrale fisiologico. Il deficit nel metabolismo energetico neuronale e negli altri citati processi cellulari è ritenuto contribuire alla eziopatogenesi di differenti patologie degenerative e del più o meno precoce decadimento cognitivo ad esse associate (Jenwitheesuk A, et al. *Int J Mol Sci.* 2014).

La capacità della melatonina di normalizzare o migliorare il metabolismo energetico, costituisce forse, il più importante fattore associato alla sua azione neuropro-

tettiva. Questa molecola, regolando attraverso meccanismi epigenetici la funzione di molti geni e la conseguente sintesi e funzione di numerose molecole quali, insulina, insulin like growth factor 1 e alcune pathways neurochimiche associate alla sintesi di proteine trofiche, è in grado di migliorare la ridotta plasticità neuronale presente nel cervello dell'anziano, garantendo di conseguenza una maggiore capacità di adattamento dei neuroni agli inputs ambientali negativi. I dati sopra riportati e l'evidenza che la secrezione di melatonina si riduce drammaticamente nel cervello del soggetto anziano suggeriscono che ci sia un rapporto causa effetto tra il decremento della produzione di melatonina a livello cerebrale e il declino funzionale e morfologico più o meno evidenti del cervello del soggetto anziano (*Ostrowska Z, et al. Neuro Endocrinol Lett. 2001*).

Ripristinare i livelli cerebrali di melatonina attraverso un apporto esogeno giornaliero, potrebbe quindi risultare benefico, non solo nel normalizzare il ritmo sonno/veglia marcatamente alterato nell'anziano ma anche nel rallentare il processo di decadimento cerebrale associato all'età. Questa conclusione è oggi fortemente supportata dalla più qualificata letteratura scientifica sperimentale capace di dimostrare che nell'ippocampo del ratto la marcata riduzione della neurogenesi e il deficit cognitivo ad essa associato indotto dalla privazione del sonno o da altri eventi stressanti, viene efficacemente revertito dalla cronica somministrazione di melatonina. Inoltre, la supplementazione con melatonina in associazione con l'esercizio fisico riduce l'accumulo di β -amiloidi in un modello sperimentale di morbo di Alzheimer (*García-Mesa Y, et al. Neurobiol Aging. 2012*).

MELATONINA E DISTURBI DEL TONO DELL'UMORE

La possibilità che la perdita di trofismo e la diminuzione della neurogenesi si traduca in una ridotta capacità di adattamento del cervello agli stimoli stressanti e contribuisca alla fisiopatologia dei disturbi del tono dell'umore ha ottenuto negli ultimi venti anni numerose conferme sia dalla ricerca sperimentale che da numerosi studi clinici. In particolare, gli studi di "Brain Imaging" hanno dimostrato come, nel cervello dei pazienti

depressi non trattati, vi è quasi sempre una significativa riduzione di volume in specifiche aree della corteccia cerebrale e dell'ippocampo (*Hansen MV, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; Zhuo C, et al. Brain Imaging Behav. 2017*). L'evidenza che la somministrazione cronica di tutti i farmaci antidepressivi sia in grado di ridurre il deficit di trofismo neuronale e spine dendritiche nel ratto sottoposto a stress cronico nonché la perdita di volume corticale e/o ippocampale nel cervello del paziente depresso aderente la terapia, migliorando così la resilienza dei neuroni agli stimoli stressanti, ha portato ad una vera e propria rivoluzione nella comprensione sia delle basi neurobiologiche dei disturbi del tono dell'umore che dei meccanismi molecolari alla base dell'azione terapeutica dei farmaci antidepressivi (*Duman RS, et al. Science. 2012; Chi KF, et al. J Affect Disord. 2015*).

L'evidenza che la melatonina, somministrata cronicamente reverte nell'animale stressato l'inibizione della neurogenesi e la perdita di trofismo neuronale, suggerisce che questa molecola potrebbe avere un'azione sinergica e/o complementare nel potenziare l'effetto neurotrofico quando venga somministrata in associazione con l'antidepressivo (*Landis CA. Sleep. 2014; Alzoubi KH, et al. Mol Neurobiol. 2016*).

