

Disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia

Martin Reite, M.D.
Michael Weissberg, M.D.

In questo capitolo si passeranno in rassegna le informazioni più attuali per la diagnosi e il trattamento dei disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia a beneficio dei lettori del presente volume: medici specializzati in psichiatria che non sono stati specificamente formati in medicina dei disturbi del sonno ma che, nondimeno, accolgono le lamentele di quasi tutti i loro pazienti su affezioni di questo tipo. Non si potranno trattare tutti i disturbi del sonno: l'attuale seconda edizione della *International Classification of Sleep Disorders* (American Academy of Sleep Medicine 2005), definita dalla maggior parte degli autori un'opera definitiva, elenca oltre 80 diagnosi specifiche, raggruppate in otto categorie generali. L'intenzione è di fornire sufficienti informazioni e linee guida in modo che il clinico non sottovaluti i principali disturbi del sonno e le loro conseguenze negative.

Il presente capitolo è diviso in tre paragrafi principali: il primo fornisce un riepilogo delle conoscenze fondamentali sulla veglia e il sonno, il secondo introduce e descrive brevemente i vari disturbi del ritmo circadiano di sonno-veglia inclusi nel DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) e le modifiche rispetto alla precedente edizione del DSM-IV, mentre il terzo fornisce una guida all'approccio clinico in quattro fasi.

Veglia, sonno e sistemi di controllo circadiano: funzione e modulazione

Boberley e Achermann (1999) hanno postulato l'esistenza di un modello bipartito (a due processi) per il sonno e la sua regolazione: il processo S (o *Sleep homeostatic drive*) è l'impulso omeostatico del sonno, che aumenta di intensità in funzione del tempo che si resta svegli. Il processo opposto, detto processo C (o *Circadian arousal drive*, impulso circadiano di arousal), è più spiccato durante il giorno, mantenendo lo stato di veglia e impedendo al processo S di sopraggiungere fino a quando non sia arrivata l'ora di coricarsi. Allorché compare il sonno, si invertono gli effetti neurometabolici dello stato di veglia. La maggior parte dei disturbi del sonno può essere concettualizzata come una disregolazione del processo C, del processo S o di entrambi.

Sono due le principali considerazioni alla base della veglia e del sonno. La prima riguarda il fatto che il cervello può normalmente trovarsi in uno dei tre possibili stati: 1) la veglia, 2) il sonno non-REM (*non-Rapid Eye Movement*; a onde lente) e 3) il sonno REM (*Rapid Eye Movement*). Esistono sistemi di con-

trollo (interruttori neurofisiologici) che regolano il passaggio da uno stato all'altro. Il mancato controllo degli stati cerebrali è di natura disfunzionale e contribuisce alla genesi di svariati disturbi, tra cui la narcolessia (ovvero la transizione anomala tra veglia, sonno non-REM e sonno REM) e le parasonnie, tra cui il sonnambulismo (ripetersi di episodi di comportamento motorio complesso nel sonno non-REM). La seconda considerazione fondamentale riguarda il fatto che la probabilità di trovarsi in uno dei tre diversi stati è controllata dal meccanismo circadiano (processo C), le cui anomalie contribuiscono nell'insorgenza di molti comuni disturbi del sonno.

La discussione sui disturbi del sonno inizierà con l'analisi del sistema circadiano di timing, la cui conoscenza è essenziale per comprendere le affezioni del ritmo sonno-veglia. In seguito si discuteranno argomenti inerenti la veglia in sé e i sistemi di controllo del sonno.

Meccanismo del ritmo circadiano

Fisiologia del ritmo circadiano

L'insorgenza del sonno è controllata dall'impulso circadiano di arousal (processo C), associato alla temperatura corporea, la quale aumenta durante il giorno e le prime ore della sera, il mantenimento dello stato di veglia aumenta al risveglio, nonostante la spinta omeostatica del sonno (processo S), e inizia a ridursi più o meno quando ci si corica, permettendo l'addormentamento. Il ritmo circadiano è controllato dal nucleo soprachiasmatico (*Suprachiasmatic Nucleus*, SCN) dell'ipotalamo anteriore; l'orologio circadiano regola molti ritmi interni (tra cui lo stesso ciclo sonno-veglia) per mantenerli allineati con il pattern giorno-notte dell'ambiente esterno. L'orologio circadiano, inoltre, garantisce l'organizzazione temporale dei processi fisiologici interni in modo che le loro variazioni siano coordinate. I ritmi circadiani sono geneticamente determinati e persistenti persino in assenza di indizi temporali esterni come, ad esempio, il ciclo notte-giorno. È stato infatti identificato un certo numero di geni "orologio" che fanno parte del meccanismo centrale dell'orologio biologico del cervello, fondamentali per coordinare i processi metabolici, il ritmo circadiano e la regolazione del sonno (Franken e Dijk 2009; Wulff et al. 2009). Allo stato attuale sono stati identificati nella sola

epifisi più di 600 geni la cui attività è modulata da un ritmo sonno-veglia di 24 ore e la cui funzione influenza un'ampia gamma di processi fisiologici, tra cui l'infiammazione, l'immunità, la trascrizione e i meccanismi di segnalazione cellulare (Bailey et al. 2009).

L'SCN è "l'orologio principale" che controlla il ciclo circadiano e, sebbene il suo ciclo basale sia leggermente più lungo di 24 ore (media = 24,2 ore; intervallo = 23,8-27,1 ore in differenti individui), esso si sincronizza nell'uomo sulle 24 ore del giorno, principalmente per azione della luce. Quest'ultima, infatti, attiva fotorecettori retinici non deputati alla visione, che trasmettono l'informazione tramite il tratto retino-ipotalamico in modo preponderante all'SCN; tuttavia, assumono un ruolo di regolazione temporale anche il cibo, la temperatura e gli stimoli sociali. L'SCN trasmette le informazioni di timing all'epifisi, che produce la melatonina. La produzione di melatonina aumenta la sera quando la luce del giorno diminuisce, resta elevata durante la notte e decade al mattino. Il momento in cui la produzione di melatonina aumenta – denominato *dimglight melatonin onset* (DLMO) – è un marcatore biologico utile per la valutazione del ciclo circadiano. La massima sonnolenza si verifica quando la temperatura corporea raggiunge il suo punto più basso (nadir) e i livelli di produzione di melatonina sono al loro picco. La melatonina è solo uno dei tanti ormoni con modello di rilascio connesso al ritmo circadiano. Anche il cortisolo, l'ormone dello stress e la prolattina, polipeptide complesso con una molteplicità di forme post-traduzionali e più di 300 attività biologiche, presentano un modello di rilascio influenzato dal ritmo circadiano (Freeman et al. 2000). L'ormone della crescita ha il suo picco durante il sonno notturno, ma si tratta di un ritmo sonno-correlato, non connesso a quello circadiano. La Figura 19.1 illustra il modello di rilascio di questi ormoni in relazione alla temperatura corporea.

Il ritmo basale di 24 ore non è presente sin dalla nascita, ma si sviluppa lentamente nei primi mesi di vita. Esso inizia come ritmo libero più lungo di 24 ore (come i nuovi genitori presto imparano) e diventa di 24 ore intorno alla 16^a settimana dopo la nascita, momento in cui la maggior parte dei neonati comincia a dormire durante la notte.

Circa il 50% delle persone non vedenti è insensibile alla luce e pertanto non riesce a gestire il ritmo circadiano; esse dimostrano di possedere

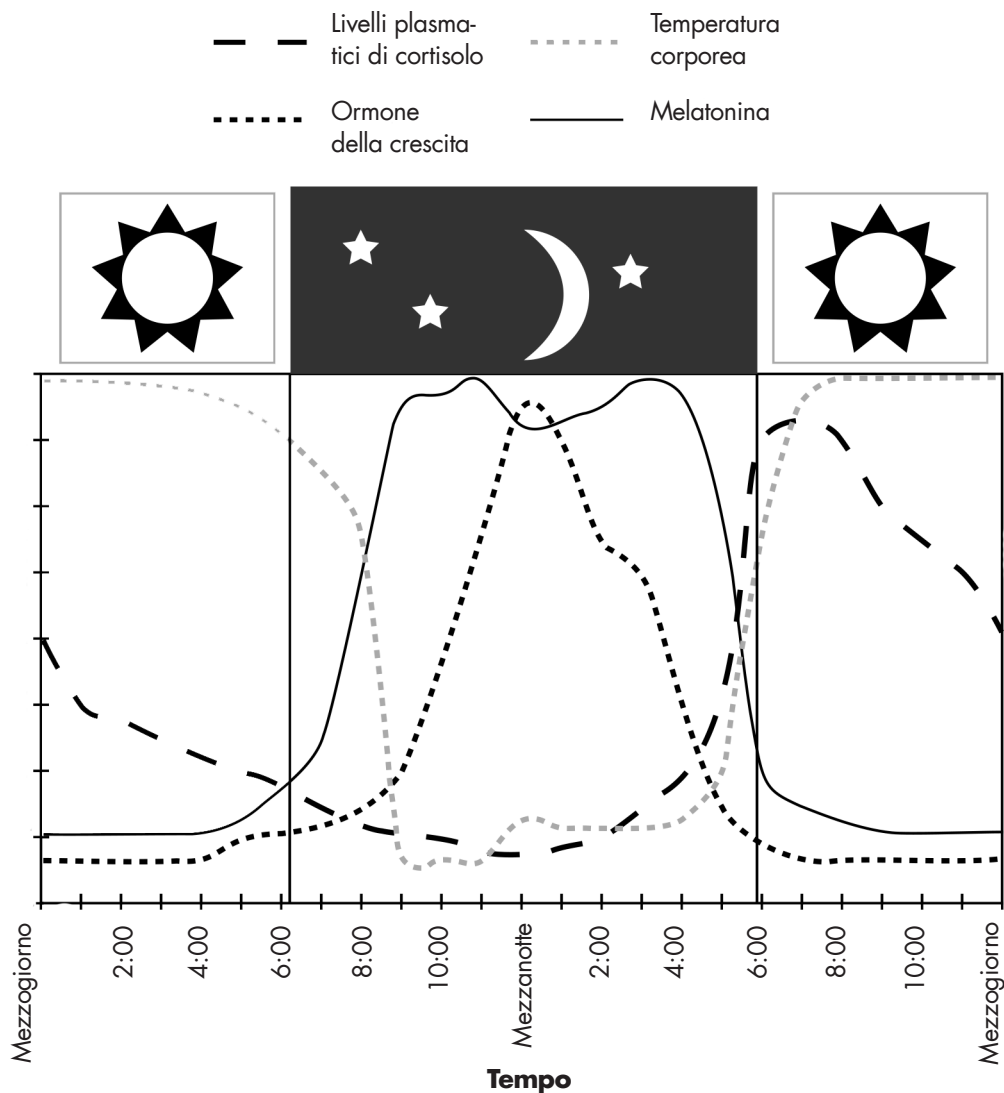


FIGURA 19.1 Relazioni intercorrenti tra i vari ormoni e i ritmi circadiani sonno-veglia.

La scala temporale sull'asse X comprende un periodo di 24 ore da mezzogiorno a mezzogiorno, laddove le ore di sonno sono rappresentate dalla sezione scura (notte), presente al centro. La secrezione di cortisolo inizia prima del risveglio mattutino e ha un picco nel primo mattino. La secrezione dell'ormone della crescita (che si verifica durante lo stadio III-IV [N3] del sonno) ha un picco nelle prime ore della notte. La melatonina è secreta dopo il sopraggiungere del buio e decresce con la luce. La temperatura corporea ha un picco nel tardo pomeriggio fino alle prime ore della sera e inizia a diminuire prima dell'inizio del sonno.

Fonte. Per gentile concessione di Reite M, Weissberg M, Ruddy J: *Clinical Manual for the Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009 (Figure 2-10, p. 39).

un ciclo libero di circa 24,2 ore, che fa oscillare il sonno e la veglia fino al punto in cui, dopo qualche settimana, l'addormentamento avviene di giorno anziché di notte.

Con l'invecchiamento, l'influenza della luce sul controllo circadiano diminuisce, il periodo

dei "geni orologio" decresce e con esso la produzione di melatonina. Simili cambiamenti possono presentarsi clinicamente con un'insonnia iniziale o con l'anticipazione della fase di sonno (Singletary e Naidoo 2011). Non tutti i più importanti ritmi fisiologici sono circadiani: i ritmi più

brevi di 24 ore sono detti *ultradiani* e includono il ciclo di sonno REM (che dura circa 90-120 minuti) mentre quelli più lunghi di 24 ore, denominati *infradiani*, comprendono, ad esempio, il ciclo mestruale (che dura circa 28 giorni).

I vari disturbi del ritmo circadiano sono elencati nella Tabella 19.1. Essi si presentano sotto forma di insonnia, sebbene alcuni possano invece manifestarsi con un'eccessiva sonnolenza. Le disfunzioni del ciclo del sonno correlate al jet-lag o ai turni di lavoro non rappresentano un disturbo primario del ritmo circadiano ma una sindrome che deriva dallo squilibrio indotto dal comportamento.

Modulazione terapeutica del ciclo circadiano

Le opzioni di trattamento per i disturbi del ciclo circadiano sono limitate, giacché a oggi non esistono strumenti farmacologici efficaci. L'agente ipnotico ramelteon è un agonista del recettore della melatonina, ma il suo impiego specifico nelle disfunzioni del ritmo circadiano non è stato ancora chiarito. Attualmente, i principali strumenti per la cura della disregolazione del ritmo circadiano sono l'esposizione alla luce con un timing appropriato e la somministrazione di melatonina. L'esposizione alla luce prima del nadir della temperatura corporea ritarda il sistema circadiano, mentre la stessa esposizione dopo il nadir lo anticipa. La luce a onde corte (di colore blu) si è dimostrata più efficace nel riallineamento del ciclo circadiano (Lockley et al. 2006) rispetto alle altre. La melatonina è impiegata come coadiuvante nella gestione delle anomalie del ritmo circadiano, incluse quelle connesse alle turnazioni lavorative o al jet-lag (Cardinali et al. 2006). La maggior parte degli individui non vedenti può essere rieducata ricorrendo all'assunzione, opportunamente scandita nel tempo, di melatonina esogena (Skene e Arendt 2007).

Sistemi di controllo sonno-veglia

Esistono diversi sistemi neurali che controllano la veglia, il sonno non-REM e quello REM. La comprensione di base di questi processi e dei sistemi di controllo loro associati è in grado di aiutare il clinico a discriminare tra varie affezioni che potrebbero sembrare simili ma che, di fatto, dipendono da meccanismi differenti. Quando il clinico cerca di trattare un disturbo del ritmo circadiano sonno-

veglia, modula la funzione dei sistemi di controllo associati, tramite la sovra o la sottoregolazione. Ad esempio, l'insonnia può essere trattata sovregolando il sistema di controllo del sonno (che è poi l'azione dei più comuni farmaci ipnotici) o sottoregolando i sistemi che promuovono lo stato di veglia. A questo scopo è possibile ricorrere a strategie sia farmacologiche sia comportamentali; tali trattamenti saranno discussi con maggior dettaglio nei paragrafi seguenti.

Sistemi neurali promotori dello stato di veglia

Le aree del cervello che supportano la veglia includono il sistema attivatore reticolare ascendente (ARAS) e gruppi cellulari collocati in prossimità della giunzione mesopontina, localizzati intorno alla formazione reticolare del ponte e del bulbo, i quali emettono proiezioni ascendenti verso il prosencefalo e la neocorteccia e proiezioni discendenti verso le aree del tronco encefalico, atte a regolare tanto il sonno quanto lo stato di veglia. I neurotrasmettitori che influenzano i sistemi di controllo sonno-veglia includono le catecolamine (dopamina, noradrenalina e adrenalina), i triptani (serotonina e melatonina), l'istamina (coinvolta anche nei processi di infiammazione) e l'orexina/ipocretina (importanti anche per la nutrizione e la regolazione del dispendio energetico). Gli agenti farmacologici in grado di modulare tali sistemi neurotrasmettitoriali servono a regolare terapeutamente il sonno e la veglia, come verrà discusso in seguito.

La veglia è associata all'accumulo di adenosina come risultato del metabolismo; quando aumenta, essa promuove la sonnolenza e attiva i sistemi promotori del sonno che si basano sull'area preottica ventrolaterale (VLPO). Lo stimolante più usato al mondo, la caffeina, è un antagonista dell'adenosina.