Inoltre, considerando i disturbi del pattern del sonno associati alla depressione, l'efficacia della melatonina nel normalizzare il ritmo sonno/veglia può rappresentare un non trascurabile valore aggiunto capace di migliorare l'aderenza alla terapia antidepressiva e quindi la sua efficacia. Infine, recenti studi sugli animali suggeriscono che la somministrazione di melatonina dopo un ictus sperimentale riduce il volume dell'infarto, la risposta infiammatoria, la formazione di edema cerebrale, la permeabilità della barriera emato-encefalica e aumenta la sopravvivenza neuronale e la neurogenesi (*Hansen MV, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; Chojnacki C, et al. J Physiol Pharmacol. 2015*).

NEUROPROTEZIONE

Il ritmo circadiano alterato dovuto ad una riduzione della secrezione della melatonina è associato a disturbi del sonno con possibili alterazioni funzionali di alcuni apparati sistemici (cardiocircolatorio, endocrino, metabolico,

immunitario, ecc.) e problemi di salute di vario genere. Attraverso questi meccanismi la melatonina è coinvolta nello sviluppo fetale, con effetti diretti sullo sviluppo gliare e neuronale, e svolge un ruolo ontogenetico nel regolare la sincronizzazione dell'orologio biologico fetale. I bambini con molteplici difficoltà di sviluppo e malattie neuro-psichiatriche, mostrano spesso livelli bassi di melatonina. Una regolare secrezione di melatonina è importante per lo sviluppo neuronale e il mantenimento di un trofismo ottimale mentre la sua riduzione si traduce, nei modelli animali, nel bambino e nell'anziano, in riduzione della neurogenesi, della sintesi di fattori trofici e in un rallentamento del neurosviluppo e dei meccanismi di neuroprotezione (*Tordjman S, et al. Curr Neuropharmacol. 2017*).

MELATONINA E IMMUNITÀ

La melatonina svolge un ruolo importante nella regolazione immunitaria; infatti modula la secrezione di citochine e in particolare delle interleuchine (IL-2, IL-6, IL-12), migliora la risposta immunitaria delle cellule Helper T e riduce la risposta infiammatoria sia attraverso la sua azione antiossidante che attraverso la riduzione di ossido nitrico (*Srinivasan V, et al. Neurotox Res. 2005*).

MELATONINA E SPETTRO AUTISTICO

La psicopatologia è spesso associata a disturbi del sonno e ad una ridotta o alterata secrezione notturna di melatonina sia in soggetti adulti che nei bambini e adolescenti. Di recente la ricerca ha suggerito che il disturbo dello spettro autistico, la cui sintomatologia appare migliorata in quei casi in cui alla tradizionale terapia viene associato un trattamento anche con melatonina o agomelatina, un agonista dei recettori MT1 / MT2, possa essere almeno in parte dovuto ad una alterata (il picco notturno di melatonina sarebbe traslato di qualche ora) secrezione di melatonina associata ad alterazioni del ritmo sonno-veglia. Infatti disturbi del sonno dovuti principalmente ad un aumento della latenza del sonno, riduzione del sonno totale e risvegli notturni con insonnia, sono stati osservati in soggetti che soffrono di sindrome autistica. Questi risultati suggeriscono che alterazioni nella secre-

zione della melatonina potrebbero contribuire ad alterare i meccanismi biologici e coinvolti nello sviluppo della suddetta patologia come le anomalie immunologiche e una diminuzione del numero di linfociti T (*Beck-Friis J, et al. Acta Psychiatr Scand. 1985; Mayeda A, et al. Psychiatry Res. 1998; Morera-Fumero AL, et al. Int J Mol Sci. 2013; Souète E, et al. Psychiatry Res. 1989*).

CONCLUSIONI

I recenti sopramenzionati studi di neuropsicobiologia sperimentale e clinica hanno dimostrato che la melatonina, una molecola universalmente conosciuta per le sue proprietà nel modulare il ritmo sonno/veglia, svolge un ruolo cruciale anche nel controllo fisiologico del neurosviluppo e dell'invecchiamento cerebrale e più in generale nel complesso processo di plasticità cerebrale e neuroprotezione.

La capacità della melatonina nel modulare il trofismo e la plasticità cerebrale, conferisce a questa molecola, in assoluta sinergia con la sua funzione nella normalizzazione del ritmo sonno/veglia, la potenziale capacità di facilitare i meccanismi neuronali di resilienza soprattutto durante lo sviluppo cerebrale. Questa azione della melatonina è infatti particolarmente efficace, grazie alle sue elevate concentrazioni, nel cervello del bambino, dell'adolescente e del giovane adulto. Al contrario, la drastica riduzione fisiologica nella secrezione durante la senescenza e in tutte quelle condizioni di stress cronico associate ad una significativa riduzione delle ore di sonno riduce la capacità di adattamento agli stimoli stressanti.

La consolidata evidenza che il sonno ristoratore permette al cervello di svolgere al meglio le sue funzioni e di ottenere la migliore resilienza, permettendo ai neuroni di ottenere un grado di trofismo sufficiente a garantire i meccanismi di adattamento agli stimoli stressanti, suggerisce che la supplementazione con melatonina esogena potrebbe essere una utile condizione capace, attraverso la normalizzazione del ritmo sonno/veglia e la conseguente efficace azione neuroprotettiva a riattivare i meccanismi di neuroplasticità ridotti sia dagli eventi stressanti che dall'età. Questa conclusione è fortemente supportata dalla più recente letteratura clinica e sperimentale. ●

Sonno e Disturbo dello Spettro Autistico

Assia Riccioni¹, Martina Siracusano^{2,3}, Eugenia Segatori^{1,4}, Luigi Mazzone¹

1. Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione PTV, Roma | 2. Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma | 3. Dottoranda di ricerca in Medicina Sperimentale-Neuroscienze, Università de L'Aquila | 4. Centro Scientifico di Neuropsichiatria AITA, Roma

INTRODUZIONE

Il Disturbo dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum Disorder, ASD*) è un disturbo del neurosviluppo, ad esordio precoce, caratterizzato da un deficit della comunicazione sociale nell'ambito di diversi contesti e dalla presenza di comportamenti ed interessi ristretti e ripetitivi, a variabili livelli di severità. L'eterogeneità del quadro clinico, oltre che la diversa espressività dei sintomi caratterizzanti, può essere in parte influenzata anche dalla presenza di altre condizioni associate, mediche o psichiatriche, presenti in quasi il 70% degli individui con autismo. In particolare, nei bambini con ASD è universalmente descritta una maggiore prevalenza di disturbi del sonno, sia rispetto a bambini con sviluppo tipico (26-32%) che a bambini con altre disabilità, con dati di prevalenza tuttavia discretamente variabili (40-80%) (*Devnani PA, et al. J Pediatr Neurosci. 2015*). Nello specifico, la classificazione dei problemi del sonno in soggetti con autismo include parasonnie, OSAS (Sindrome delle apnee notturne), disordini del movimento durante il sonno (es. Restless leg syndrome, RLS) e l'insonnia (*Veatch OJ, et al. Curr Sleep Med Rep. 2015*); quest'ultima viene descritta come il disturbo del sonno più frequentemente riscontrato nei bambini con autismo, con impatto negativo sia sugli aspetti comportamentali e relazionali oltre che sullo stress genitoriale e sulla qualità di vita della famiglia (*Devnani PA, et al. J Pediatr Neurosci. 2015*). Tuttavia, nonostante questa forte e frequente associazione, la chiara natura dei meccanismi eziopatogenetici sottostanti non risulta nota. A tal proposito, il nostro gruppo di lavoro ha recentemente effettuato un'aggiornata

revisione della letteratura fino ad ora disponibile, proponendo l'ipotesi per cui i disturbi del sonno nei bambini con autismo potessero essere spiegati da tre possibili meccanismi: **(a)** i problemi del sonno potrebbero essere una diretta conseguenza della vulnerabilità biologica e genetica intrinseca ai soggetti con ASD; **(b)** i problemi del sonno potrebbero essere secondari al fenotipo clinico dei soggetti con ASD; **(c)** i problemi del sonno potrebbero rappresentare una co-condizione associata ma indipendente dall'ASD (*Mazzone L, et al. J Clin Med. 2018*) (*Figura*).

POSSIBILE MODELLO EZIOLOGICO DEI DISTURBI DEL SONNO NEL DISTURBO DELLO SPETTRO AUTISTICO

(a) Insonnia e Autismo potrebbero condividere comuni basi neurobiologiche?