I sistemi promotori dello stato di veglia sono vari e ridondanti, in modo tale che lesioni a carico di un sistema non possano bloccare l'attività promotrice degli altri. Durante la veglia, i sistemi di arousal inibiscono direttamente l'attività dei neuroni che promuovono il sonno collocati all'interno del VLPO, come verrà discusso nel paragrafo "Sistemi neurali promotori del sonno non-REM" (si veda oltre). Lo stress e l'ansia determinano l'aumento della sovregolazione dei sistemi promotori dello stato di veglia; allo stesso

TABELLA 19.1 Panoramica dei disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia

Tipologia	Inizio del sonno	Trattamento	Risveglio	Popolazione clinica
Ritardo della fase di sonno	Ritardato	Tramite irraggiamento luminoso dopo il raggiungimento della più bassa temperatura interna, melatonina nelle prime ore della sera, ipnotici se necessario al momento di coricarsi e all'inizio del trattamento	Ritardato	Più comune negli adolescenti e nei giovani adulti, ma può essere presente anche nei bambini
Anticipazione della fase di sonno	Anticipato	Irraggiamento luminoso alla sera prima del raggiungimento della più bassa temperatura interna	Anticipato	Solitamente sono colpite le persone anziane e quelle con depressione non trattata
A ciclo libero (non di 24 ore)	Variabile	5-10 mg di melatonina all'ora in cui si desidera coricarsi	Variabile	Persone non vedenti che mancano di esposizione alla luce dovuta all'interruzione del tratto retinoipotalamico
Sonno a fasi irregolari	Irregolare	Incerto – effetti del trattamento con la luce e della melatonina non chiari	Irregolare	Persone affette da malattie cerebrali, traumi cranici o ritardo mentale
Da turnazioni lavorative	Irregolare a causa dei turni di lavoro	100-200 mg di modafinil o caffeina per stimolare la vigilanza, 1-3 mg di melatonina 1 ora prima di coricarsi; ipnotici (per es., zolpidem) al momento di coricarsi	Irregolare dovuto ai turni di lavoro	Persone che lavorano di notte o su turni
Da jet lag (dovuto a disallineamento circadiano e privazione di sonno)	Connesso all'orario del Paese di partenza	Registrare la più bassa temperatura interna sia nel Paese di partenza sia in quello di destinazione e somministrare la melatonina e la terapia con irraggiamento luminoso di conseguenza Ipnotici a breve durata di azione durante il volo	Connesso all'orario del Paese di partenza	Soggetti che viaggiano rapidamente attraverso più fusi orari

modo agisce anche l'abuso di alcune droghe (per es., amfetamina, cocaina), cui segue uno stato di iperarousal che determina sintomi di insonnia.

Modulazione terapeutica dei sistemi promotori dello stato di veglia

Esiste un certo numero di agenti farmacologici per la sovraregolazione dei sistemi promotori dello stato di veglia e dell'arousal. Gli agenti monoaminoattivi, come l'amfetamina e i suoi derivati (incluso il metilfenidato), sono usati terapeuticamente per incrementare l'arousal e trattare i disturbi da eccessiva sonnolenza diurna (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS), che si manifestano in caso di narcolessia e di ipersonnia primaria nonché in presenza di alcuni disturbi medici e psichiatrici (per es., disturbo da deficit di attenzione/iperattività [ADHD]). Il modafinil e l'armodafinil sono agenti di nuova formulazione in grado di promuovere la veglia attraverso vari meccanismi, ad esempio aumentando il rilascio di due catecolamine, la noradrenalina e la dopamina, elevando i livelli ipotalamici di istamina e, probabilmente, promuovendo l'attività orexinergica.

La sottoregolazione dell'ARAS avviene durante l'anestesia generale e può essere altresì causata da alcuni agenti antidepressivi e antipsicotici atipici, talvolta usati off-label per l'insonnia. La doxepina a basso dosaggio, ad esempio, un antagonista dei recettori istaminergici H₁ e H₂ che sembra agire in questo modo, è stata approvata per il trattamento dell'insonnia dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA). Gli agenti farmacologici convenzionali per l'induzione del sonno (per es., gli agenti ipnotici GABAergici), discussi nel prossimo paragrafo, determinano secondariamente la sottoregolazione dell'ARAS in virtù delle loro proprietà di attivazione dei sistemi promotori del sonno (che a loro volta diminuiscono l'attività dell'ARAS).

Per sottoregolare l'attività dei sistemi ARAS e diminuire l'arousal possono essere impiegate varie tecniche cognitivo-comportamentali utili a favorire il sonno. Tra queste vi sono il rilassamento progressivo, vari tipi di meditazione, il biofeedback, nonché approcci cognitivo-comportamentali specifici per l'insonnia (si veda la Tabella 19.8, "Restrizione del sonno e controllo dello stimolo"). Tali approcci non farmacologici per il trattamento dell'insonnia si sono dimostrati sicuri ed efficaci (Morin et al. 2006).

Sistemi neurali promotori del sonno non-REM

Il sonno non-REM (a onde lente) è lo stato più strettamente associato con l'inversione degli effetti neurometabolici della veglia. Esso rappresenta la componente primaria del processo S di Borbely (l'impulso omeostatico del sonno), tuttavia il suo ruolo non è ancora stato del tutto chiarito. I sistemi neurofisiologici principali che promuovono e mantengono il sonno non-REM includono gli output del nucleo VLPO (prevalentemente GABAergico e galanergico) e del nucleo preottico mediano (MnPO), i cui neuroni sono attivi principalmente durante il sonno, giacché inviano segnali inibitori a tutti i principali gruppi di cellule dell'ipotalamo e del tronco encefalico che sostengono l'arousal (Saper et al. 2005).

L'attivazione dei sistemi GABAergici, pertanto, serve a facilitare e mantenere il sonno non-REM. I sistemi promotori del sonno sono normalmente inibiti dall'attività ARAS promotrice della veglia; tuttavia, una volta accumulatosi un sufficiente debito di sonno e a seguito della diminuzione dell'impulso di arousal circadiano, essi vengono innescati dall'interruttore bistabile "veglia-sonno non-REM" (si veda oltre il paragrafo "Interruttori bistabili del sonno"). L'accensione dell'interruttore in questione inizia a inibire attivamente il sistema ARAS, permettendo l'inizio e il mantenimento del sonno non-REM. Per l'attivazione del sistema del sonno non-REM VLPO-MnPO è importante l'accumulo di adenosina (associato al metabolismo dello stato di veglia). L'adenosina sembra essere un importante fattore omeostatico del sonno, che agisce tramite i recettori adenosinici A₁ e A₂; il suo rilascio è scatenato da un meccanismo di sintesi dell'acido nitrico inducibile nel prosencefalo basale, secondario al prolungamento dello stato di veglia.

Il VLPO è una regione caratterizzata sessualmente che presenta cellule più grandi e numerose nel sesso maschile. Gli uomini tra i 45 e i 60 anni mostrano un decremento nel numero di cellule pari al 3% annuo fino ai 60 anni, dopodiché non si verificano ulteriori diminuzioni. Nel sesso femminile, di contro, il numero delle cellule diminuisce fino agli anni dell'adolescenza quindi rimane pressoché stabile fino a 50 anni, quando ne riprende il decremento; la diminuzione diventa drasticamente più rapida dopo i 75 anni. Tra i 75 e gli 85

anni, il numero delle cellule diminuisce nel sesso femminile a un ritmo del 4-8% annuo, fino a quando la densità cellulare complessiva non diventa appena il 10-15% di quella massima (registrata a 2-4 anni) (Hofman e Swaab 1989). Come si evince da questi risultati, sia gli uomini sia le donne intorno ai 50 anni di età hanno più difficoltà nell'inizio e nel mantenimento del sonno; però tale deficit nel sesso maschile si stabilizza mentre in quello femminile continua a peggiorare con l'invecchiamento. Gaus et al. (2002) hanno suggerito che il rimpicciolimento del VLPO tipico dell'avanzare dell'età è in grado di spiegare i disturbi del sonno che si manifestano spesso nei soggetti anziani.

Gli stadi di sonno non-REM e REM, unitamente alle loro caratteristiche elettroencefalografiche e fisiologiche, sono illustrati nella Tabella 19.2. L'adulto sano transita tipicamente attraverso tre fasi di sonno non-REM (N1-N3) prima di entrare nel sonno REM. I neonati, invece, entrano direttamente nella fase REM, così come accade ai pazienti affetti da narcolessia.

Sebbene i pazienti non abbiano coscienza durante il sonno, essi possono rispondere ugualmente agli stimoli esterni. Ad esempio, i neuroni della corteccia uditiva riescono a rispondere agli input uditivi (Issa e Wang 2008); inoltre, è stata documentata l'esistenza di comportamenti com-

TABELLA 19.2 Stadi elettroencefalografici del sonno e loro correlati fisiologici

Stadi del sonno	Pattern EEG	Correlati fisiologici	Percentuale del tempo di sonno totale negli adulti
N1	Perdita delle onde alfa tipiche della veglia Aumento delle onde teta a 5-7 Hz Occasionali alte onde a punta centrali	Occasionale lento movimento rotatorio degli occhi Respirazione e frequenza cardiaca più stabili	5-7%
N2	Burst tipici dei fusi del sonno (12-14 Hz) Complessi K Onde teta miste ad alto voltaggio <20% onde delta (<4 Hz)	Frequenza cardiaca e respirazione più lente e relativamente stabili Diminuzione della temperatura corporea interna Decremento dell'EMG	~50% Lo stadio del sonno più comune
N3	Rallentamento dell'alto voltaggio >75 μ V >20% onde delta Pochi fusi, rari complessi-K	Frequenza cardiaca e respirazione lenti e stabili Crollo dell'EMG	~20-25% Aumenta nella tarda adolescenza Diminuisce nei soggetti anziani
REM	Attività veloce a basso voltaggio con onde PGO teta miste	EMG molto bassa con occasionali brevi burst corrispondenti all'attività onirica Movimenti rapidi degli occhi Perdita del controllo della temperatura corporea	~20% 50% del sonno dei neonati 80% dei prematuri I livelli dell'adulto si raggiungono intorno ai 6 anni di età

Nota. EEG = elettroencefalografia; EMG = elettromiografia; PGO = onde ponto-geniculo-occipitali.

plessi nonostante l'addormentamento, in cui i pazienti persino guidavano automezzi, il che indica che il cervello può rispondere adeguatamente agli input sensitivi, regolando contemporaneamente l'output motorio sebbene non sia conscio di farlo. Alcune parasonnie complesse (per es., guidare per la città in stato di sonno) potrebbero riflettere il rilascio di generatori di pattern centrali del cervello profondo normalmente inibiti durante il sonno, i quali consentono complessi comportamenti sensitivi e motori senza consapevolezza corticale (Tassinari et al. 2005, 2009), rappresentando un esempio di compromissione del controllo degli stati di veglia e sonno.

Modulazione terapeutica dei sistemi promotori del sonno non-REM

Il principale sistema di promozione del sonno è quello GABAergico; la maggior parte degli agenti ipnotico-sedativi approvati dalla FDA è infatti di questo tipo – ci si riferisce tanto alle benzodiazepine quanto ai nuovi agonisti non benzodiazepinici

omega-1 attivi (Tabella 19.3). Gli agenti ipnotici benzodiazepinici di più vecchia formulazione, generalmente non selettivi, attivano diversi recettori benzodiazepinici mostrando un potente effetto rilassante, anticonvulsivo e ansiolitico che si associa alla loro azione ipnotica. Essi hanno in comune il problema della tolleranza, dell'assuefazione e della compromissione del consolidamento della memoria durante l'azione del farmaco. Gli ipnotici non benzodiazepinici di più recente formulazione sono più selettivi ma non sono comunque privi di effetti collaterali.

Un altro agente GABAergico in grado di promuovere il sonno è l'oxibato di sodio (sodio γ -idrossibutirrato), un farmaco sviluppato nell'ambito del programma dei farmaci orfani della FDA come trattamento per la narcolessia.

I farmaci più comunemente impiegati, approvati dalla FDA come agenti ipnotici, sono elencati nella Tabella 19.3. È probabile che gli agonisti dell'orexina saranno approvati in un prossimo futuro per il trattamento dell'insonnia; tali farmaci dovrebbero possedere, come ovvio, un meccanismo di azione completamente nuovo.

TABELLA 19.3 Farmaci ipnotici di comune prescrizione

Farmaco	Meccanismo di azione	Dosaggio tipico	Emivita (ore)
Temazepam	GABA agonista Bz	7,5-30 mg	8-12
Zaleplon	GABA agonista non-Bz	5-20 mg	1-1,5
Zolpidem	GABA agonista non-Bz	2,5-10 mg	1,5-2,6
Eszopiclone	GABA agonista non-Bz	1-3 mg	6
Ramelteon	Agonista della melatonina	8 mg	1-2
Doxepina	Antistaminico	3-6 mg (disponibile in un liquido generico)	15

Antidepressivi sedativi e antipsicotici se appropriati alle condizioni coesistenti

Nota. Bz = benzodiazepine; GABA= acido γ -aminobutirrico.

Sistemi neurali promotori del sonno REM

Il periodo di sonno non-REM è solitamente seguito da una transizione verso il sonno REM. Quest'ultimo è associato con le esperienze oniriche, le quali potrebbero essere considerate di matrice psicotica se si verificassero durante lo stato di veglia. Le anomalie del controllo del sonno REM (per es., la narcolessia) possono talvolta essere associate con la conservazione, durante la veglia, di aspetti tipici dello stato di sonno (per es., le allucinazioni visive); se non riconosciute, esse potrebbero essere erroneamente interpretate come psicosi. Alcuni pazienti affetti da narcolessia sono stati considerati schizofrenici proprio per questa ragione. Nella maggior parte dei soggetti adulti il tempo che intercorre dall'inizio del sonno non-REM all'insorgenza del primo sonno REM (denominato *latenza REM*) è di circa 90 minuti; tuttavia, tale intervallo è più breve nei pazienti affetti da narcolessia o da depressione. Il sonno REM costituisce circa il 20% del sonno totale degli adulti e si verifica secondo un andamento periodico. Esso si accompagna a una rapida attività elettroencefalografica a bassa tensione, caratterizzata da movimenti oculari, perdita del tono della muscolatura scheletrica (eccezion fatta per i muscoli respiratori), onde elettroencefalografiche ponto-geniculo-occipitali e disregolazione autonoma e della temperatura corporea. Le persone svegliate in questa fase sono in grado di raccontare i loro sogni.

Modulazione terapeutica dei sistemi promotori del sonno REM

La transizione dal sonno non-REM al sonno REM è associata all'attivazione di sistemi neurali prevalentemente colinergici siti nelle regioni pontine superiori, con corrispondente diminuzione dell'attivazione monoaminergica. Queste regioni, una volta attivate, inducono gli adattamenti fisiologici tipici di questa fase. La somministrazione di agenti colinergici accentua il sonno REM, mentre i farmaci che promuovono l'attivazione monoaminergica lo diminuiscono. Sono stati comunque proposti meccanismi alternativi, inclusa l'attivazione dei sistemi GABAergici (Fort et al. 2009).

L'attivazione del sonno REM è periodica e nell'uomo si verifica circa ogni 90 minuti. Il sonno REM normalmente si verifica solo sullo sfondo del sonno non-REM; tuttavia, fenomeni tipici del sonno REM potrebbero continuare 24 ore al giorno in una forma mutata caratterizzata da vari livelli di vigilanza (Kripke 1972). La maggior parte degli agenti catecolaminergici, unitamente alla maggior parte degli antidepressivi, diminuisce il sonno REM, mentre relativamente pochi agenti sono in grado di aumentarlo, uno dei quali è la reserpina. Non è chiaro se i tentativi di modulare terapeuticamente il sonno REM siano clinicamente utili, poiché le deviazioni dai valori "normali" nelle registrazioni del sonno hanno rilevanza incerta.

Interruttori bistabili del sonno

Le transizioni dalla veglia al sonno non-REM e viceversa sono controllati da sistemi neurofisiologici che agiscono in modo simile agli interruttori flip-flop bistabili dell'ingegneria elettrica (Saper et al. 2010). Questi sistemi permettono un passaggio relativamente rapido verso un nuovo stato e in seguito mantengono la stabilità raggiunta allo scopo di prevenire ulteriori transizioni. L'interruttore "veglia-sonno non-REM" è influenzato prevalentemente dall'attività del VLPO che, quando raggiunge livelli critici (facilitati dall'accumulo di adenosina connesso all'impulso omeostatico del sonno e al corrispondente decremento dell'impulso di arousal circadiano) inizia a inibire attivamente i sistemi di arousal, inducendo la transizione verso il sonno non-REM. Con la perdita dei neuroni del VLPO, che si verifica con il normale processo di invecchiamento, il meccanismo a interruttore bistabile comincia a comprometersi e a spostarsi sempre più verso la soglia di transizione, comportando un passaggio più repentino dalla veglia al sonno e viceversa sulla base di una scarsa capacità di controllo, tipica dei soggetti più anziani. I neuroni orexinergici/ipocretinergici contribuiscono materialmente alla stabilità dell'interruttore "veglia-sonno non-REM", favorendo lo stato di "veglia" dell'interruttore, mentre la perdita dei neuroni orexinergici (evidenziata nella narcolessia) determina instabilità di stato con rapido switching.

Un meccanismo a interruttore bistabile simile controlla anche la transizione tra il sonno non-REM e quello REM e viceversa; in questo

caso sono coinvolti prevalentemente neuroni pontini siti a livello del rafe dorsale. I neuroni GABAergici che si trovano all'interno del ponte costituiscono i neuroni "REM sleep-off", mentre i neuroni del nucleo dorsale sub-laterale adiacenti al ponte sono i neuroni "REM sleep-on". Anche in questa occorrenza, pertanto, ci si trova di fronte a un meccanismo di commutazione bistabile, laddove l'attività colinergica facilita la componente "REM sleep-on" e quella monoaminergica/orexinergica dei neuroni induce lo stato "REM-off". La perdita dei neuroni orexinergici (evidenziata nella narcolessia) contribuisce all'instabilità di stato e al rapido passaggio dentro e fuori lo stato REM; esistono inoltre l'instabilità "sonno REM-stato di veglia" in cui si transita rapidamente tra il sonno REM e la veglia (per es., la cataplessia) e l'occasionale perdurare dello stato mentale del sonno REM (caratterizzato dai sogni) durante la veglia.

Altri aspetti importanti del sonno

Attività delta, omeostasi del sonno e "sonno locale"

Si ritiene che il sonno delta (<4 Hz) sia indice dell'impulso omeostatico del sonno (processo S). Nei soggetti sani il sonno delta aumenta in modo preponderante dopo la privazione di sonno. La depressione e alcune altre patologie, tra cui la sindrome da stanchezza cronica e la fibromialgia, sono associate con il decremento dell'attività delta, interpretata come una carenza dell'impulso omeostatico, che può contribuire ai problemi di insonnia.

L'attività delta locale può indicare il rimodellamento sinaptico associato all'apprendimento delle informazioni del giorno precedente; si è valutato che una simile attività aumenta a livello delle aree di corteccia attivate sperimentalmente durante la veglia prima dell'insorgenza del sonno (Huber et al. 2004). Simili risultati hanno portato alla formulazione del concetto interessante, ma non ancora ben chiaro, del "sonno locale", secondo cui l'attività delta è maggiore a livello delle regioni corticali più attivamente coinvolte nel processamento delle informazioni raccolte durante lo stato di veglia precedente (Huber et al. 2004).

Caratteristiche dei periodi sequenziali del sonno

Il tempo di latenza del sonno notturno fino al completamento del primo sonno REM è spesso chiamato *periodo del sonno*; durante una normale notte di riposo, si avvicendano 3-5 periodi di sonno sequenziali. Il primo di questi periodi è caratterizzato da una maggiore quantità di sonno delta e da un sonno REM relativamente ridotto; nelle prime ore del mattino, di contro, si registrano fasi delta più corte e fasi REM più lunghe, solitamente caratterizzate da una più intensa attività onirica. I periodi di sonno più precoci, con preponderanza di onde delta, sono più spesso accompagnati da parasonnie non-REM, tra cui terrori nel sonno e sonnambulismo. I periodi più tardivi, invece, con fasi REM più lunghe e intense, sono frequentemente caratterizzati da incubi e parasonnie connesse al sonno REM. Come risultato dell'ipotonia dei muscoli scheletrici associata a questo tipo di sonno, tende ad assumere una certa importanza l'apnea ostruttiva.

L'attività a onde lente tende a diminuire durante la notte per una corrispondente diminuzione dell'impulso omeostatico, mentre il sonno REM aumenta, probabilmente perché non è più sufficientemente soppresso dalla pressione omeostatica non-REM. Anche il sonno REM è modulato omeostaticamente e la soppressione REM sarà seguita da un rebound.

Sonno ed evoluzione diacronica nel corso della vita

Le caratteristiche del sonno variano ampiamente durante la vita. Il neonato, che presenta un tracciato elettroencefalografico meno organizzato, spende circa il 50% del suo sonno in fase REM (nei prematuri, invece, il sonno REM arriva all'80% a un'età gestazionale di 30 settimane). La percentuale di tempo spesa nel sonno REM raggiunge i livelli adulti (~20% del tempo totale di sonno) durante la prima infanzia. I neonati solitamente iniziano con il sonno REM e transitano verso un esordio non-REM, tipico dell'adulto, intorno ai 4 mesi di età. Il sonno del neonato è generalmente quasi equamente suddiviso in sonno (REM) *attivo* e *quieto*, quest'ultimo precursore degli stadi N2 e N3 del sonno più maturo. Lo stadio

N2 caratterizzato dai fusi del sonno e quello N3 (sonno delta) si rinvengono all'età di circa 3 mesi.

Il tempo di sonno totale diminuisce con l'età: esso parte da 16 ore (sulle 24) alla nascita, diventa di circa 9 ore a 6 anni, di 8 ore a 12 anni e, tipicamente, raggiunge le 7 ore e mezza nell'età adulta. L'attività delta è molto importante nel sonno durante la prima adolescenza, quando si manifesta per la prima volta il sonnambulismo.

Più tardi nell'adolescenza si verifica un declino repentino del sonno delta, che si ritiene associato con il rimodellamento sinaptico programmato dall'età. Un simile comportamento può essere indice di sviluppo o maturazione del cervello; nel 1982 Feinberg (citato in Feinberg et al. 2006) ha suggerito che un difetto in questo processo maturativo del cervello potrebbe sottendere alcuni casi di schizofrenia a esordio adolescenziale. Questa ipotesi intrigante è ancora oggetto di intenso studio (Boksa 2012). Gli adolescenti sembrano possedere un fisiologico ritardo di fase circadiano, essendo per loro più difficile addormentarsi presto la sera e svegliarsi altrettanto presto la mattina (Carskadon et al. 1993). Questa evidenza ha indotto alcuni sistemi scolastici a cambiare i loro programmi per iniziare i corsi un po' più tardi durante la mattinata.

Generalmente, il sonno delta inizia a diminuire con l'invecchiamento, probabilmente a causa di una perdita dei neuroni del VLPO e del declino dell'attività aerobica, cui potrebbe associarsi la compartecipazione di altri meccanismi ancora incerti.

Sonno e salute fisica e mentale

Gli psichiatri sono da tempo consapevoli della stretta associazione tra sonno e malattia mentale. La depressione spesso si accompagna a disturbi del sonno, mentre l'insonnia non trattata può portare alla depressione. Un sonno disturbato può essere foriero di emergenti malattie mentali. La perdita di sonno può innescare – o può essere sintomo precoce – di un disturbo maniacale. Ricerche recenti hanno mostrato che questa relazione bidirezionale si applica a molte altre aree della medicina, come pure alla salute in generale.

Di seguito sono riportati alcuni esempi chiarificatori.

- Le difficoltà ad addormentarsi, il sonno non ristoratore e, in particolare, un forte russamento

sono predittori della sindrome metabolica negli adulti che vivono in comunità (Troxel et al. 2010).

- Le deprivazioni o le riduzioni prolungate del sonno sono da tempo riconosciute come una delle principali cause di cattiva salute e alterazione della funzione a vari livelli (Luyster et al. 2012).
 - Un sonno adeguato e un adeguato numero di ore dedicato al sonno sono essenziali al buon funzionamento del sistema immunitario (Besedovsky et al. 2012).
 - I pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno (*Obstructive Sleep Apnea*, OSA) mostrano disfunzioni endoteliali delle arterie coronarie, il che può essere uno dei meccanismi responsabili dell'aumentata incidenza di coronaropatie (Kadohira et al. 2011).
 - Prolungare eccessivamente il periodo di veglia sembra stressare il reticolo endoplasmatico e associarsi alla sovraregolazione della risposta alle proteine malpiegate, un meccanismo progettato per prevenire l'aggregazione di proteine dalla morfologia inadeguata. Il normale processo di invecchiamento è in grado di compromettere una simile risposta rispetto alla deprivazione di sonno, incrementando l'espressione di proteine pro-apoptotiche (Naidoo et al. 2008).
 - Gli episodi ripetuti di ipossia e riossigenazione associati all'OSA aumentano la produzione di specifiche reazioni all'ossigeno, che avviano l'infiammazione e conducono ad anomalie nella funzione endoteliale, determinando precoci segni clinici di aterosclerosi (Lurie 2011).
 - La combinazione di restrizione del sonno e anomalie del ritmo circadiano (come nelle turnazioni lavorative) è particolarmente deleteria in termini di disregolazione metabolica (Buxton et al. 2012).
1. La privazione parziale di sonno durante una singola notte induce nei soggetti sani insulino-resistenza in diverse vie metaboliche (Donga et al. 2010).

Pertanto, per quanto si sappia ormai da molto che il sonno è essenziale per la vita e che la sua carenza si associa all'alterazione di funzioni fisiologiche e mentali, solo oggi sta emergendo il quadro complessivo delle relazioni più strette tra l'adeguatezza del riposo e il corretto funziona-

mento dei vari organi, con un impatto significativo sulla condizione di salute generale. Forse non dovrebbe sorprendere che una condizione nella quale spendiamo circa un terzo della nostra esistenza sia così rilevante sul buon funzionamento dell'intero organismo.

Panoramica del DSM-5: disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia

In relazione ai disturbi del sonno, il *Manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali*, 5^a edizione (DSM-5; American Psychiatric Association 2013) rappresenta uno dei tre sistemi di classificazione principali – gli altri due sono la *International Classification of Sleep Disorders*, 2nd Edition (ICSD-2; American Academy of Sleep Medicine 2005), estremamente dettagliata e comunemente impiegata dagli specialisti in medicina del sonno, e la *International Classification of Diseases*, 9th Edition, Clinical Modification (ICD-9-CM; National Center for Health Statistics 2011), impiegata per i codici di fatturazione in molte istituzioni. Complessivamente, le classificazioni generali sono concordi fra i tre sistemi, sebbene varino le specificazioni. La terza edizione revisionata della *International Classification of Sleep Disorders* è prevista di prossima pubblicazione, mentre la codificazione ICD-10-CM dovrà sostituire l'ICD-9-CM.

La concettualizzazione e l'organizzazione dei disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia sono cambiate sostanzialmente nel DSM-5 rispetto al DSM-IV/DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 1994, 2000). In precedenza i disturbi del sonno erano stati ordinati, sulla base della presunta eziologia, in tre gruppi non sovrapposti: 1) disturbi primari del sonno (con sottocategorie: dissonnie e parasonnie), 2) disturbi del sonno connessi a un altro disturbo mentale e 3) altri disturbi del sonno (inclusi i disturbi connessi a una condizione medica generale e i disturbi indotti da sostanze). Nel DSM-5 i singoli disturbi sono stati categorizzati sulla base della comorbidità e delle condizioni coesistenti, anziché sulla presunzione del nesso di causalità.

I disturbi del sonno elencati nel DSM-5 adesso comprendono 10 disturbi separati o gruppi di disturbi: disturbo da insonnia; disturbo da ipersonnolenza; narcolessia; disturbi del sonno connessi alla respirazione; disturbi del ritmo circadiano; parasonnie che includono i disturbi di arousal del sonno non-REM, disturbi da incubi, disturbi del comportamento del sonno REM, sindrome delle gambe senza riposo e disturbi del sonno indotti da sostanze o farmaci. Nel capitolo dell'insonnia, i criteri per la diagnosi di questa affezione sono stati modificati (ovvero l'insonnia primaria è stata sostituita dal disturbo da insonnia), mentre i sottotipi dei disturbi del ritmo circadiano sono stati ampliati, con la rimozione del jet-lag. Nell'ambito dell'ipersonnia, la narcolessia è stata separata dal gruppo delle ipersonnie ed è stata identificata la sua associazione con la carenza di ipocretina. Il gruppo dei disturbi respiratori è stato specificato in modo più chiaro e ora include l'ipopnea/apnea ostruttiva del sonno, l'apnea centrale del sonno e l'ipoventilazione sonno-correlata. L'apnea centrale e il gruppo delle ipoventilazioni presentano diversi sottotipi esplicativi.

Sono inoltre state aggiunte due nuove diagnosi, i disturbi del comportamento del sonno REM e la sindrome delle gambe senza riposo, per limitare l'impiego della classificazione "senza specificazione" (includere le precedenti diagnosi "non altrimenti specificate [NAS]") presenti nel DSM-IV.

In aggiunta ai criteri diagnostici, il DSM-5 fornisce dettagli sulle diagnosi differenziali, nonché dati sulla prevalenza, lo sviluppo e il decorso, i fattori prognostici e di rischio, le conseguenze funzionali, le comorbidità, i marcatori diagnostici (se disponibili) e altre informazioni rilevanti per la comprensione delle varie patologie. Sono inoltre forniti i codici associati all'ICD-9-CM e all'ICD-10-CM, insieme all'indicazione delle relazioni con le categorie diagnostiche della *International Classification of Sleep Disorders*.

Opzioni e risorse di trattamento

Una volta posta la diagnosi, dove deve rivolgersi il clinico per ricercare le varie opzioni di trattamento? Né il presente capitolo né il DSM-5 af-

frontano in modo specifico il trattamento di tutti i disturbi del sonno. Un'analisi approfondita di questo tipo si trova su testi specialistici, tra cui il *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th Edition (Kryger et al. 2011), e un recente volume dedicato al trattamento (Barkoukis et al. 2012). Brevi revisioni sulle possibilità di trattamento si rinven- gono in vari testi, tra cui il *Clinical Manual for Evaluation and Treatment of Sleep Disorders* (Reite 2009). Una buona risorsa per analizzare le pro- spettive di trattamento è rappresentata da una pubblicazione curata dalla American Academy of Sleep Medicine (www.aasmnet.org). I para- metri, le linee guida e le indicazioni di buona prassi in essa contenute coprono le aree generali di insonnia, ipersonnia, disturbi del ritmo cir- cadiano, parasonnie, disturbi della respirazione connessi al sonno, disturbi del movimento con- nesi al sonno e disturbi pediatrici del sonno. Vengono effettuati continui sforzi per mantene- re aggiornate queste pubblicazioni.

Valutazione del sonno

In questo paragrafo si intende presentare un ap- proccio in grado di aiutare i clinici a identificare, trattare o categorizzare i disturbi del sonno di più frequente riscontro nella pratica clinica.

I disturbi del sonno inficiano lo stato di salute e riducono la longevità. Essi sono molto diffusi, colpendo circa 50-70 milioni di individui nei soli Stati Uniti. Nella popolazione generale, i sintomi di insonnia sono presenti nel 33% degli indivi- dui, l'apnea ostruttiva del sonno ne colpisce circa il 5% (sebbene il 26-32% abbia sintomi che sug- geriscano il rischio di OSA), mentre la sindrome delle gambe senza riposo il 5-15% (Senthilvel et al. 2011).

Sebbene così ampiamente diffusi, i disturbi del sonno spesso rimangono inesplorati se non investigati direttamente dai medici o riferiti dai pazienti (Roth et al. 2010; Wells e Vaughn 2012). I sintomi possono essere espressi direttamente dai malati ("non riesco a dormire") o riferiti da altri ("lui russa, quando si agita mi tiene sveglia tutta la notte"); in alcuni casi, l'eventuale pre- senza di problemi può essere dedotta dalla co- morbilità con diagnosi note per essere associate a disturbi del sonno, come ad esempio la de-

pressione, l'ipertensione, l'ictus o altre malattie cardiache. Tuttavia, anche quando si sappia con certezza che è presente un disturbo del sonno, la maggior parte dei clinici manca di un quadro di riferimento indispensabile a condurre una valu- tazione approfondita.

I sintomi primari dei disturbi del sonno – in- sonnia, eccessiva sonnolenza diurna e comporta- mento del sonno disturbato o disturbante – non sono solitamente patognomonici di una diagnosi specifica e devono essere ulteriormente esplorati e analizzati (Slater e Steier 2012). Ad esempio, i soggetti che dicono di essere assonnati potrebbe- ro invece essere *stanchi* – non riuscendo a dor- mire durante la notte o al momento del riposo pomeridiano.

Altre persone sono "nottambule" (hanno cioè un disturbo del ritmo circadiano caratterizzato da una fase di sonno ritardata), essendo incapaci di dormire in sintonia con il loro sistema di arou- sal circadiano; tali pazienti possono sviluppare EDS, insonnia o entrambe (Bootzin e Epstein 2011; Ebben e Spielman 2009; Reid e Zee 2009).

La relazione bidirezionale tra i disturbi del sonno e le patologie psichiatriche – associata al fatto che i disturbi del sonno spesso si accom- pagnano ad altri problemi medici, psichiatrici o dell'addormentamento – crea una serie di insidie diagnostiche. Ad esempio, possono sorgere pro- blemi quando un clinico postuli che un disturbo (per es., depressione in comorbidità), ne "causi" un altro (per es., l'insonnia). Sebbene la depres- sione possa infatti causare sia la sonnolenza sia l'insonnia, la depressione e l'insonnia potrebbe- ro coesistere indipendentemente e influenzarsi reciprocamente. Sulla base di quanto appena detto, l'insonnia e la depressione richiedono una valutazione *separata* (Bootzin e Epstein 2011). Il disturbo da insonnia, infatti, può presentare più cause (per es., può essere precipitato dall'OSA o dal cattivo allineamento circadiano caratterizza- to da un ritardo della fase di sonno). Non è inso- lito che il paziente possieda tutte e tre le condi- zioni – OSA, disturbo da insonnia e disturbo del ritmo circadiano con ritardo della fase del sonno.

I problemi sorgono anche quando il clinico, una volta identificata la "causa" dell'insonnia di un paziente, postuli che un'ulteriore valuta- zione diagnostica non sia necessaria. Questo è un errore, giacché spesso è presente più di una

condizione (Ebben e Spielman 2009; Pigeon et al. 2012; Slater e Steier 2012; Soreca et al. 2012). Come ha affermato John B. Hickam (nella controargomentazione della professione medica al rasoio di Occam noto come detto di Hickam), “è più facile che un paziente abbia tante malattie diverse anziché una sola malattia, rara, che spieghi tutti i sintomi”.

Attualmente sono stati identificati circa 80 disturbi del ritmo sonno-veglia (American Academy of Sleep Medicine 2005). La classificazione dei disturbi sonno-veglia del DSM-5 ne comprende un numero decisamente inferiore, da cui se ne sono scelti sette per dimostrare il processo di approccio clinico.