Attualmente, non è possibile evidenziare alterazioni strutturali e biochimiche comuni allo Spettro Autistico; tuttavia, sono stati dimostrati alcuni possibili meccanismi condivisi, quali anomalie cerebrali macro e microstrutturali di interconnessione sinaptica oltre a disfunzione di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali (*Mazzone L, et al. J Clin Med. 2018*). A tal proposito, è da notare come alterazioni neurotrasmettitoriali a livello dei sistemi monoaminergici (serotonina, dopamina, norepinefrina) e dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) siano implicate non solo nella patogenesi dell'ASD, ma anche in un'alterata omeostasi del sonno (*Mazzone L, et al. J Clin Med. 2018*). Nello specifico, sono state descritte alterazioni a livello del sistema serotoninergico. La seroto-

nina (5HT), infatti, è un ormone endogeno responsabile sia della regolazione del ciclo sonno/veglia, tramite la regolazione della produzione di melatonina, che della regolazione di alcuni aspetti comportamentali, descritti come alterati nell'autismo (es. comportamento sociale). In letteratura, è stata evidenziata una connessione tra sistema melatoninergico, autismo e sonno (Devnani PA, et al. *J Pediatr Neurosci.* 2015) in termini di alterata sintesi e rilascio dell'ormone e alterazione dei ritmi circadiani (maggiore produzione nelle ore diurne piuttosto che notturne), oltre ad un'anomala risposta al trattamento (ridotto metabolismo a livello della CYP1A2) nei soggetti con autismo (Cortesi F, et al. *Sleep Med.* 2010). Anche alterazioni a livello del sistema GABAergico sono descritte sia nella patogenesi dei disturbi del sonno che dell'autismo, in termini di un *inbalance inibitorio/eccitatorio (I/E)* (Devnani PA, et al. *J Pediatr Neurosci.* 2015). Infatti, mutazioni a carico della sintesi di neuroiligine e neuroxine, proteine implicate nella regolazione della connettività intersinaptica nei sistemi GABAergici e glutammatergici, descritte nella popolazione autistica, possono condurre ad alterazioni dell'equilibrio I/E, favorendo la genesi di un alterato pattern del sonno e anomalie elettroencefalografiche nei soggetti con ASD (Cortesi F, et al. *Sleep Med.* 2010).

(b) L'Autismo potrebbe causare insonnia come diretta conseguenza del fenotipo clinico?

Un'altra ipotesi è che i problemi del sonno osservati nei bambini con autismo possano essere considerati come diretta conseguenza del fenotipo clinico autistico, rientrando nei pattern comportamentali ritualistici, nella rigidità cognitiva e nelle stereotipie. Ad esempio, la *bed time routine* rappresenterebbe uno dei rituali che, se modificato, potrebbe provocare marcato disagio e conseguentemente ritardare l'inizio della fase di sonno o causare insonnia. Tuttavia, d'altro canto, anche il non avere una routine stabilita nella fase di addormentamento potrebbe generare marcato disagio, con conseguente alterato pattern del sonno. Infatti, attività cognitive eccessive e ripetitive, quali rituali o pensieri intrusivi, possono determinare iperreattività, contribuendo al ritardo dell'inizio della fase di sonno e ad un alterato ciclo sonno/veglia (Mazzone L, et al. *J Clin Med.* 2018).

Un'altra causa dei problemi del sonno nella popolazione autistica potrebbe essere ricondotta all'alterazione dei processamenti sensoriali, spesso osservata nelle persone con ASD. In tal senso, un'eccessiva ipersensibilità a stimoli luminosi, alterazioni sensoriali tattili o olfattive rispetto a particolari tessuti o materiali (es. pigiama, coperte), porterebbe ad uno stato di ipervigilanza e angoscia rispetto a stimoli sensoriali specifici, con impatto negativo sull'addormentamento e sulla qualità del sonno. Infine, comportamenti disadattivi diurni (es. iperattività motoria, ansia eccessiva, crisi di agitazione) potrebbero, a loro volta, incidere sulla fase addormentamento e alterare la qualità del sonno (Mazurek MO, et al. *J Autism Dev Disord.* 2016). Ancora, è opportuno considerare come le difficoltà di comunicazione spesso osservate nei bambini e ragazzi con autismo, ancor più nei soggetti non verbali, possano avere come conseguenza difficoltà nella comprensione di quando i genitori chiedono ai bambini di andare a letto o di addormentarsi, impattando negativamente la fisiologia del sonno (Mazzone L, et al. *J Clin Med.* 2018).

(c) I problemi del sonno potrebbero rappresentare una co-condizione associata, influenzata da possibili comorbilità psichiatriche associate?

Una terza ipotesi possibile è che i problemi del sonno siano una condizione completamente indipendente dall'ASD, potenzialmente esacerbati dalle possibili comorbilità psichiatriche più frequentemente riscontrate nei soggetti con autismo.