1. *Ritardo della fase di sonno (sindrome “del gufo notturno” o del nottambulo)*, un disturbo del ritmo circadiano che frequentemente è causa di insonnia ed EDS (Reid e Zee 2009).
2. *Apnea ostruttiva del sonno*, un disturbo respiratorio connesso al sonno che è spesso trascurato nella pratica clinica poiché solo raramente, nell’ambito della revisione anamnestica sui sistemi, si pongono domande sul russamento; i farmaci che causano un aumento di peso sono stati implicati nella genesi di questa malattia (Brostrom et al. 2012; Marcus et al. 2012b).
3. *Disturbo da insonnia*, il disturbo del ritmo circadiano sonno-veglia più prevalente (Bootzin e Epstein 2011).
4. *Sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS)*, una condizione sensomotoria che può interferire con il sonno e può anche precipitare o peggiorare dopo la prescrizione

di alcuni farmaci, tra cui gli antidepressivi (Innes et al. 2011).

5. *Sonnambulismo*, un disturbo di arousal del sonno non-REM potenzialmente pericoloso che può essere iatrogenicamente indotto da farmaci di comune prescrizione (Mahowald et al. 2011; Matwiyoff e Lee-Chiong 2010).
6. *Disturbo del comportamento del sonno REM*, un’altra condizione potenzialmente pericolosa la cui incidenza sembra essere in aumento, probabilmente a causa dell’esteso impiego degli antidepressivi (Mahowald e Schenck 2004).
7. *Narcolessia*, un disturbo in cui gli attacchi di sonno e le allucinazioni sono stati scambiati per psicosi (Mahowald e Schenck 2004; Walterfang et al. 2005).

Si raccomanda fortemente di prendere in considerazione i primi quattro disturbi elencati – disturbo del ritmo circadiano da ritardo della fase di sonno (sindrome “del gufo” o del nottambulo), OSA, disturbo da insonnia e RLS – in *tutti* i pazienti che lamentano disturbi del sonno, indipendentemente dalla presenza di altre comorbidità mediche o psichiatriche. Sulla base dei sintomi, invece, bisognerebbe esplorare anche l’eventuale presenza degli altri tre disturbi. Di grande importanza clinica è il fatto che quattro di questi disturbi – OSA, RLS, sonnambulismo e disturbo del comportamento del sonno REM – possono essere precipitati o peggiorati da farmaci di comune prescrizione.

I criteri diagnostici del DSM-5 per ciascuna di queste sette categorie sono inclusi in appendice a questo capitolo.

Valutazione in quattro fasi

1. Identificare il problema.
 2. Chiarire il problema – Il paziente è stanco o effettivamente sonnolento?
 3. Valutare le abitudini e l’ambiente del sonno – Una scarsa igiene del sonno può contribuire ai problemi del paziente?
 - 4a. Screening dei disturbi del sonno più comuni:
 - ritardo della fase di sonno (sindrome del “gufo notturno” o del nottambulo)
 - apnea ostruttiva del sonno
 - disturbo da insonnia
 - sindrome delle gambe senza riposo
 - 4b. Considerare la possibile presenza di altri disturbi del sonno:
 - disturbi di arousal del sonno non-REM (per es., sonnambulismo)
 - disturbi del comportamento del sonno REM (per es., “recitare” i sogni)
 - narcolessia
-

Fase uno: identificare il problema

Sebbene tutti i pazienti debbano essere sottoposti a screening per i disturbi del sonno, tale analisi è particolarmente importante se sono presenti disturbi medici o psichiatrici in associazione. Tra questi vi sono l'ADHD, le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete e la depressione. Per determinare la necessità di ulteriori approfondimenti, si possono porre le domande di seguito indicate.

- Sei soddisfatto del tuo sonno?
- Sei eccessivamente stanco durante il giorno?
- Qualcuno si è mai lamentato del tuo sonno? (una risposta affermativa a questa domanda dovrebbe suggerire l'eventuale presenza di OSA, disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia, un disturbo di arousal del sonno non-REM come il sonnambulismo o il terrore nel sonno, un disturbo del comportamento del sonno REM o la narcolessia).

L'anamnesi può essere perfezionata intervistando i familiari del paziente che, solitamente, sono in grado di fornire informazioni preziose. L'indicazione di rantoli o sbuffi in un paziente che nega di russare dovrebbero far considerare seriamente la presenza di disturbi della respirazione connessi al sonno, mentre comportamenti motori insoliti sostengono la possibilità di un disturbo di arousal del sonno non-REM (per es., sonnambulismo), disturbi del comportamento del sonno REM, OSA o crisi epilettiche notturne.

Fase due: chiarire il problema

La "sonnolenza" è una lamentela comune dei pazienti che *non riescono a rimanere svegli* ma anche di coloro che *non riescono a dormire quando viene data loro la possibilità di farlo*. Nel primo caso si tratta di vera sonnolenza (EDS); nel secondo caso, invece, si tratta di stanchezza dovuta a iperarousal fisiologico, che è spesso accompagnato da mancanza di energie, motivazione e prontezza mentale. La diagnosi differenziale per la vera sonnolenza non è la stessa per la stanchezza (Tabella 19.4).

La percezione che i soggetti hanno della sonnolenza può essere poco attendibile: alcune persone riescono infatti a tollerarne livelli più alti senza "rendersi conto" di essere assonnati. In tali situazioni, i sintomi comportamentali pos-

sono perfezionare la diagnosi (Tabella 19.5). Per contro, le registrazioni elettrofisiologiche sono più sensibili e in grado di rilevarla in modo affidabile. Un altro strumento utile a tale scopo è la Epworth Sleepiness Scale (Johns 1991; Tabella 19.6), un questionario autosomministrato in cui si chiede al compilatore di attribuire un punteggio, su una scala di 4 punti (0-3), alla probabilità di assopirsi in otto differenti situazioni. Il punteggio complessivo fornisce una misura dell'impairment ed è utile per distinguere la stanchezza dalla vera e propria sonnolenza (Beaudreau et al. 2012; Sil e Barr 2012). Alcuni clinici ritengono che un punteggio di Epworth pari a 8 costituisca il limite superiore della "norma"; altri, invece, argomentano che un punteggio più alto di 10 indichi una sonnolenza di tipo patologico. Punteggi di Epworth particolarmente alti possono indicare EDS, che talvolta deriva da un disturbo della respirazione connesso al sonno (Rosenthal e Dolan 2008), da insufficiente opportunità di dormire o da un disturbo del ritmo circadiano sonno-veglia. Tuttavia, un punteggio basso (che rientri nel "range normale" [per es., 2-6]) può essere fuorviante, in quanto la maggior parte dei pazienti affetti da OSA non sembra essere particolarmente assonnata. I punteggi di Epworth, pertanto, sono solo un tassello del puzzle diagnostico complessivo.

Punteggi estremamente bassi sulla scala di Epworth (tipicamente 0-2) possono indicare che il paziente è incapace di rilassarsi di giorno o di notte, forse come risultato di un iperarousal secondario ad ansia, depressione o "preoccupazione per il sonno" (l'ultimo elemento citato è la base dell'insonnia psicofisiologica *appresa* o *condizionata* – ovvero il disturbo da insonnia). Gli individui affetti da iperarousal hanno una temperatura corporea interna più elevata, tracciati EEG più veloci ed elevati livelli di cortisolo.

Tali pazienti non riescono a sganciarsi dal mondo quando cercano di dormire e i farmaci ipnotici spesso non riescono a sortire l'effetto sperato (Bootzin e Epstein 2011).

La Epworth Sleepiness Scale può fornire falsi negativi, ma solo raramente falsi positivi. Circa il 30% dei pazienti affetti da OSA, causa comune di EDS, presenta punteggi normali. Alcuni pazienti in questo gruppo potrebbero avere sviluppato insonnia condizionata, essendo affetti da iperarousal derivante da disturbi secondari all'OSA. Una vera

TABELLA 19.4 Cause di eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e stanchezza**Sonnolenza (sintomi comportamentali di sonnolenza^a; punteggio elevato sulla Epworth Sleepiness Scale^b)**

Apnea ostruttiva o centrale del sonno: il 70% dei pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno è sonnolenta, mentre il 30% non lo è; l'apnea centrale del sonno può essere precipitata dall'uso di oppioidi

Disturbi del ritmo circadiano (per es., ritardo di fase del sonno, turnazioni lavorative, jet-lag)

Insufficienti opportunità di dormire

Narcolessia

Ipersonnia idiopatica

Trauma cranico

Depressione, specialmente stagionale, atipica, bipolare (ma dovrebbero essere considerate anche altre cause)

Abuso di droghe o astinenza

Sindrome delle gambe senza riposo

Patologie mediche (per es., insufficienza epatica o renale, tumori cerebrali, disturbi neurodegenerativi)

Stanchezza (punteggio più basso sulla Epworth Sleepiness Scale^b)

Ansia e depressione

Insomnia da condizionamento/appresa

^aSi veda la Tabella 19.5 per i sintomi comportamentali della sonnolenza.

^bSi veda la Tabella 19.6 per le domande della Epworth Sleepiness Scale.

TABELLA 19.5 Sintomi comportamentali della sonnolenza

- Il paziente non si sveglia spontaneamente né riposato
- Il paziente dipende dal "sonno di salvataggio" del fine settimana
- Il paziente generalmente non è vigile durante il giorno
- Il paziente china la testa durante la guida
- Il paziente cerca di mascherare la sonnolenza con l'assunzione di caffeina o l'esercizio di alcune attività
- Il paziente sonnecchia se gli viene data la possibilità di fare un riposino pomeridiano

EDS può essere presente anche in pazienti affetti da depressione stagionale, depressione atipica o fase depressiva in seno a una diagnosi di bipolarismo. In definitiva, se il punteggio sulla scala di Epworth è elevato, il clinico deve determinarne la ragione. Simili punteggi dovrebbero essere valutati con attenzione sulla base del contesto clinico del paziente, che include le indicazioni comportamentali di sonnolenza o stanchezza.

Fase tre: valutare le abitudini e l'ambiente del sonno

Sebbene non sia di per sé curativo, stabilire sane abitudini per l'addormentamento è generalmente parte del trattamento per i disturbi del sonno (Schutte-Rodin et al. 2008). Laddove possibile, si dovrebbero identificare e risolvere i fattori in grado di contribuire o causare EDS

TABELLA 19.6 Epworth Sleepiness Scale

Quanto è probabile che ti assopisca o ti addormenti nelle situazioni riportate di seguito, rispetto al solo sentirti stanco? Le domande si riferiscono alle tue solite abitudini di vita.

Se non hai mai fatto alcune di queste cose di recente, cerca di capire in che modo ti comporteresti se avvenissero. Usa la scala seguente per scegliere il punteggio più appropriato per ogni situazione:

- 0 = non sonnecchiere mai
- 1 = lieve probabilità di sonnecchiare
- 2 = moderata probabilità di sonnecchiare
- 3 = elevata probabilità di sonnecchiare

Sedersi e leggere ____

Guardare la TV ____

Sedersi senza fare niente, in pubblico (per es., a teatro o a una conferenza) ____

Essere passeggero in macchina per un'ora senza pause ____

Allungarsi per riposare nel pomeriggio quando le circostanze lo permettono ____

Sedersi e parlare con qualcuno ____

Sedersi tranquillamente dopo un pasto in cui non si è consumato alcol ____

In macchina, fermo per qualche minuto nel traffico ____

TOTALE ____

PUNTEGGIO ____

Concessioni e condizioni di utilizzo. Lo sviluppatore, nonché detentore del copyright della Epworth Sleepiness Scale, il Dr. Murray Johns, ne permette l'utilizzo da parte di singoli (inclusi clinici e ricercatori) a titolo gratuito. La scala in questione è scaricabile dal sito Internet indicato di seguito, da cui è possibile ricavare tutte le istruzioni per la somministrazione e l'attribuzione del punteggio nonché i dati metodologici disponibili.

Fonte di riferimento. Johns MW: A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540-545, 1991.

Sito Internet di riferimento. Sito ufficiale della Epworth Sleepiness Scale del Dr. Murray Johns (<http://epworth-sleepinessscale.com/1997-version-ess>).

o insonnia. Ad esempio, occorre valutare le seguenti circostanze.

- Il paziente dorme in una stanza sicura, buia e silenziosa?
- Asseconda la propria richiesta genetica di sonno?
- Osserva orari regolari di addormentamento e sveglia?
- Dorme in sintonia con il suo orologio circadiano?
- Fa esercizio regolare, esponendosi alla luce del sole?
- Mangia pasti abbondanti subito prima di dormire?

- Dorme con animali (cani o gatti) nella stanza o sul letto?
 - Ingerisce alcol poche ore prima di dormire?
 - Consuma bevande contenenti caffeina durante il giorno? (L'emivita della caffeina è pari a 4-7 ore, ma si allunga con l'invecchiamento.)
 - Ha un compagno di letto che russa (arousal sponsale) o che è nottambulo, e pertanto si corica dopo che il partner si è già addormentato?
8. Si corica con una sensazione di appetito?

Un errore diffuso è quello secondo cui "l'igiene del sonno" sia il trattamento dei disturbi dell'addormentamento, non già un'importante parte

dell'approccio globale. Una valutazione approfondita richiede un esame accurato dei disturbi effettivamente presenti.

Fase quattro, parte A: screening dei disturbi del sonno più comuni

Ritardo di fase del sonno (disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia)

La temperatura corporea interna (*Core Body Temperature*, CBT) è strettamente legata al ritmo circadiano che controlla il ciclo sonno-veglia (caratterizzato da un ritmo endogeno di ~24,2 ore); essa oscilla indipendentemente dal fatto che si sia svegli o addormentati. Quando si resta svegli per lunghi periodi, ci si sente più o meno vigili proprio a causa di queste fluttuazioni. Si dorme meglio quando la temperatura scende (intorno a mezzanotte) e ci si sveglia circa 2 ore dopo che la CBT comincia a salire. Si dorme cioè male quando non si è in sintonia con questi ritmi. I ritmi del nottambulo si spostano in avanti, ovvero ritardano rispetto al ciclo giorno-notte di 24 ore. La temperatura corporea di questa popolazione di pazienti inizia a scendere alle 2 o alle 3 e risale nella tarda mattinata o nel pomeriggio. Quando i nottambuli dormono assecondando i loro ritmi, si trovano fuori sintonia con le esigenze sociali. Se non lo fanno, sviluppano insonnia, eccessiva sonnolenza diurna o entrambe. I lavoratori su turni e i soggetti colpiti da jet-lag lamentano problemi dell'addormentamento quando cercano di dormire o stare svegli con tempi sfalsati rispetto ai loro ritmi interni.

I ritmi circadiani di allerta fluttuano in base alla loro intrinseca programmazione, non essendo quasi per nulla interessati dallo sforzo di dormire o restare svegli. Quando le persone non li assecondano, si producono sintomi di insonnia o EDS che possono persistere per anni prima che se ne scopra la causa, spesso dovuta al disallineamento della programmazione dell'addormentamento rispetto all'orologio circadiano (Reid e Zee 2009; Schaefer et al. 2012; Schwartz 2010).

L'addormentamento è più facile quando il debito di sonno, che aumenta in modo lineare durante la veglia, si interseca con il sistema di

arousal circadiano che comincia a "silenziarsi" durante la notte. Si dorme cioè meglio quando la CBT scende (e il sistema di arousal si silenzia) e ci si sveglia spontaneamente circa due ore dopo che la temperatura ha ricominciato a salire. L'insonnia si sviluppa quando si cerca di addormentarsi prima della diminuzione della CBT, cioè allorché il sistema di arousal è ancora forte; l'EDS, per contro, si determina quando il sonno è troncato dalla necessità di svegliarsi a uno specifico orario, prima di essersi riposati adeguatamente.

Presentazione

Il disallineamento dei ritmi di allerta rispetto alle richieste sociali è piuttosto facile da identificare nelle persone che compiono turnazioni lavorative o in quelle affette dalla sindrome del jet-lag; è invece più difficile da individuare nei cosiddetti mattinieri (le allodole) o nei pazienti che preferiscono stare svegli di notte (i cosiddetti nottambuli o gufi). I ritmi del sonno si anticipano in circa l'1% della popolazione (le allodole), con esordio nella mezza età, mentre si posticipano nel 15% degli adolescenti e in un numero inferiore di adulti. Quando i pazienti con ritmi anticipati riescono a dormire in sintonia con i loro sistemi circadiani, si addormentano presto, si svegliano altrettanto presto e dormono normalmente. Tuttavia, se restano svegli per soddisfare esigenze sociali, continuano a svegliarsi presto, sviluppando EDS per carenza di sonno. Un risveglio tanto anticipato potrebbe essere erroneamente attribuito alla depressione.

I gufi, o nottambuli, di contro, dormono normalmente quando si sintonizzano sui loro ritmi circadiani ritardati, ma possono sviluppare "insonnia" se cercano di addormentarsi a orari socialmente accettabili e/o EDS se si svegliano prima della risalita dei loro sistemi di allerta o di avere collezionato un'adeguata quantità di sonno. I disturbi da ritardo di fase rappresentano uno dei motivi per cui i bambini non riescono a prendere sonno, ovvero sono incapaci di addormentarsi. Questi ultimi, se messi a letto prima di essere biologicamente pronti per il sonno, possono rigirarsi per ore tra le lenzuola, mentre la mente resta attiva e sviluppa la paura del buio; talvolta essi vengono diagnosticati come soggetti ansiosi, specie quando il problema precipita a causa del comportamento dei genitori.