Ad esempio, disattenzione, iperattività, comportamenti oppositivi presenti nel Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), possono essere associati a disturbi del sonno in un rapporto bidirezionale negli individui con ASD (Mazurek MO, et al. *J Autism Dev Disord.* 2016). Anche altre condizioni psichiatriche frequentemente associate al Disturbo dello Spettro Autistico, come depressione e ansia, possono di per sé avere un impatto negativo sui pattern del sonno (Veatch OJ, et al. *Curr Sleep Med Rep.* 2015).

Ulteriormente, è noto come la presenza di un alterato pattern del sonno possa, a sua volta, peggiorare alcune difficoltà comportamentali quali iperattività, oppositività, aggressività ed irritabilità, con conseguente

Figura: Possibile modello eziologico dei problemi di sonno nel Disturbo dello Spettro Autistico (ASD)*(da (Mazzone L, et al. J Clin Med. 2018)*

(a) I problemi del sonno potrebbero essere una conseguenza di anomalie biologiche e genetiche (che coinvolgono la serotonina, la melatonina e il GABA) e di un'alterazione della struttura del sonno negli individui ASD. **(b)** I problemi del sonno potrebbero essere intrinseci nel fenotipo clinico ASD; **(c)** I problemi del sonno potrebbero rappresentare una co-condizione associata ed indipendente dall'Autismo. *Legenda: RRBs = Interessi ristretti e comportamento ripetitivo; MD = Disturbi dell'umore.*

esacerbazione dei sintomi autistici, con aumento in intensità e frequenza di comportamenti stereotipati, interessi ripetitivi e delle difficoltà di comunicazione sociale, con impatto negativo sulla funzione neurocognitiva e sulle funzioni adattive (Fadini CC, et al. *Front Hum Neurosci. 2015*). In conclusione, tali dati suggeriscono come il trattamento dei disturbi del sonno nei soggetti ASD possa avere un impatto positivo non solo sugli aspetti comportamentali e relazionali, ma anche sulla qualità di vita della famiglia (Fadini CC, et al. *Front Hum Neurosci. 2015*).

VALUTAZIONE DEL CICLO SONNO/VEGLIA NEI SOGGETTI CON AUTISMO

Strumenti diagnostici

Il trattamento dei disturbi del sonno in soggetti con autismo presuppone, come primo step, un attento e preciso inquadramento diagnostico. Un protocollo di indagine dei disturbi del sonno in età evolutiva dovrebbe, pertanto, comprendere l'utilizzo sia di misure soggettive (es. questionari parent report, diari del sonno) che oggettive (polissonografia e actigrafia).

Misure soggettive: Per un'accurata valutazione è necessario, anzitutto, indagare la storia medica del paziente volta ad indagare non solo l'igiene del sonno (abitudini, routine dell'addormentamento e associazioni) ma anche la presenza di eventuali comorbidità psichiatriche e o mediche sottostanti. Per misurare in modo attendibile le abitudini del sonno e i potenziali comportamenti disadattivi associati dovrebbero, dunque, essere utilizzati questionari standardizzati compilati dai genitori (*parent report*). Tra i principali questionari a disposizione vi sono il "Family Inventory of Sleep Habits" (FISH), l'SDSC (*Sleep Disturbance Scale for Children*), è un questionario che indaga il periodo degli ultimi 6 mesi per bambini dai 3 ai 18 anni e, infine, il SDIS "Sleep Disorders inventory for students-children and adolescent form" (Fadini CC, et al. *Front Hum Neurosci.* 2015).

Misure oggettive: la *Polisonnografia (PSG)* rappresenta il "gold standard" per la diagnosi e l'analisi della struttura del sonno. Infatti, studi PSG condotti su popolazione ASD, hanno evidenziato una relazione tra alterato pattern del sonno e maggior compromissione comportamentale (Cortesi F, et al. *Sleep Med.* 2010). Tuttavia, essendo eseguita fuori casa, la PSG può essere difficilmente tollerata dai bambini ASD a causa della cattiva compliance in un nuovo ambiente e dall'alterazione sensoriale spesso descritta in questa popolazione (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol.* 2015). Ancora, l'*actigrafia*, misura in modo oggettivo la qualità del sonno, utilizzando un dispositivo (accelerometro), generalmente posizionato sul polso del bambino, che registra e controlla i movimenti degli arti mentre il bambino dorme (Devnani PA, et al. *J Pediatr Neurosci.* 2015), senza necessità di essere condotto in ambiente ospedaliero (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol.* 2015).

RACCOMANDAZIONI E STRATEGIE DI INTERVENTO

Il trattamento dell'insonnia nella popolazione autistica prevede un approccio multimodale, di tipo comportamentale o farmacologico. Nello specifico, dati di letteratura indicano il trattamento comportamentale come l'intervento di prima linea per i problemi del sonno nei bambini con ASD, e il trattamento farmacologico una

seconda opzione in caso di fallimento o risposta parziale all'approccio comportamentale (Cortesi F, et al. *Sleep Med.* 2010).

Intervento comportamentale

La terapia comportamentale e i principi di una corretta *igiene del sonno* si sono dimostrati utili nel trattamento dei problemi del sonno associati al Disturbo dello Spettro Autistico. Alla base di una buona *igiene del sonno* esistono, infatti, appropriate abitudini diurne (es. esercizio fisico, riduzione dei sonnellini pomeridiani) e serali (es. limitare la stimolazione emotiva e comportamentale all'ora di andare a dormire e garantire un appropriato ambiente individualizzato) (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol.* 2015; Cortesi F, et al. *Sleep Med.* 2010). Inoltre, è utile sottolineare l'importanza della *bed time routine*. Ulteriormente, può essere efficace l'utilizzo di un supporto visivo per strutturare e ricordare al bambino le attività della nanna (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol.* 2015). Infine, risulta importante favorire la strutturazione di ambienti ottimali, tendendo in considerazione l'iper-reattività sensoriale descritta nei soggetti con ASD.

Trattamento farmacologico

Attualmente, l'unico approccio farmacologico approvato per il trattamento dei disturbi del sonno in età pediatrica è la *Melatonina*, un ormone endogeno secreto al buio dalla ghiandola pineale con funzioni cronobiotiche (Bruni O, et al. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015). Per il trattamento dell'insonnia nella fase di addormentamento i bambini con ASD rispondono generalmente ad una dose da 1 a 3 mg, raramente fino a 6 mg, assunti 30 minuti prima di coricarsi (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol.* 2015). Infatti, non è stato ancora dimostrato che la risposta clinica sia correlata all'aumentare della dose. La durata del trattamento dovrebbe essere individualizzata e durare almeno 1 mese, al fine di valutarne l'effettivo beneficio ed impatto sulla regolarizzazione del sonno (Bruni O, et al. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015). Rari sono gli eventuali effetti collaterali descritti, tra i quali sonnolenza mattutina, aumento dell'enuresi, cefalea e diarrea (Bruni O, et al. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015). Recenti dati di letteratura supportano, poi, il trattamento con il *Ramelteon*, un agonista sintetico del recettore della melatonina (MT1,



MT2) a basse dosi, ma i dati disponibili risultano ancora poco univoci (Owens JA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009).

Pertanto, in caso di inefficacia di strategie comportamentali e di assunzione di melatonina, vengono presi in considerazione l'utilizzo di *trattamenti farmacologici off-label* (Veatch OJ, et al. *Curr Sleep Med Rep*. 2015). Nella pratica clinica, gli *antistaminici* di prima generazione (trimeprazina, niaprazina, difenidramina) sono frequentemente raccomandati nell'insonnia pediatrica, senza tuttavia specifiche indicazioni per la popolazione ASD. Altresì, Posey et al. hanno osservato che la *Mirtazapina*, un farmaco con proprietà noradrenergiche e serotoninergiche, può avere un impatto sia sugli aspetti comportamentali con riduzione delle condotte disfunzionali, che agire sull'insonnia (Posey DJ, et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001). Tuttavia, gli studi finora condotti presentano ancora dati contrastanti e limiti metodologici (es. paucità dei campioni, misure soggettive vs misure oggettive), e pertanto, ricerche in questa direzione risultano quanto mai necessarie.

Infine, è importante ricordare come il trattamento farmacologico delle comorbidità psichiatriche frequentemente associate all'autismo, ad esempio attraverso l'utilizzo di antidepressivi o antipsicotici atipici, può apportare conseguentemente benefici anche sulla regolarizzazione del pattern del sonno (Singh K, et al. *Semin Pediatr Neurol*. 2015).

CONCLUSIONI

Esaminando la letteratura attuale riguardante la relazione tra autismo e disturbi del sonno, abbiamo sinteticamente delineato alcuni punti critici riguardanti i possibili meccanismi eziopatogenetici implicati, gli strumenti di valutazione disponibili e le possibili strategie di intervento.