Per quanto i pazienti affetti da disturbi dell'umore, tra cui depressione maggiore, disturbo bipolare e depressione stagionale, hanno un'incidenza maggiore di problemi circadiani da ritardo di fase, nei nottambuli sono meno frequenti. Certamente un ritardo di fase "indotto" può anche essere dovuto unicamente a problemi comportamentali; quando ci sono necessità sociali, gli individui con ritardo di fase indotto hanno meno difficoltà ad adeguare il periodo di addormentamento agli orari più appropriati.

Fisiopatologia

I ritmi di allerta sono sotto il controllo dei geni orologio e dell'esposizione alla luce solare (Roenneberg et al. 2007). Negli individui che si trovano in ambienti costantemente bui, essi subiscono oscillazioni secondo un ciclo di 24,2 ore ma si resettano sul fotoperiodo di 24 ore grazie all'esposizione alla luce del giorno dopo il nadir della CBT, il quale si verifica circa due ore prima della sveglia spontanea. Gli individui riescono a dormire meglio quando il loro debito di sonno è elevato e i loro segnali di allerta sono in calo. Ci si sveglia spontaneamente quando il debito di sonno – che si abbassa durante il riposo – si interseca con l'incremento del sistema di allerta, che comincia circa due ore dopo il nadir della CBT. È difficile dormire con una CBT in crescita, problema sperimentato dai lavoratori su turni che cercano di riposare durante il giorno. È quasi impossibile addormentarsi durante le ore che precedono il decremento della CBT, quando cioè i sistemi di allerta sono al massimo della loro attività. Una simile difficoltà è tipica dei nottambuli allorché cercano di addormentarsi a orari più convenzionali, a dispetto del fatto che la loro CBT inizierà a diminuire solo alcune ore dopo (Reid e Zee 2009).

Valutazione

È disponibile un questionario, denominato eveningness-morningness (Morgenthaler et al. 2007), che tuttavia è problematico da somministrare in ambito clinico. Poiché non sono disponibili strumenti di misurazione dei marcatori circadiani (per es., i dimlight melatonin onset e offset) è necessario chiedere al paziente quali sono le sue abitudini. In genere è sufficiente porre una serie di domande:

- Era l'ultimo ad addormentarsi ai pigiama party?
- Al liceo aveva difficoltà ad addormentarsi e a svegliarsi a orari socialmente appropriati?
- Al liceo a che ora del giorno diventava completamente vigile dopo essersi alzato? Adesso, quando diventa completamente sveglio? (La risposta a questa domanda probabilmente indica un dato vicino al periodo di massima allerta del ritmo circadiano.)
- Quali sono le sue abitudini di sonno-veglia in vacanza?
- Si sente più sveglio al mattino o alla sera?
- Quante sveglie usa?
- Qualcuno nella sua famiglia è un nottambulo?

Per avere un'idea delle probabili tempistiche circadiane di insorgenza del sonno, è più facile a volte identificare l'ora di sveglia circadiana (ovvero l'ora del giorno in cui il paziente è completamente vigile) e andare a ritroso di 7-9 ore. Quando un paziente ha un alto debito di sonno, che può occasionalmente indurlo a perseguire "normali" tempistiche di addormentamento, si può generare confusione. Alcuni pazienti riferiscono una deriva graduale dell'insorgenza del sonno sino a che non riescono a dormire affatto. Quest'ultima situazione può essere dovuta a un episodio maniacale o a una disfunzione ipotalamica, ma più probabilmente dipende dall'esposizione alla luce prima del raggiungimento della più bassa temperatura corporea interna, che ha il risultato di posporre il timing dell'orologio biologico. Altri fattori potrebbero essere rappresentati da una maggiore sensibilità della porzione di ritardo di fase della curva di fase di risposta o la mancanza di esposizione alla luce "del giorno", che potrebbe anticipare i ritmi. Alcuni pazienti non si espongono per nulla alla luce; il loro orologio, quindi, non si resetta mai sulle 24 ore e corre libero secondo un ciclo di 24,2 ore. Una simile evenienza non è da escludere, ma è rara.

Trattamento

Il successo del trattamento del malallineamento circadiano dipende da un'appropriata esposizione alla luce e da una fisiologica dose di melatonina. I trattamenti per questo tipo di disturbi circadiani possono essere somministrati sia dai clinici sia dagli specialisti in terapia del sonno (Morgenthaler et al. 2007). Assumere melatonina *prima* del nadir della CBT ed esporsi alla luce *dopo*, reset-

tano il sistema di allerta, anticipandolo; l'esposizione alla luce *dopo* il nadir e l'assunzione di melatonina *prima*, invece, lo pospongono. Se il tratto retino-ipotalamico (la via visiva coinvolta nella regolazione dei ritmi circadiani nei mammiferi) è intatto, i pazienti non vedenti possono comunque essere trattati con l'irraggiamento luminoso. I pazienti in cui il tratto retino-ipotalamico è interrotto e che pertanto presentano un ciclo libero (caratterizzato da un ritmo endogeno di 24,2 ore) possono essere riallineati somministrando la melatonina all'ora in cui si coricano.

Il regime di trattamento raccomandato per il disturbo circadiano da ritardo di fase del sonno è indicato di seguito.

1. Ridurre la luce serale cui si espone il paziente (per es., abbassando la luminosità del display del computer).
2. Una volta stimati il ritmo circadiano e il momento in cui compare il nadir della CBT, consentire al paziente di addormentarsi in sintonia con il suo sistema di allerta per 1-2 notti (ovvero, gli si può permettere di addormentarsi e di svegliarsi spontaneamente tardi).
3. Consigliare quindi al paziente di assumere una piccola dose di melatonina a rilascio immediato (0,3-1,0 mg) 7 ore prima dell'ora circadiana stimata di insorgenza del sonno, e in seguito di assumere il farmaco 30-45 minuti prima di quell'ora ogni notte.
4. Permettere al paziente di scegliere il regime di assunzione della melatonina adeguato ai suoi orari, in modo che non dimentichi la dose; gli allarmi del cellulare possono essere di aiuto. Se il soggetto "avverte" la dose (ovvero sente freddo o sente sonnolenza) si può ricorrere a un dosaggio inferiore (0,25 mg sono sufficienti per agire sull'orologio biologico, per quanto alcuni pazienti necessitano di una quantità maggiore).
5. Chiedere al paziente di uscire all'esterno dopo il risveglio spontaneo, che solitamente si verifica due ore dopo il nadir della CBT, anche se il cielo è nuvoloso e di rimanervi per 45 minuti. In alternativa, impiegare una sorgente di luce a 10.000 lux. I pazienti dovrebbero evitare di fare esercizio fisico pesante o usare occhiali da sole in queste occasioni.
6. Raccomandare al paziente di impostare la sveglia 30-45 minuti prima ogni giorno, sempre esponendosi alla luce al risveglio, ripetendo il ciclo sino a quando non si raggiunga l'orario desiderato.
7. Se il paziente deve svegliarsi per andare a scuola o al lavoro prima del nadir della CBT, istruirlo a usare occhiali da sole (o lenti che bloccano la luce blu) fino a due ore dopo l'orario in cui si è stimato il nadir della CBT. Ad esempio, se la sveglia spontanea stimata è a mezzogiorno, la più bassa CBT si registrerà intorno alle 10; pertanto, il primo giorno il paziente deve indossare gli occhiali da sole fino a mezzogiorno, togliendoli 30-45 minuti prima il secondo giorno e così via.
8. Una volta che il paziente abbia raggiunto la programmazione desiderata, consigliargli di impostare la sveglia sempre alla stessa ora (con una tolleranza di circa 45 minuti). Questa regolarità è solo raramente possibile con gli adolescenti e i giovani adulti; tuttavia, questi pazienti devono essere rassicurati dal fatto che, avendo già invertito una volta il loro ritmo, possono farlo di nuovo.
9. Istruire il paziente sulle strategie di recupero. Ad esempio, se esce di notte, egli dovrebbe mantenere la sveglia circadiana sempre alla stessa ora (tolleranza: 45 minuti) e poi magari fare un breve sonnellino nel pomeriggio se è assennato. Se il paziente si sveglia più tardi nel weekend, una piccola dose di melatonina alle 18 può essere di aiuto per la cosiddetta "insonnia domenicale".

Da ultimo, bisogna avere l'accortezza che il paziente tenga un diario dettagliato in cui annoti 1) l'orario di addormentamento, 2) l'esposizione alla luce e 3) l'assunzione di melatonina. L'esposizione alla luce prima del nadir della CBT ritarda i ritmi, facendo fallire il trattamento. Il sonno è migliore quando è in sintonia con i ritmi circadiani. Deviare dal proprio programma di sonno ne riduce la qualità e la quantità e causa sonnolenza quando invece è necessario rimanere svegli.

Apnea ostruttiva del sonno (disturbo del sonno connesso alla respirazione)

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) deve sempre entrare a far parte della diagnosi differenziale dell'insonnia e dell'EDS e dovrebbe essere conside-

rata ogniquale volta sono presenti condizioni clinico-patologiche a essa correlate. L'apnea ostruttiva del sonno è presente nel 2% dei bambini, è comune in disturbi genetici come la sindrome di Down e si manifesta nel 15% degli adulti di mezza età e in più del 20% dei soggetti anziani. L'OSA si associa ad altri problemi, oltre all'insonnia e all'EDS – tra cui la depressione (compresa quella resistente al trattamento); i problemi di attenzione dei bambini (che talvolta ricevono diagnosi di ADHD); le alterazioni della sfera cognitiva; il declino nelle prestazioni scolastiche e lavorative; l'aumento del rischio di patologie cardiache e cardiovascolari; l'ipertensione; l'ictus; il reflusso gastroesofageo; la pirosi gastrica; le cefalee mattutine; la nicturia; le disfunzioni erettili e la diminuzione della libido. Essa è spesso presente nei sonnambuli e nei soggetti affetti da diabete (Kasai et al. 2012; Slater e Steier 2012; Soreca et al. 2012; Viera 2012).

Presentazione

I sintomi chiave del russamento e della sonnolenza diurna non sono sempre palesi poiché la maggior parte dei pazienti affetti non è soggettivamente sonnolente o russa difficilmente. Ad esempio, le donne potrebbero presentarsi con insonnia e stanchezza anziché con anamnesi positiva per russamento rumoroso o sonnolenza. I sintomi possono essere persino più sfumati nei bambini, laddove si manifestano sotto forma di problemi comportamentali, dell'attenzione (ADHD) o del sonno. Altri sintomi che potrebbero indurre il sospetto di OSA nella popolazione pediatrica includono la respirazione buccale, una scarsa articolazione dell'eloquio, anomalie della deglutizione, un ritardo della crescita e dello sviluppo nonché il ritorno dell'enuresi dopo la sua scomparsa.

L'obesità è il più forte fattore di rischio per l'OSA, giacché la prevalenza di questo disturbo è molto più alta nei pazienti affetti da disturbi metabolici o cardiaci. L'aumento di peso indotto dall'assunzione di alcuni farmaci psicotropi può contribuire al suo sviluppo. Il rischio, inoltre, aumenta in caso di ipotiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, paralisi cerebrale, sindrome di Prader-Willi, patologie neuromuscolari, malattia di Parkinson, asma e anemia falciforme.

Morbilità e mortalità connesse all'OSA aumentano con l'età, raggiungendo un picco intorno ai 50 anni. Nonostante la connessione del disturbo con

l'obesità, non tutti i pazienti affetti sono in sovrappeso; anzi, il 30% è magro e in forma. La struttura facciale (mento stretto, faccia "a forma di cuore" e overbite), la genetica e l'anamnesi familiare assumono un ruolo statistico significativo (l'incidenza è due volte più elevata nei parenti di primo grado degli individui colpiti dalla sindrome).

Sebbene il rischio aumenti con l'obesità e il sesso maschile, nonché quando la circonferenza del collo sia >40,6 cm nelle donne e >43,1 cm negli uomini, i sintomi possono perdurare sia negli adulti sia nei bambini (di qualsiasi conformazione fisica) per molti anni e restare indagnosticati fino a quando non sopraggiungano effetti secondari (per es., cardiopatie, ipertensione, problemi comportamentali) o finché non divengano palesi stanchezza, insonnia, aumento di peso o "arousal sponsale" (definita come l'interruzione del sonno del partner di letto durante il riposo notturno) (Brostrom et al. 2012; Erichsen et al. 2012; Slater e Steier 2012).

Fisiopatologia

L'apnea ostruttiva del sonno è caratterizzata da ripetuti episodi di parziale o completa ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno. Il disturbo, invero, non ha un nome corretto, in quanto non è necessaria un'ostruzione completa delle vie aeree per consentire il verificarsi delle alterazioni patologiche. Anche il minimo colabimento è in grado di aumentare il lavoro respiratorio e causare un'accelerazione delle onde cerebrali, denominata *arousal da sforzo respiratorio*; un colabimento maggiore determina invece la comparsa di *ipopnee*, associate al crollo della saturazione di ossigeno e all'arousal. Se l'ostruzione è completa, si parla di *apnea*. Le persone inclini a sviluppare un OSA hanno le vie aeree che collassano con minimo sforzo, probabilmente come risultato di caratteristiche fisiologiche (per es., vie aeree strette, collo spesso, lingua ipertrofica, mento piccolo o rientrante, grossi accumuli di grasso nel collo, tonsille e adenoidi ipertrofiche) o a causa di problemi di controllo centrale.

L'aumento del lavoro respiratorio segue un continuum che si estende dal russamento primario (senza alcuna evidenza di colabimento) fino all'ostruzione completa. Lo stress ipossico precipita le risposte proinfiammatorie associate allo stress ossidativo e alle disfunzioni endoteliali,

che possono condurre a malattie cardiovascolari, ictus, morte cardiaca improvvisa, ipertensione sistemica e ipertensione polmonare. Il russamento primario non è necessariamente benigno. Alcuni bambini con diagnosi di russamento primario hanno dimostrato un innalzamento dei valori pressori notturni (Li et al. 2009; Weber et al. 2012). Vi sono prove del fatto che le madri che russano durante la gravidanza hanno un rischio più elevato di partorire neonati con un punteggio di Apgar più basso e peso ridotto alla nascita (Ibrahim e Foldvary-Schaefer 2012).

Valutazione

Informarsi sull'eventuale russamento del paziente dovrebbe essere parte della valutazione medica e psichiatrica; andrebbero valutate anche le strutture facciali (per es., faccia "a forma di cuore", mento sfuggente, ostruzione delle vie aeree e overbite). Se si sospetta la presenza di OSA, oggi esiste l'esame polisomnografico in grado di confermare *definitivamente* la diagnosi; l'ossimetria notturna e i questionari danno invece luogo a falsi negativi. Se la diagnosi è incerta, il clinico dovrebbe inviare il paziente a un laboratorio per lo studio del sonno che sia in grado di attribuire un punteggio agli arousal determinati dallo sforzo respiratorio, allo scopo di migliorare la sensibilità diagnostica.

Trattamento

Se si sospetta la presenza di un disturbo respiratorio connesso all'addormentamento, il trattamento deve essere pianificato e gestito da un clinico esperto in questo tipo di terapie. Nei bambini spesso è necessaria la rimozione delle tonsille e/o di eventuale tessuto ostruente (Marcus et al. 2012a, 2012b); negli adulti, solitamente, il metodo di elezione consiste nell'applicare dispositivi a pressione positiva continua (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) (Fleetham et al. 2011).

Il successo delle prime settimane di terapia con CPAP diventa critico a lungo termine per la difficile aderenza dei pazienti al trattamento. I pazienti devono restare costantemente in contatto con un esperto per ottenere indicazioni su come indossare la mascherina, regolare la pressione e scaricare smart card utili a monitorare l'aderenza e la risposta clinica. Talvolta, nel primo

periodo con il CPAP è utile l'impiego di farmaci ipnotici. Alcuni pazienti affetti da apnea da lieve a moderata ricevono mascherine buccali fatte su misura, idonee a garantire la pervietà delle vie aeree, preparate da un ortodontista esperto; il loro utilizzo richiede esami polisomnografici di follow-up. Trattare i disturbi respiratori non significa necessariamente risolvere i problemi del sonno, giacché i pazienti potrebbero comunque svilupparne altri, tra cui l'insonnia, che richiede una gestione e una valutazione separate.

Disturbo da insonnia

Il disturbo da insonnia è il problema più complesso che il clinico non esperto in malattie del sonno possa incontrare. Si tratta di una patologia frequente, che diventa disturbo quando il paziente sperimenta sintomi diurni, laddove cioè la condizione diventa un problema continuo. I momenti in cui non si riesce a dormire variano nel tempo; il paziente può avere problemi a iniziare il sonno e mantenerlo, svegliandosi talvolta la mattina molto presto. Gli insonni che sperimentano una vera e propria sonnolenza diurna (indicata da un punteggio elevato sulla Epworth Sleepiness Scale) sono diversi da quelli stanchi e incapaci di dormire di giorno o di notte (eccezione fatta, a volte, quando si è lontani da casa). Questi ultimi sono colpiti da un tipo di "disturbo d'ansia" che in qualche modo si correla all'addormentamento. L'insonnia di durata superiore a 1 anno aumenta il rischio di depressione maggiore di nuova insorgenza; la presenza di insonnia e incubi aumenta invece il rischio di suicidio.

Presentazione

L'insonnia solitamente coesiste con altre patologie, psichiatriche, mediche e sistemiche. Sebbene le condizioni in comorbilità possano influenzarsi reciprocamente (Tabella 19.7), ognuna di esse richiede un'attenzione diagnostica individuale, anche se si presuppone che l'una stia causando l'altra (Morin e Benca 2012; Schutte-Rodin et al. 2008). I pazienti possono lamentare stanchezza, sonnolenza, disturbi cognitivi o dell'umore nonché ridotta prontezza sociale, nello studio e lavorativa.

La forma più comune di insonnia è quella transitoria, della durata di un giorno o due (fino a diverse settimane), determinata da cause note

TABELLA 19.7 Disturbi in comorbidità con l'insonnia**Disturbi del sonno**

- Disallineamento circadiano
- Apnea ostruttiva/centrale del sonno
- Narcolessia
- Sindrome delle gambe senza riposo

Disturbi sistemici

- Reflusso gastroesofageo, nicturia, dolore
- Disturbi motori
- Fibromialgia, sindrome da stanchezza cronica: anomalie del sonno/dei sistemi circadiani
- Demenza: diminuzione del controllo del ciclo sonno-veglia

Disturbi psichiatrici

- Ansia: aumento dell'iperarousal
- Disturbo da stress post-traumatico: provoca insonnia e parasonnie
- Depressione
 - Depressione atipica: può causare ipersonnia
 - Disturbo bipolare: può causare alterazioni del controllo circadiano
- Abuso di sostanze: può causare insonnia e alterazioni del sonno

che includono vari tipi di stress, l'eccitazione, il soggiorno ad altitudini elevate e il disallineamento circadiano (ovvero quello dovuto al jet-lag o alle turnazioni lavorative). Simili problemi solo raramente giungono all'attenzione del clinico negli stadi più precoci, giacché rispondono positivamente a un breve periodo di somministrazione di farmaci ipnotici (si veda la Tabella 19.3, "Farmaci ipnotici di comune prescrizione"). L'insonnia transitoria è comune anche durante la fase luteinica terminale della mestruazione, nelle donne con mestruazioni precoci e in quelle in periodo perimenopausale e postmenopausale.

Suscita invece maggiore preoccupazione l'insonnia cronica, che dura per settimane, mesi o anni, la quale può associarsi a problemi medici (per es., malattie cardiovascolari, ipertensione, diabete di tipo 2) e psichiatrici (ansia, depressione, aumento del rischio di suicidio, abuso di sostanze) (Pigeon et al. 2012). Tutti i pazienti affetti da insonnia, indipendentemente dalla causa iniziale, sono a rischio di sviluppare insonnia condizionata (psicofisiologica), che coinvolge

l'iperarousal fisiologico dovuto a condizionamento negativo e paura intensa per la carenza di sonno.

Fisiopatologia

I pazienti affetti da insonnia cronica entrano più velocemente nel sonno, dormono meglio e più a lungo di quanto non pensino e possono persino risultare addormentati quando credono di essere ancora svegli – condizione chiamata *erronea percezione dello stato di sonno*. Una delle prime osservazioni di questo fenomeno, condotta da Perlis et al. (1997), ha dimostrato che l'attività EEG di questi pazienti è più veloce del normale all'addormentamento, il che confonde la distinzione tra il sonno vero e proprio e lo stato di veglia. Durante il sonno i pazienti colpiti dalla malattia secernono alti livelli di ormoni dello stress e il loro metabolismo cerebrale è abnormemente elevato, unitamente alla frequenza cardiaca e all'attività del sistema nervoso simpatico. L'iperarousal cronico (presente di giorno e di notte) probabilmente assume un ruolo rispetto all'aumentato rischio di sviluppa-

re disturbi tra cui la depressione, l'ipertensione o le cardiopatie (Bonnet e Arand 2010). I pazienti affetti da iperarousal comunemente non rispondono bene ai farmaci, ma traggono giovamento da interventi basati sulla mindfulness e dalla terapia cognitivo-comportamentale (inclusi il controllo dello stimolo e la restrizione del sonno).

Valutazione

La Figura 19.2 rappresenta una mappa concettuale utile a guidare la valutazione e il trattamento dell'insonnia. L'identificazione delle "3P" di Spielman – i

fattori predisponenti, precipitanti e perpetuanti – fornisce una linea guida atta a generare una lista di potenziali cause, identificando le condizioni coesistenti e pianificando il trattamento o il rinvio a uno specialista. La presenza di una o più "P" richiede attenzione clinica (Ebben e Spielman 2009).

- **Fattori predisponenti.** I fattori predisponenti sono più numerosi nelle donne, nelle persone con anamnesi familiare o personale precedentemente positiva per insonnia, ansia e depressione, nonché nei soggetti con una "mente attiva" e la tendenza a preoccuparsi. Particolarmente

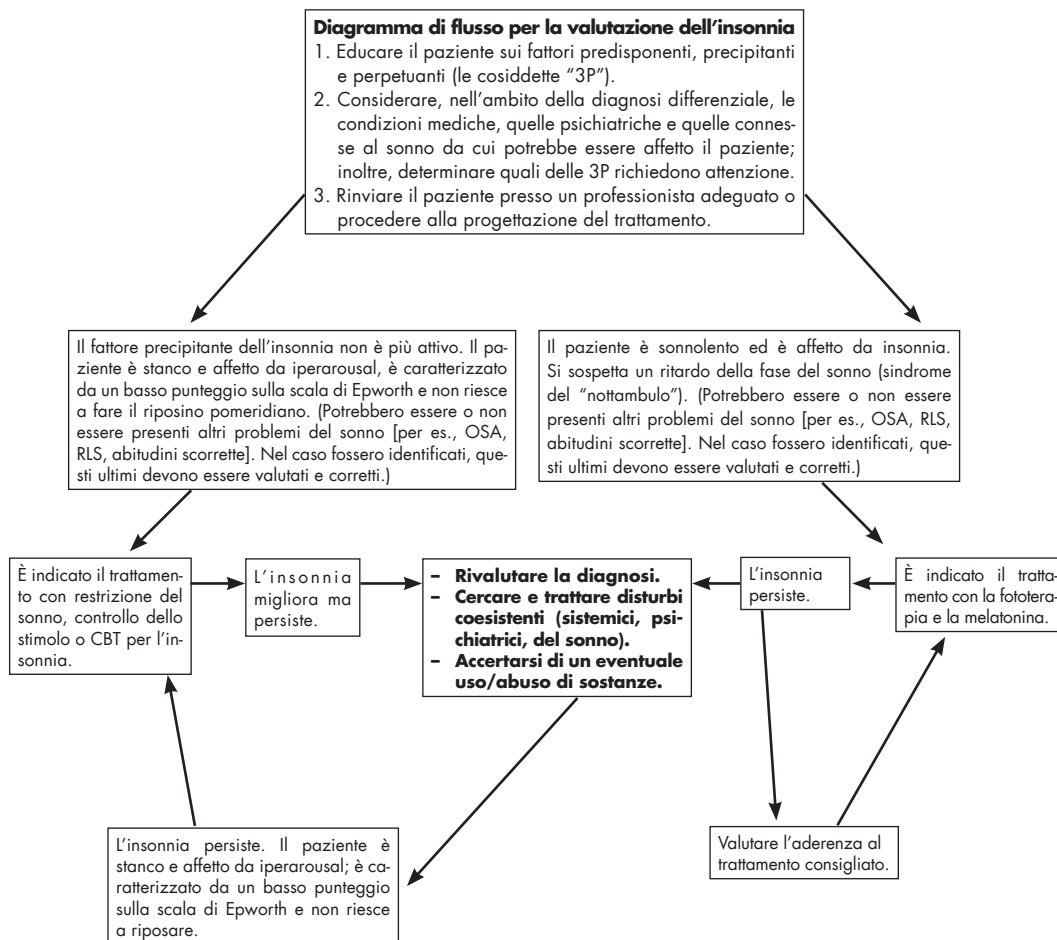


FIGURA 19.2 Diagramma di flusso per la valutazione dell'insonnia.

Nota. È possibile che sul sonno incidano più di un problema: ad esempio, il paziente potrebbe essere un nottambulo con apnee ostruttive che sviluppa insonnia psicofisiologica da iperarousal e lotta con un disturbo depressivo bipolare. Una volta identificati, tutti i problemi sono suscettibili di trattamento. CBT = terapia cognitivo-comportamentale; OSA = apnea ostruttiva del sonno; RLS = sindrome delle gambe senza riposo.

interessati sono anche coloro che hanno il “sonno leggero”, che non riescono a staccarsi dal mondo. I fattori predisponenti (per es., ansia) possono richiedere un trattamento separato rispetto all’insonnia in sé. Tuttavia, trattare solo l’insonnia in alcuni casi modera anche l’ansia e la depressione preesistenti.

- **Fattori precipitanti.** Può precipitare l’insonnia un qualsiasi evento sia in grado di determinare una o due notti senza sonno (si veda la Tabella 19.7). Se il fattore precipitante è ancora attivo, tale fattore e l’insonnia meritano un’attenzione distinta. Solitamente, quando i fattori precipitanti sono scomparsi, i punteggi di Epworth tendono ad abbassarsi nonostante il paziente lamenti sonnolenza.
- **Fattori perpetuanti.** In determinate circostanze l’insonnia si sviluppa da sola. Ansia, preoccupazioni e catastrofizzazioni riferite al sonno creano difficoltà ai pazienti, che cominciano a immaginare i loro letti come un luogo di fallimenti; la loro capacità di dormire viene inficiata dall’ansia da prestazione. Simili individui dormono meglio sul divano o lontano da casa, persino nel laboratorio polisonnografico. Ricercano in continuazione il cuscino perfetto e i loro medici possono essere indotti a prescrivere farmaci in dosi crescenti. Il comportamento dei pazienti può ulteriormente influire sulla qualità del loro sonno: essi talvolta si coricano troppo presto, rigirandosi tra le lenzuola per lunghi periodi cercando di dormire, o ricorrono all’uso di alcol o marijuana per addormentarsi. A dispetto della sonnolenza, tali individui possono essere talmente irrequieti da non riuscire a dormire nemmeno se gliene viene data l’opportunità. Quando finalmente si addormentano, il sonno è instabile.

Trattamento

Premesso che gli eventuali disturbi coesistenti vengano tenuti in adeguata considerazione, qui di seguito si definisce l’approccio generale da effettuare con i pazienti affetti da insonnia.

1. In acuto, si consiglia di provare alcuni farmaci con lo scopo di sovraregolare i sistemi inibitori, sottoregolare i sistemi attivatori o agire su entrambi i meccanismi. Occorre ricordare che i sottostanti disturbi del ritmo

circadiano rispondono male agli ipnotici se non vengono corretti i ritmi circadiani. Si può prendere in considerazione anche il trattamento comportamentale.

2. Bisogna identificare le tempistiche di addormentamento e di sveglia presenti prima dell’insorgenza dell’insonnia e suggerire al paziente di seguirle, evitandogli di andare a letto troppo presto o di restare a lungo tra le lenzuola al mattino.
3. I pazienti potrebbero interpretare una simile indicazione in maniera paradossale; nondimeno, occorre suggerire di spendere *meno* tempo a letto (per es., coricandosi più tardi e svegliandosi come era abitudine spontanea prima dell’insonnia). Questa strategia ha mostrato di essere particolarmente utile nelle fasi iniziali (Bootzin e Epstein 2011; Schutte-Rodin et al. 2008).
4. Educare il paziente a seguire sane abitudini di sonno.
5. Aiutare i pazienti a identificare distorsioni cognitive e drammatizzazioni rispetto alla mancanza di sonno.
6. I pazienti con insonnia cronica spesso sono certi della presenza di qualcosa di sbagliato nel loro organismo o nel loro cervello. Bisogna chiedere quali sono le eventuali autodiagnosi e affrontarle, nonché spiegare che certamente ci sono alcuni problemi dal punto di vista fisiologico; in molti casi descrivere l’iperarousal risulta utile.
7. Chiedere al paziente se ha avuto occasioni di apprensione o ha mantenuto una “mente attiva” prima dell’insorgenza dell’insonnia. Ad esempio, si può domandare: “Se fosse stato membro di una tribù abituata a dormire in una grotta in Africa 30.000 anni fa, lei sarebbe stato quello sveglio a guardia dai leoni?”. Ansia o depressione preesistenti potrebbero richiedere un’attenzione separata.
8. Il paziente ha fatto esperienza di episodi di mancanza di sonno in risposta a fattori stressanti prima dell’esordio dell’insonnia? Occorre identificare ogni fattore precipitante effettivamente presente – spesso eventi come cambiamenti sociali o lavorativi, un parto, una malattia, l’ospedalizzazione, un lutto o un episodio di depressione possono peggiorare l’insonnia.
9. Sugerire di ricorrere a tecniche di rilassamento come la respirazione addominale o

il rilassamento muscolare progressivo. I pazienti potrebbero essere disposti ad abbandonare lentamente i farmaci se rispondono bene a queste misure.

10. Qualunque sia il paziente o il disturbo del sonno da cui è affetto, bisogna suggerire di fare esercizio all'aria aperta 3-5 volte a settimana – incluso il camminare – per 30-45 minuti, il che può ridurre l'ansia e la depressione nonché migliorare il sonno, la pressione sanguigna e la memoria.
11. Suggerire al paziente strategie in caso di ritorno dell'insonnia (per es., andare a letto più tardi, non prima; ricorrere a tecniche di mindfulness o di rilassamento; identificare

le proprie tendenze alla catastrofizzazione; usare applicazioni per smartphone utili alla meditazione e al rilassamento ecc.).

12. Se l'insonnia non scompare entro breve tempo e il clinico non è esperto in interventi comportamentali, deve indirizzare il paziente a un collega opportunamente formato. La restrizione del sonno e il controllo dello stimolo (Tabella 19.8), unitamente ad altre componenti della terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia, hanno mostrato di essere tanto efficaci quanto i farmaci sedativo-ipnotici persino nei pazienti più anziani affetti da disturbi medici e in quelli caratterizzati da preesistenti ansia o depressione.

TABELLA 19.8 Restrizione del sonno e controllo dello stimolo

- Identificare i tempi spontanei di addormentamento e risveglio che esistevano prima dell'insorgenza dell'insonnia.
 - Identificare gli atteggiamenti di catastrofizzazione o drammatizzazione rispetto al sonno.
 - Consigliare al paziente di tenere un diario del sonno per una settimana. Stimare il tempo medio di sonno totale (*Total Sleep Time*, TST).
 - Impostare l'addormentamento e la sveglia in modo da includere unicamente il TST del paziente. Se il paziente pensa di dormire solo 5 ore per notte, impostare il tempo da trascorrere a letto fino a un massimo di 5 ore (non tentare per meno di 5 ore o meno di 5,5 ore nel caso di pazienti anziani). Ad esempio, se il paziente spende 8 ore a letto e dorme 6 ore, svegliandosi spontaneamente alle 7, chiedergli di coricarsi all'1 e di svegliarsi alle 7.
 - Potrebbe essere necessario negoziare. Lasciare che il paziente vada a letto prima se si sente incapace di restare in piedi così tanto.
 - Dire al paziente che, se non riesce a dormire entro 10 minuti (iniziando a preoccuparsi), dovrebbe alzarsi, recarsi in un'altra stanza, fare qualcosa di noioso in luce attenuata, e poi tornare a letto solo se ci si sente assennati. Se l'insonne non riesce ancora ad addormentarsi, ripetere il ciclo.
 - Chiedere al paziente di non fare il sonnellino pomeridiano.
 - Ogni mattina registrare il TST stimato della notte appena trascorsa.
 - Calcolare l'efficienza del sonno (*Sleep Efficiency*, SE) ovvero il rapporto tra il TST e il tempo totale a letto. Quando il TST raggiunge l'85% del tempo a letto, lasciare che il paziente vi resti con incrementi di 15 minuti. Continuare finché l'SE non rimane stabile all'85% o migliora. Il TST è considerato soddisfacente quando il paziente si sveglia sentendosi riposato.
 - Il controllo dello stimolo aiuta il paziente a riassociare il letto con il sonno e richiede di rimuovere l'orologio dal comodino; occorre chiedere al paziente di alzarsi dal letto se entro 10 minuti non si addormenta e di ritornarvi solo se assennato. Questo serve a consentire all'insonne di pensare al letto solo come a un luogo per dormire (o fare attività sessuale).
 - Se queste misure non portano ad alcun miglioramento, bisogna riconsiderare la diagnosi, possibilmente prescrivendo una polisonnografia per controllare meglio la presenza di disturbi della respirazione in forma lieve. È utile indirizzare il paziente alla terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia o inviarlo presso un medico esperto in terapia del sonno (Siebern e Manber 2011).
-

Questi interventi sfruttano l'intrinseco impulso del sonno del paziente per superare il condizionamento negativo e i fattori ripetuti di rinforzo; la stanchezza si converte in vera sonnolenza e i pazienti cominciano a riassociare i loro letti al sonno (Bootzin e Epstein 2011; Schutte-Rodin et al. 2008).