Risulta, dunque, chiaro come una valutazione tempestiva e accurata dei disturbi del sonno, delle possibili condizioni mediche o psichiatriche associate, attraverso l'utilizzo di misure soggettive e oggettive, risulta necessaria per evitare conseguenze negative sul comportamento, sul funzionamento dei bambini e sulla qualità di vita della famiglia. Su questa base sarebbe pertanto opportuno stabilire l'utilizzo di strumenti di valutazione con proprietà psicometriche più valide per i bambini con ASD per valutare, in particolare, caratteristiche come l'ipersensibilità e il ruolo degli stimoli ambientali, affinché venga predisposto un intervento quanto più mirato e personalizzato. Infine, è da sottolineare come attualmente non esistano farmaci specifici per i disturbi del sonno nella popolazione pediatrica, né per bambini a sviluppo tipico né per i bambini con ASD. I futuri studi clinici controllati dovrebbero dunque chiarire meglio l'efficacia, il dosaggio, la tollerabilità e la sicurezza dei possibili trattamenti farmacologici e quale popolazione dovrebbe beneficiare maggiormente di questi trattamenti. ●

neuraxbio®



INTEGRATORE ALIMENTARE
a base di **LACTOBACILLUS PLANTARUM PS128™**,
con edulcoranti

**Le cellule del probiotico
contenute favoriscono
l'equilibrio della flora intestinale
dell'adulto e del bambino**

REGIME POSOLOGICO

Inizio terapia (primo mese)

2 stick al giorno,
uno la mattina e uno la sera,
indipendentemente dai pasti

Terapia di mantenimento (dal secondo mese)

1 stick al giorno al giorno la mattina

MODALITÀ D'USO

Versare il contenuto dello stick
direttamente in bocca o sciogliendolo
in un bicchiere d'acqua o altra
bevanda non calda e non gassata



Fitoterapici e disturbi del sonno

Roberto Ciccocioppo

Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute,
Università di Camerino

Il sonno occupa una parte rilevante della nostra vita; alterazioni della sua fisiologia sono state correlate all'insorgenza di patologie neurologiche, psichiatriche, cardiocircolatorie. L'insonnia, i cui segni tipici sono difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno, è il disturbo più comune; colpisce circa un terzo della popolazione, ed è particolarmente frequente nelle persone anziane e negli individui che a causa delle loro attività lavorative o dei loro stili di vita sono esposti a continui shift dei ritmi circadiani. Il sonno difficoltoso produce senso di stanchezza diurna, aumento della sensibilità allo stress ed in generale impatta negativamente sulla qualità della vita.

Spesse volte modificare gli stili di vita è sufficiente a rendere il sonno più fisiologico e ristoratore. Aumentare l'attività fisica diurna, limitare l'utilizzo di video terminali prima di coricarsi, ridurre il consumo di nicotina, di bevande alcoliche o stimolanti è di sicuro beneficio. Tuttavia, ove questi rimedi non fossero sufficienti oppure ove il problema dovesse persistere è ipotizzabile l'impiego di farmaci. Fra i più diffusamente utilizzati vi sono le benzodiazepine, una classe di sostanze ad azione depressiva centrale che agisce potenziando l'attività del recettore GABA-A dell'acido γ -amminobutirrico (GABA). Le benzodiazepine riducono la fase di induzione del sonno e ne prolungano la durata senza modificare in maniera eccessiva l'equilibrio dei cicli REM e non REM. Fra gli effetti indesiderati di queste sostanze vi sono il rischio di produrre tolleranza e dipendenza, fenomeni di rimbalzo all'atto della loro sospensione, sedazione diurna. Parallelamente all'approccio farmacologico basato sull'uso di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale esiste una importante tradizione fitoterapica basata sull'utilizzo di rimedi naturali che opportunamente impiegati producono il miglioramento del sonno. Fra i più noti vi sono gli estratti di valeriana, luppulo, camomilla, tiglio, passiflora, giuggiolo, magnolia, alcune sostanze contenute nel tè verde come la L-teanina ed altri ancora (Sarris J, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011; Lopes Sakamoto F, et al. *Pharmacol Res.* 2019; Shi Y, et al. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2014). In genere, si tratta di rimedi a base di fitocomplessi contenenti principi attivi depressivi del SNC. Ad esempio, negli estratti di giuggiolo (*Ziziphus spinosa*) sono stati identificati almeno 50 diversi principi attivi fra cui flavoni, alcaloidi e terpeni. Per alcuni di questi (*sanjoinine, magnoflorine e jujubosidi*) è stata descritta una buona azione sedativa ed ipnotica riconducibile alla loro capacità di potenziare l'attività GABAergica funzionando come modulatori positivi del recet-