Sindrome delle gambe senza riposo

La RLS è solo raramente menzionata dai pazienti, sebbene la sua prevalenza, pari al 3-15%, sembri essere in aumento, probabilmente perché le avvertenze sui farmaci agonisti della dopamina hanno accresciuto la consapevolezza pubblica sui sintomi, consentendo a coloro che ne soffrono di identificare la causa dei loro fastidi notturni. In relazione all'intensità e alla frequenza, la RLS può influenzare negativamente il sonno e avere gravi conseguenze per la salute. La sindrome può essere primaria, familiare o secondaria a molti fattori diversi, tra cui l'assunzione di alcuni farmaci. È uno dei molti potenziali disturbi iatrogeni del sonno, una categoria che include i disturbi di arousal del sonno non-REM (per es., il sonnambulismo), i disturbi comportamentali del sonno REM e l'OSA, i quali possono essere precipitati o peggiorati dall'assunzione di farmaci psicotropi (Salas et al. 2010; Sieminski 2012).

Presentazione

La RLS è una diagnosi che si pone ai pazienti in stato di veglia e deve essere differenziata dall'agitazione nervosa del piede (a meno che questa non dia sollievo al fastidio della gamba) e dai movimenti periodici delle gambe nel sonno (*Periodic Leg Movements in Sleep*, PLMS) (per quanto questi ultimi siano presenti nella maggior parte dei pazienti affetti dalla sindrome). La RLS è un disturbo neurologico caratterizzato dall'urgenza di muovere alcune parti del corpo – più spesso le gambe o le braccia – per alleviare una sensazione poco confortevole o di disagio. I pazienti non riescono sempre a descrivere i loro sintomi, i quali compaiono in un continuum con presentazioni da moderate a gravi che si manifestano quando sono svegli o si trovano in situazioni di riposo (per es., quando leggono, studiano o cercano di dormire), solitamente di notte (Innes et al. 2011).

Le persone affette usano espressioni come “gambe agitate” oppure “vermi striscianti” quando descrivono i sintomi; il 20% segnala la presenza di dolore. Nei bambini la RLS può essere male interpretata come facente capo ai cosiddetti “dolori dell'accrescimento” e i clinici possono sottovalutarne il ruolo peggiorativo sui problemi di attenzione (Owens 2011). Il 70-80% dei pazienti affetti è colpito anche da PLMS, mentre il 30% dei pazienti con PLMS riferisce sintomi di RLS. La PLMS si osserva negli studi sul sonno notturno o viene fatta notare dal partner di letto; si pensa sia solo scarsamente associata a disturbi del sonno o a sintomi diurni. La RLS deve essere differenziata anche dall'acatisia attribuibile ai farmaci antipsicotici o a quelli antagonisti della dopamina; la sindrome può aumentare la pressione del sonno e le anomalie connesse che assumono un ruolo nei disturbi dell'arousal del sonno non-REM – terrori nel sonno, sonnambulismo e arousal confusionali – in soggetti geneticamente predisposti.

Fisiopatologia

Si ritiene che circa il 60% dei casi sia familiare, trasmesso come tratto autosomico dominante a penetranza variabile. Probabilmente incidono anche le anomalie nella dopamina e bassi livelli di ferritina sierica, che è un cofattore del suo metabolismo. Il rischio di RLS secondaria aumenta con l'età ed è più elevato durante la gravidanza (nel terzo trimestre). Il rischio è più alto nelle donne; nelle persone con anemia da carenza di ferro; nei vegetariani; nei soggetti con patologie renali, neuropatie, ADHD; malattia di Parkinson; e in coloro che abusano di alcol, caffeina o fumo di sigaretta (Ibrahim e Foldvary-Schaefer 2012). I farmaci in grado di precipitare o peggiorare la RLS includono la maggior parte di quelli psicotropi – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici (TCA), antipsicotici e litio – e gli antistaminici. Il bupropione non causa né RLS né PLMS, probabilmente perché aumenta i livelli di dopamina.

Trattamento

Non è necessario trattare la RLS, a condizione che i sintomi impattino solo raramente sulla qualità del sonno. Se i sintomi lo giustificano, il clinico deve identificare e cercare di rimuovere

agenti pericolosi come la nicotina, l'alcol o i farmaci psicotropi.

A tutti i pazienti con RLS il clinico dovrebbe prescrivere esami per i livelli sierici di ferritina, che forniscono un'indicazione delle scorte di ferro dell'organismo. Se tali livelli sono pari o inferiori a 50 ng/mL, bisogna aumentarne la quantità (per quanto un valore di 50 ng/mL sia considerato "normale" dai laboratori). Alcuni esperti rimpiazzano il ferro affinché raggiunga livelli ben al di sopra di quelli segnalati, poiché la concentrazione di ferritina nel liquido cefalorachidiano può essere più bassa rispetto ai valori periferici. Occorre identificare le cause della deplezione di ferro (per es., abitudini dietetiche). Comunemente, si dovrebbero assumere due volte al giorno 325 mg di solfato ferroso in aggiunta a 100 mg di vitamina C (che ne promuovono l'assorbimento), se tollerati, e lontano dai pasti. I livelli di ferritina devono essere ritestati ogni 3-4 mesi per evitare di trattare in eccesso.

I trattamenti non medici della RLS includono il massaggio, i bagni caldi, gli esercizi di rilassamento e la riduzione dell'assunzione di caffeina e alcol. In alcune circostanze la meditazione di tipo mindfulness ha dimostrato di essere utile.

Le classi di farmaci efficaci per il trattamento della sindrome includono gli oppiacei (per es., il metadone), gli anticonvulsivanti (per es., la gabapentina), le benzodiazepine (per es., il clonazepam) e gli agonisti della dopamina (per es., il ropinirolo). Sebbene siano ancora ampiamente prescritti, gli agonisti della dopamina possono causare un rebound dei sintomi, incrementandoli (Salas et al. 2010); per questa ragione alcuni clinici esperti in malattie del sonno preferiscono non prescriberli.

Fase quattro, parte B:

considerare la possibile presenza di altri disturbi del sonno

Delle tre categorie di disturbi che saranno analizzati in questa fase, due – i disturbi di arousal del sonno non-REM e i disturbi del comportamento del sonno REM – sono parasonnie (ovvero rappresentano movimenti e comportamenti anomali associati al sonno). Questi disturbi sono potenzialmente pericolosi, possono essere precipitati dai farmaci psicotropi e si possono confondere l'uno

con l'altro (Kotagal 2009; Mahowald e Schenk 2004; Mahowald et al. 2011; Postuma et al. 2012).

Disturbi di arousal del sonno non-REM (sonnambulismo, terrori nel sonno)

I disturbi di arousal del sonno non-REM interessano circa il 17% dei bambini e generalmente si risolvono nella prima adolescenza; essi sono presenti anche in circa il 4% degli adulti. Nel DSM-5 gli eventi di arousal del sonno non-REM sono distinti in due tipologie, che possono confondersi a vicenda: sonnambulismo e terrori nel sonno (gli arousal confusionali sono ancora considerati da alcuni come parte di questo spettro). Gli episodi in questione traggono la loro origine dal sonno a onde lente durante il primo terzo del periodo di riposo, quando predomina il sonno non-REM. I pazienti sono difficili da svegliare, sebbene i loro occhi siano aperti; al mattino, essi ricordano poco o niente delle loro attività.

L'alimentazione connessa al sonno (*Sleep-Related Eating*, SRE) e il comportamento sessuale connesso al sonno (sessosonnia) sono probabilmente sottotipi di sonnambulismo. Simili disturbi possono essere innescati da farmaci sedativo-ipnotici e rispondono a una riduzione del dosaggio. La SRE non deve essere confusa con la sindrome dell'alimentazione notturna (*Night Eating Syndrome*, NES), una condizione mal definita in cui pazienti vigili si abbuffano a notte fonda. Si pensa che questo comportamento sia in parte dovuto a ritardi circadiani; il trattamento può comprendere la sertralina e l'aumento della secrezione notturna di melatonina.

Presentazione

I sintomi dei disturbi di arousal del sonno non-REM si manifestano in un continuum: arousal confusionali (sedersi, aprire gli occhi, parlare), terrori nel sonno (che solitamente iniziano con un urlo agghiacciante) e sonnambulismo; possono manifestarsi tutti nello stesso paziente. Durante gli episodi, i lobi frontali sono "spenti"; i pazienti sembrano svegli, con gli occhi aperti e possono persino essere in grado di conversare, ma non è presente consapevolezza. È capitato che i sonnambuli si affacciassero dalle finestre,

cadendovi, o che salissero sui tetti; sono stati persino in grado di guidare automezzi, aggredendo coloro che incontravano o che cercavano di svegliarli. Al mattino, questi pazienti sono completamente o parzialmente ignari delle loro avventure notturne.

Fisiopatologia

La fisiopatologia dei disturbi di arousal del sonno non-REM è scarsamente compresa. Entrano a far parte del quadro clinico elementi connessi alla frammentazione del sonno a onde lente, alla dissociazione dello stato di sonno e a fattori genetici (Zadra et al. 2013). L'anamnesi familiare è positiva nell'80% dei pazienti. Gli eventi di arousal si verificano durante il primo terzo del sonno, quando predomina il sonno a onde lente (N3, che può essere anormalmente frammentato). Essi possono verificarsi anche durante la fase N2, specialmente se i pazienti hanno subito un'estrema privazione di sonno (Provini et al. 2011). Nondimeno, una delle spiegazioni sempre più accettate riguarda il concetto di "sonno locale" – secondo cui il sonno e la veglia non si escludono a vicenda ma possono coesistere, un fenomeno che si rinviene, ad esempio, nei delfini – (Huber et al. 2004).

Valutazione

I fattori precipitanti, di innesco e predisponenti (Pressman's 2007) rappresentano uno strumento di valutazione utile nella disamina degli episodi di arousal del sonno non-REM. Gli individui geneticamente *predisposti* sono *più inclini* al sonnambulismo a causa dell'aumentata pressione del son-

no (da deprivazione, cambiamento dell'orario o scarsa igiene comportamentale) o dell'impiego di sostanze tra cui alcol e farmaci (per es., propranololo, antiaritmici, sedativi, ipnotici, antidepressivi, litio, L-Dopa, antipsicotici e antistaminici). I trigger *precipitanti* scatenano gli episodi. I sonnambuli possono essere affetti da OSA o RLS lievi, i quali sono in grado di aumentare la pressione del sonno (*innesco*) e la sua frammentazione (*precipitazione*). Altri trigger includono stress, ansia, emicrania, febbre, reflusso gastroesofageo, eccessiva assunzione di caffeina, vescica piena, nonché la presenza di stimoli come rumori, luce o contatti con il paziente addormentato. Se si sospetta una coesistente OSA, se gli eventi sono frequenti o stereotipati, se si sospettano crisi epilettiche, se il paziente non risponde al trattamento o ha subito un infortunio è richiesta la polisonnografia.

In caso di eventi motori notturni occorre considerare anche l'eventuale presenza di un disturbo epilettico, specialmente quando i comportamenti evidenziati non collimano perfettamente con il profilo tipico delle parasonnie REM o non-REM. I comportamenti epilettici sono solitamente stereotipati e ripetitivi, e i pazienti spesso hanno un'anamnesi positiva per epilessia diurna. Quando le convulsioni entrano a far parte della diagnosi differenziale, i pazienti devono effettuare una polisonnografia notturna con montaggio per l'epilessia.

Trattamento

Garantire la sicurezza del paziente sonnambulo rappresenta la prima fase del trattamento. Le precauzioni al riguardo sono descritte nella Tabella 19.9. La maggior parte dei pazienti può es-

TABELLA 19.9 Precauzioni di sicurezza per i sonnambuli

- Montare serrature alle porte e alle finestre per impedire che il sonnambulo abbandoni la sicurezza dell'ambiente interno.
- Impiegare antifurto economici a ultrasuoni per avvisare gli altri che il sonnambulo si sta muovendo.
- Rimuovere oggetti pericolosi dalla stanza da letto per evitare lesioni al sonnambulo o a terzi.
- Coprire le finestre con tende pesanti allo scopo di prevenire cadute accidentali.
- Organizzarsi per consentire al sonnambulo di dormire al primo piano onde evitare il rischio di pericolose cadute.
- Impedire al sonnambulo di scendere dal letto durante un evento, facendolo dormire in un sacco a pelo posizionato su un materasso a sua volta adagiato sul pavimento.
- Non tentare di svegliare il sonnambulo; cercare invece di ricondurlo a letto.

sere gentilmente ricondotta a letto, ma toccarla o cercare di svegliarla può innescare una risposta aggressiva. I pazienti devono essere sottoposti a screening per valutare l'eventuale presenza di disturbi del sonno in grado di aumentare la pressione del sonno o di disturbarlo (per es., OSA o RLS). Essi, inoltre, dovrebbero smettere di assumere farmaci potenzialmente pericolosi e migliorare l'igiene del sonno mantenendo una programmazione regolare dell'addormentamento con adeguate possibilità di riposo. La pressione del sonno può essere ridotta estendendo il tempo di sonno anche di 20-30 minuti per notte allo scopo di ridurre la sua deprivazione. Anche ridurre lo stress al momento di coricarsi è potenzialmente in grado di diminuire gli eventi. Le tecniche di rilassamento, tra cui la respirazione addominale, il rilassamento progressivo e l'autoipnosi sono state utilizzate con successo. In alcuni casi sveglie pianificate dai genitori prima che i bambini abbiano i tipici episodi di arousal possono essere utili. Per i pazienti che non rispondono alle misure comportamentali si sono dimostrate utili basse dosi di clonazepam, TCA, SSRI e melatonina, sebbene pochi studi supportino questi trattamenti.

Disturbi del comportamento del sonno REM

Eccezion fatta per alcuni muscoli scheletrici (per es., quelli degli occhi e del diaframma), durante i sogni si è paralizzati. Il fallimento dell'inibizione muscolare durante il sonno REM conduce a recitare i sogni, in alcuni casi con comportamenti aggressivi come dare pugni, calciare e lottare, che possono causare lesioni al paziente o al compagno di letto. I disturbi del comportamento del sonno REM possono preannunciare malattie neurodegenerative o essere indotti dall'uso di comuni farmaci (Arnulf 2012; Mahowald e Schenk 2004; Mahowald et al. 2011).

Presentazione

Contrariamente ai sonnambuli, i cui occhi sono aperti e i cui eventi di arousal tipicamente si verificano nel primo terzo del sonno, i soggetti affetti da disturbi del comportamento del sonno REM recitano il loro mondo onirico con gli occhi chiusi durante la seconda metà del sonno, quando il sonno REM aumenta in lunghezza e inten-

sità. Sebbene sia pericoloso cercare di svegliare un sonnambulo, svegliare un paziente che sogna può evitare lesioni giacché i malati, in questo stadio, si svegliano completamente vigili e in grado di raccontare che cosa stavano sognando (contrariamente ai sonnambuli, che ricordano solo frammenti di sogno oppure nulla).

Fisiopatologia

Si è per un certo tempo ritenuto che la perdita dell'atonìa muscolare durante il sonno REM fosse rara e si verificasse prevalentemente nei soggetti oltre i 50 anni. I disturbi neurodegenerativi, come la malattia di Parkinson, la demenza da corpi di Lewy o l'atrofia multisistemica, nei soggetti più anziani si associano frequentemente al quadro nosologico; i problemi del sonno possono precedere la loro comparsa, in alcuni casi di molti anni. Tuttavia, gli esperti oggi sospettano che i disturbi del comportamento del sonno REM siano equamente distribuiti in ambo i sessi e che si verifichino nei giovani adulti più spesso di quanto precedentemente segnalato, probabilmente a causa del vasto impiego di farmaci psicotropi. Nei soggetti di ogni età i disturbi del comportamento del sonno REM possono essere precipitati dall'assunzione di antidepressivi (TCA, SSRI, inibitori delle monoamino-ossidasi) così come dall'assunzione eccessiva di alcol o caffeina. Inoltre, essi coesistono con la narcolessia in un terzo dei pazienti che ne è affetto. Quando il disturbo del sonno REM si verifica nei soggetti giovani o nelle donne, le cause più frequenti sono la narcolessia, i farmaci, l'assunzione di alcol e l'abuso di caffeina.

Valutazione

Per la diagnosi dei disturbi del comportamento del sonno REM è necessaria la polisonnografia notturna in laboratorio; essa dimostrerà l'aumento dell'attività muscolare durante il sonno REM. È altresì raccomandata un'ulteriore valutazione delle possibili cause scatenanti.

Trattamento

Per proteggere sia il sognatore sia il suo compagno di letto, il clinico dovrebbe consigliare di dormire in stanze differenti fino a quando il trattamento non abbia ottenuto la sua efficacia. Basse

dosi notturne di clonazepam (0,25 mg) riducono la recitazione dei sogni ma non ripristinano l'atonia. Si è scoperto che la melatonina è in grado di aumentare l'atonia durante il sonno REM.

Narcolessia

La narcolessia rappresenta una causa relativamente poco comune di EDS, sebbene la sua psicopatologia – caratterizzata dalla perdita del controllo sullo stato di sonno – sia ragionevolmente ben nota. La rilevanza di questo disturbo per lo psichiatra risiede nel fatto che esso tende a coesistere con una grande varietà di affezioni, tra cui l'ansia e la depressione. Esso può inoltre presentarsi con sintomi di insonnia e perturbazione del sonno. Bisogna prestare cautela in quanto l'intrusione diurna del mondo onirico nei pazienti affetti da narcolessia ha prodotto diagnosi errate di schizofrenia (Tsutsui et al. 2012; Walterfang et al. 2005).