tore GABA-A. Tuttavia, rispetto all'azione GABA-A mimetica prodotta dalle benzodiazepine quella degli estratti di giuggiolo sembrerebbe essere più moderata e dunque associata anche a minori effetti indesiderati. Alcune delle sostanze bioattive estratte dal giuggiolo hanno inoltre la capacità di legarsi ai recettori 5-HT1A e 5-HT2 della serotonina. Questi effetti aggiuntivi potrebbero contribuire al potenziamento dell'azione ansiolitica del giuggiolo che è stata descritta in diversi lavori scientifici (Shergis JL, et al. *Phytomedicine.* 2017).

Un'altra pianta di notevole interesse è la Magnolia. Il principio attivo meglio studiato di questa pianta è il magnololo. Questo composto agisce incrementando i livelli di espressione del recettore GABA-A ed aumentando la sua affinità per il GABA (Shi Y, et al. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2014).

Sul recettore GABA-A agisce anche la L-teanina, un principio attivo estratto dal tè verde. L'uso di L-teanina è stato associato ad un miglioramento del sonno, ad azioni antidepressive, ansiolitiche ed antistress. Gli effetti acuti della L-teanina sono osservabili poche ore dopo l'assunzione ma si mantengono nei trattamenti cronici. Dati farmacologici suggeriscono che il meccanismo d'azione di questo composto consiste nell'aumentare i livelli centrali di dopamina, serotonina e GABA. L'attivazione di questi sistemi potrebbe spiegare l'effetto positivo della L-teanina non solo sul sonno (azione GABAergica) ma anche sull'umore e sull'ansia (azione dopaminergica e serotoninergica) (Lopes Sakamoto F, et al. *Pharmacol Res.* 2019; Lardner AL. *Nutr Neurosci.* 2014).

In tempi recenti sono state formulate delle preparazioni nutraceutiche ottenute per combinazione di più principi attivi fra quelli sopra elencati. Alcune di queste sfruttano la capacità sinergizzante di più sostanze con meccanismi d'azione complementari con il risultato di amplificarne l'azione benefica. Ad esempio, l'aumento di espressione del recettore GABA-A e la sua contemporanea attivazione da parte di molecole agoniste può portare ad una migliorata azione sedativa. Se contemporaneamente vengono stimulate le azioni serotoninergiche si ha un miglioramento delle azioni ansiolitiche e si possono ottenere effetti positivi sull'umore (Sarris J, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011). Questa strategia è stata adottata nel formulare la combinazione di L-teanina estratti di giuggiolo e magnolia.

Una ulteriore considerazione va fatta sulla qualità della formulazione e dei principi attivi in essa contenuti. Un buon prodotto deve essere basato sull'uso di ingredienti di qualità certificata e la loro formulazione deve avvenire nel rispetto delle migliori pratiche di produzione. Gli ingredienti debbono essere controllati per accertarsi dell'assenza di sostanze tossiche, contaminazioni batteriche e fungine. L'appropriatezza della scelta del prodotto nutraceutico è alla base del suo corretto impiego ed è garanzia di sicurezza per l'utilizzatore. ●

SERIPNOL[®] CRONO



UTILE PER FAVORIRE SONNO E QUALITÀ DEL RIPOSO



La nuova formulazione con **Melatonina Retard** grazie alla tecnologia **MINIACTIVES[®]** rilascia gradualmente la melatonina attraverso una membrana polimerica permeabile assicurando così un rilascio graduale nelle ore notturne.¹

Nuova
formulazione

a base di L-TEANINA,
Magnesio, estratti vegetali
e con MELATONINA
MINIACTIVES[®] Retard.
Con zucchero ed edulcorante

SERIPNOL[®] CRONO

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di L-TEANINA, Magnesio, estratti vegetali
e con MELATONINA MINIACTIVES[®] Retard.
Con zucchero ed edulcorante

✓ Senza glutine

28 STICK

NEURAXPHARM[®]

SERIPNOL[®]
28 STICK
CRONO

La **Melatonina** contribuisce alla riduzione del tempo richiesto per prendere sonno. L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione, poco prima di coricarsi, di 1 mg di Melatonina. Il **Magnesio** contribuisce alla normale funzione psicologica e al normale funzionamento del sistema nervoso, mentre l'estratto secco di **Guaiacolo** favorisce il rilassamento, il sonno e il benessere mentale.

28 stick da 2 g
contenuto netto 56 g e