Presentazione

L'esordio della narcolessia avviene tipicamente durante l'adolescenza, più raramente nell'infanzia o in tarda età. La malattia può presentarsi con insonnia e perturbazione del sonno, ma l'EDS rappresenta solitamente il primo sintomo, seguito (in taluni casi dopo diversi anni) da episodi di cataplessia in circa il 70% dei pazienti. La cataplessia è un improvviso e breve episodio di perdita del tono muscolare (della durata variabile da pochi secondi a 2 minuti), talvolta quasi impercettibile, innescato da emozioni, solitamente una fragorosa risata, e caratterizzato da lieve debolezza facciale, smorfie, caduta della mascella, debolezza delle ginocchia, visione offuscata, eloquio confusionale o collasso totale. La narcolessia con cataplessia è associata a bassi livelli di ipocretina nel liquido cefalorachidiano, tipicamente inferiori a un terzo di quelli dei soggetti sani di controllo, o comunque ≤ 110 pg/mL. Normali livelli di ipocretina nel liquido cefalorachidiano sono presenti in pazienti affetti da narcolessia senza cataplessia (alcuni dei quali possono fare esperienza di sintomi simili alla cataplessia). Circa il 50% dei pazienti in ambo i gruppi (ovvero gli affetti da narcolessia con e senza cataplessia), come pure alcuni pazienti senza narcolessia il cui sonno è però perturbato, riferiscono allucinazioni di stampo onirico all'ad-

dormentamento (allucinazioni ipnagogiche) o al risveglio (allucinazioni ipnopompiche) nonché paralisi del sonno quando si addormentano o si svegliano (a causa di intrusioni di sonno REM).

Fisiopatologia

Si è rilevata l'esistenza di almeno due forme di narcolessia, denominate *narcolessia idiopatica* e *narcolessia sintomatica* (Nishino e Kanbayashi 2005). La narcolessia idiopatica è nota per essere geneticamente associata con l'antigene leucocitario umano (*Human Leukocyte Antigen, HLA*) *HLA-DR2*, ulteriormente definito come *HLA-DQB1*0602*. In alcuni pazienti è stata suggerita una probabile eziopatogenesi autoimmune, per cui i malati, in virtù di fenomeni immunologici, perdono neuroni ipotalamici contenenti orexina/ipocretina e il corrispondente controllo dei meccanismi di switching del sonno. Alcuni casi di narcolessia compaiono dopo infezioni (per es., da streptococco e da influenza suina H1N1) eventualmente in grado di stimolare il sistema immunitario. Esiste una forte incidenza familiare della narcolessia, come pure un'associazione con il sistema HLA, che supportano sia la componente genetica sia quella immunologica della patologia umana. Le infusioni endovenose di immunoglobuline hanno indotto un miglioramento transitorio in alcuni pazienti. La narcolessia sintomatica, per quanto rara, può essere causata da alterazioni della funzione neurologica o cerebrale, inclusi i traumi cranici (Burgess e Scammell 2012).

Valutazione

Se la cataplessia è certamente presente, i sintomi forniscono un alto grado di certezza diagnostica; tuttavia, è necessaria comunque la polisonnografia per escludere altre potenziali cause di EDS e ipersonnia. La polisonnografia notturna rivela una latenza del sonno inferiore a 10 minuti e una latenza del sonno REM inferiore a 20 minuti. Il test di latenza multipla del sonno (quattro o cinque tentativi di riposino dopo la polisonnografia notturna) solitamente dimostra nei pazienti affetti da narcolessia una latenza del sonno pari a 8 minuti o meno e almeno due episodi di esordio del sonno REM. I pazienti non devono assumere farmaci potenzialmente in grado di influenzare il sonno REM o la sonnolenza per almeno 14 giorni prima dell'esame.

Risultati falsi positivi possono prodursi in pazienti affetti da disturbi del ritmo circadiano, astinenza da droghe o OSA. L'esame polisonnografico dovrebbe essere preceduto da un test tossicologico delle urine; il clinico deve tenere a mente il fatto che alcuni soggetti possono simulare sintomi di narcolessia per ottenere la prescrizione di sostanze stimolanti.

Trattamento

Generalmente la diagnosi e il trattamento della narcolessia vengono effettuati da uno specialista in terapia del sonno o da un neurologo (Mignot 2012; Morgenthaler et al. 2007). Il trattamento è sintomatico, poiché la perdita dei neuroni orexinergici/ipocretinergici attualmente non può essere invertita. Interventi educazionali, modificazioni dello stile di vita e farmaci possono aiutare ad alleviare i sintomi nella maggior parte dei casi e consentire al paziente di vivere normalmente. Il trattamento si compone degli elementi elencati di seguito.

1. Educare il paziente, la famiglia e i colleghi di lavoro sui sintomi della narcolessia.
2. Consigliare al paziente di fare pisolini della durata di 30-45 minuti a metà giornata per diminuire la pressione del sonno.
3. Prescrivere farmaci che promuovano la veglia. I derivati dell'amfetamina e il metilfenidato erano precedentemente i capisaldi del trattamento, ma il modafinil e l'armodafinil sono oggi considerati più importanti.

4. Prescrivere l'oxibato di sodio, che ha sortito effetti benefici sulla sonnolenza diurna, le perturbazioni del sonno e la cataplessia.

Conclusioni

Una volta sospettata o effettuata la diagnosi (per quanto, il più delle volte, si tratti di diagnosi multiple), il clinico non specializzato dovrebbe inviare il paziente a un medico esperto, procedere alla successiva valutazione o istituire il trattamento in modo autonomo. La polisonnografia non è necessaria a meno che 1) non vi siano disturbi della respirazione sonno-correlati o si sospettino disturbi del comportamento del sonno REM; 2) non si debbano chiarire in modo più approfondito le cause dei movimenti notturni; o 3) il trattamento dell'insonnia non abbia avuto successo. Un avvertimento: sebbene la polisonnografia non debba sostituire la valutazione clinica, i suoi risultati spesso sorprendono. I pazienti non di rado sono affetti da più di un disturbo del sonno. Un assioma del medico esperto in terapia del sonno recita così: "Più a lungo viviamo, più lunga è la lista delle cose che possono disturbare il riposo".

I disturbi del sonno sono un pesante fardello, specialmente per i pazienti già gravati da malattie o stress; la rimozione di questi problemi tramite l'identificazione e il trattamento delle cause può fare una notevole differenza nella loro qualità di vita.

Punti clinici chiave

- I disturbi del sonno sono comuni e interessano tutti gli aspetti della salute – il metabolismo, l'umore, le abilità cognitive e la mortalità. Pertanto, tutti i pazienti, indipendentemente dall'età o il setting, traggono beneficio da un'indagine sul sonno.
- Poiché i disturbi del sonno spesso coesistono con altri problemi medici, psichiatrici o del sonno stesso, il processo diagnostico è insidioso. Ad esempio, il clinico potrebbe postulare che l'insonnia del paziente sia precipitata dal disturbo depressivo presente in comorbilità e, avendone identificato "la causa", potrebbe scegliere di non fare ulteriori valutazioni. Questo è un errore, giacché sono spesso presenti più di una condizione clinico-patologica in associazione.

- Il pregiudizio clinico può cortocircuitare la valutazione clinica. Ad esempio, il medico che presume che solo le persone obese soffrano di apnee ostruttive del sonno può omettere la diagnosi in un paziente snello e in forma.
- La valutazione in quattro fasi dell'insonnia e il diagramma concettuale presentati in questo capitolo hanno il compito di aiutare i clinici ad aggirare le insidie diagnostiche, in modo che i disturbi illustrati possano essere identificati con più accuratezza e trattati con maggior successo.
- Si raccomanda ai clinici non esperti in malattie del sonno di identificare uno specialista opportunamente formato nella loro regione con il quale possano consultarsi laddove abbiano necessità di chiedere specifiche informazioni riguardo i disturbi del sonno dei loro pazienti.

Bibliografia

- American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders, 2nd Edition: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2005
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994 (trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a ed. Milano, Masson, 1995)
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 (trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a ed. riveduta. Milano, Masson, 2001)
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
- Arnulf I: REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord* 27:677-689, 2012
- Bailey MJ, Coon SL, Carter DA, et al: Night/day changes in pineal expression of >600 genes: central role of adrenergic/cAMP signaling. *J Biol Chem* 284:7606-7622, 2009
- Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K (eds): *Therapy in Sleep Medicine*. Philadelphia, PA, Elsevier, 2012
- Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, et al: Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med* 13:36-42, 2012
- Besedovsky L, Lange T, Born J: Sleep and immune function. *Pflugers Arch* 463:121-137, 2012
- Boksa P: Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: urban myth or reality? *J Psychiatry Neurosci* 37:75-77, 2012
- Bonnet MH, Arand DL: Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev* 14:9-15, 2010
- Bootzin RR, Epstein DR: Understanding and treating insomnia. *Annu Rev Clin Psychol* 7:435-458, 2011
- Borbely AA, Achermann P: Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14:557-568, 1999
- Brostrom A, Sunnergren O, Johansson P, et al: Symptom profile of undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive outpatients in primary care: a structural equation model analysis. *Qual Prim Care* 20:287-298, 2012
- Burgess CR, Scammell TE: Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. *J Neurosci* 32:12305-12311, 2012
- Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al: Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 4:129-143, 2012
- Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP, et al: The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control* 17:601-609, 2006
- Carskadon MA, Vieira C, Acebo C: Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep* 16:258-262, 1993
- Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, et al: A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2963-2968, 2010

- Ebben MR, Spielman AJ: Non-pharmacological treatments for insomnia. *J Behav Med* 32:244-254, 2009
- Erichsen D, Godoy C, Granse F, et al: Screening for sleep disorders in pediatric primary care: are we there yet? *Clin Pediatr (Phila)* 51:1125-1129, 2012
- Feinberg I, Higgins LM, Khaw WY, et al: The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R1724-R1729, 2006
- Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al: Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J* 18:25-47, 2011
- Fort P, Bassetti CL, Luppi PH: Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci* 29:1741-1753, 2009
- Franken P, Dijk DJ: Circadian clock genes and sleep homeostasis. *Eur J Neurosci* 29:1820-1829, 2009
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523-1631, 2000
- Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, et al: Ventrolateral preoptic nucleus contains sleepactive, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* 115: 285-294, 2002
- Hofman MA, Swaab DF: The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. *J Anat* 164:55-72, 1989
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, et al: Local sleep and learning. *Nature* 430:78-81, 2004
- Ibrahim S, Foldvary-Schaefer N: Sleep disorders in pregnancy: implications, evaluation, and treatment. *Neurol Clin* 30:925-936, 2012
- Innes KE, Selfe TK, Agarwal P: Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med* 12:623-634, 2011
- Issa EB, Wang X: Sensory responses during sleep in primate primary and secondary auditory cortex. *J Neurosci* 28:14467-14480, 2008
- Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540-545, 1991
- Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y, et al: Coronary artery endothelial dysfunction associated with sleep apnea. *Angiology* 62:397-400, 2011
- Kasai T, Floras JS, Bradley TD: Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 126:1495-1510, 2012
- Kotagal S: Parasomnias in childhood. *Sleep Med Rev* 13:157-168, 2009
- Kripke DF: An ultradian biologic rhythm associated with perceptual deprivation and REM sleep. *Psychosom Med* 34:221-234, 1972
- Kryger MH, Roth T, Dement W: Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th Edition. St. Louis, MO, Elsevier, 2011
- Li AM, Au CT, Ho C, et al: Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr* 155:362-368, 2009
- Lockley SW, Evans EE, Scheer FA, et al: Shortwavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 29:161-168, 2006
- Lurie A: Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol* 46:139-170, 2011
- Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, et al: Sleep: a health imperative. *Sleep* 35:727-734, 2012
- Mahowald MW, Schenck CH: REM sleep without atonia: from cats to humans. *Arch Ital Biol* 142:469-478, 2004
- Mahowald MW, Cramer Bornemann MA, Schenck CH: State dissociation, human behavior, and consciousness. *Curr Top Med Chem* 11:2392-2402, 2011
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 130:576-584, 2012a
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 130:e714-e755, 2012b
- Matwiyoff G, Lee-Chiong T: Parasomnias: an overview. *Indian J Med Res* 131:333-337, 2010
- Mignot EJ: A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersonnia syndromes. *Neurotherapeutics* 9:739-752, 2012
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al: Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 30:1445-1459, 2007
- Morin CM, Benca R: Chronic insomnia. *Lancet* 379:1129-1141, 2012
- Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al: Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 29:1398-1414, 2006
- Naidoo N, Ferber M, Master M, et al: Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation.

- tion and leads to proapoptotic signaling. *J Neurosci* 28:6539-6548, 2008
- National Center for Health Statistics: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9CM), 2011 Edition. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>. Accessed August 9, 2013.
- Nishino S, Kanbayashi T: Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 9:269-310, 2005
- Owens JA: Update in pediatric sleep medicine. *Curr Opin Pulm Med* 17:425-430, 2011
- Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, et al: Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res* 6:179-188, 1997
- Pigeon WR, Pinquart M, Conner K: Metaanalysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. *J Clin Psychiatry* 73:e1160-e1167, 2012
- Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al: Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27:617-626, 2012
- Pressman MR: Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications. *Sleep Med Rev* 11:5-30; discussion 31-33, 2007
- Provini F, Tinuper P, Bisulli F, et al: Arousal disorders. *Sleep Med* 12 (suppl):S22-S26, 2011
- Reid KJ, Zee PC: Circadian rhythm disorders. *Semin Neurol* 29:393-405, 2009
- Reite M, Weissberg M, Ruddy J: *Clinical Manual for the Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009
- Roenneberg T, Kuehnl T, Juda M, et al: Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 11:429-438, 2007
- Rosenthal LD, Dolan DC: The Epworth Sleepiness Scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis* 196:429-431, 2008
- Roth T, Bogan RK, Culpepper L, et al: Excessive sleepiness: under-recognized and essential marker for sleep/wake disorder management. *Curr Med Res Opin* 26 (suppl):S3-S24; quiz S25-S27, 2010
- Salas RE, Gamaldo CE, Allen RP: Update in restless legs syndrome. *Curr Opin Neurol* 23:401-406, 2010
- Saper CB, Scammell TE, Lu J: Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257-1263, 2005
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, et al: Sleep state switching. *Neuron* 68:1023-1042, 2010
- Schaefer EW, Williams MV, Zee PC: Sleep and circadian misalignment for the hospitalist: a review. *J Hosp Med* 7:489-496, 2012
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al: Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4:487-504, 2008
- Schwartz JR: Recognition of shift-work disorder in primary care. *J Fam Pract* 59:S18-S23, 2010
- Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J: Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 7:41-48, 2011
- Siebern AT, Manber R: New developments in cognitive behavioral therapy as the firstline treatment of insomnia. *Psychol Res Behav Manag* 4:21-28, 2011
- Sieminski M: Restless legs syndrome: secondary, comorbid or coincidental? *Eur Neurol* 69:150-151, 2012
- Sil A, Barr G: Assessment of predictive ability of Epworth scoring in screening of patients with sleep apnoea. *J Laryngol Otol* 126:372-379, 2012
- Singletary KG, Naidoo N: Disease and degeneration of aging neural systems that integrate sleep drive and circadian oscillations. *Front Neurol* 2:66, 2011
- Skene DJ, Arendt J: Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* 8:651-655, 2007
- Slater G, Steier J: Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis* 4:608-616, 2012
- Soreca I, Levenson J, Lotz M, et al: Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14:672-676, 2012
- Stenberg D: Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci* 64:1187-1204, 2007
- Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, et al: Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias: a neuroethologic approach. *Neurol Sci* 26 (suppl):s225-s232, 2005
- Tassinari CA, Cantalupo G, Hognl B, et al: Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: the same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol (Paris)* 165:762-768, 2009
- Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, et al: Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 33:1633-1640, 2010

- Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al: Anti-NM-DA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry* 12:37, 2012
- Viera AJ: Resistant hypertension. *J Am Board Fam Med* 25:487-495, 2012
- Walterfang M, Upjohn E, Velakoulis D: Is schizophrenia associated with narcolepsy? *Cogn Behav Neurol* 18:113-118, 2005
- Weber SA, Santos VJ, Semenzati Gde O, et al: Ambulatory blood pressure monitoring in children with obstructive sleep apnea and primary snoring. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76:787-790, 2012
- Wells ME, Vaughn BV: Poor sleep challenging the health of a nation. *Neurodiagn J* 52:233-249, 2012
- Wulff K, Porcheret K, Cussans E, et al: Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 19:237-246, 2009
- Zadra A, Desautels A, Petit D, et al: Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol* 12:285-294, 2013

Lettere consigliate

- Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K (eds): *Therapy in Sleep Medicine*. Philadelphia, PA, Elsevier, 2012
- Kryger MH, Roth T, Dement W: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th Edition. St. Louis, MO, Elsevier, 2011
- Perlis ML, Aloia M, Kuhn B (eds): *Behavioral Treatments for Sleep Disorders: A Comprehensive Primer of Behavioral Sleep Medicine Interventions (Practical Resources for the Mental Health Professional)*. London, Academic Press, 2011
- Reite M, Weissberg M, Ruddy J: *Clinical Manual for the Evaluation and Treatment of Sleep Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009

Risorse online

- American Academy of Sleep Medicine practice guidelines (<http://www.aasmnet.org/practiceguidelines.aspx>)