

SEBASTIAAN OVEREEM - PAUL READING

DISTURBI DEL SONNO IN NEUROLOGIA APPROCCIO PRATICO

**Edizione Italiana a cura di
R. MUTANI - A. CICOLIN**



**EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012**

Edizione originale pubblicata con il titolo:
S. Overeem - P. Reading.
Sleep Disorders in Neurology - A Practical Approach
© 2010 by Blackwell Publishing Ltd

Questo volume è stato pubblicato con l'autorizzazione della Blackwell Publishing Ltd.
La traduzione è stata effettuata a cura delle Edizioni Minerva Medica S.p.A. dal testo originale in lingua inglese. Le Edizioni Minerva Medica S.p.A. dichiarano di aver dedicato la massima attenzione nel curare la traduzione italiana del presente volume e sollevano da ogni responsabilità la Blackwell Publishing Ltd.
Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta in nessuna forma senza il permesso scritto del proprietario originale del copyright, Blackwell Publishing Ltd.

Curatori dell'edizione italiana:

Roberto Mutani

Professore Emerito di Neurologia, Università degli Studi di Torino.

Alessandro Cicolin

Responsabile del Centro Disturbi del Sonno, Università degli Studi di Torino.

Traduzione del testo a cura di:

E. Chiarot, A. Giordano, E. Peila, A. Tribolo

Centro di Riferimento della Regione Piemonte per i Disturbi del Sonno, Università degli Studi di Torino.

ISBN 978-88-7711-708-3

© 2012 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.P.A. – CORSO BRAMANTE 83/85 – 10126 TORINO
Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

AUTORI

Sebastian Overeem MD, PhD

Centre for Sleep Medicine “Kempenhaeghe” Heeze, the Netherlands; and Department of Neurology Radboud University Medical Centre Nijmegen, the Netherlands

Paul Reading MA, FRCP, PhD

Department of Neurology The James Cook University Hospital Middlesbrough, UK

COLLABORATORI

Isabelle Arnulf PhD, MD

Sleep Disorders Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital (APHP), and Pierre and Marie Curie University Paris, France

Claudio L. Bassetti, MD

Department of Neurology University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland

Christian R. Baumann, MD

Department of Neurology University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Valérie Cochen De Cock, MD, PhD

Sleep Disorders Unit and National Reference French Center for Multiple System Atrophy Hôpitaux de Toulouse, Toulouse, France

Luigi Ferini-Strambi, MD, PhD

Associate Professor, Head of Sleep Disorders, Center University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy

G. John Gibson BSc, MD, FRCP, FRCPE

Emeritus professor of Respiratory Medicine, Newcastle university, Newcastle upon Tyne, UK

Francesc Graus, MD

Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona & Institut d'Investigació Biomèdiques, August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Dirk M. Hermann, MD

Professor of Neurology, University Hospital Essen, Essen, Germany

Alex Iranzo, MD, PhD

Neurology Service, Hospital Clínic de Barcelona; Institut d'Investigació Biomèdiques August Pi i, Sunyer (IDIBAPS) & Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Barcelona, Spain

Takashi Kanbayashi, MD, PhD

Department of Neuropsychiatry, Aita University School of Medicine, Akita, Japan

Gert Jan Lammers, MD

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Margaret D. Lineberger, PhD

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center

Elio Lugaresi, MD

Department of Neurological Sciences, University of Bologna Medical School, Bologna, Italy

Jose Enrique Martinez-Rodriguez, MD, PhD

Neurology Service, Hospital del Mar IMAS, MM, Barcelona, Spain

Geert Mayer, MD

Sleep Disorder Unit, Hephata Klinik, Schwalmstadt-Treysa, Germany

Melanie K. Means, PhD

Department of Veterans Affairs Medical Center and Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Seiji Nishino, MD, PhD

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Sleep and Circadian Neurobiology Laboratory, Stanford University School of Medicine, Stanford CA, USA

David J. Nutt, DM, FRCP, FRCPsych, FMedSci

The Edmond J Safra Chair, Neuropsychopharmacology Unit Centre for Pharmacology and Therapeutics Division of Experimental Medicine, Imperial College London, London, UK

Dirk Pevernagie, MD

Centre for Sleep Medicine “Kempenhaeghe”, Heeze, The Netherlands

J. Steven Poceta, MD

Scripps Clinic Sleep Center, Division of Neurology,
Scripps Clinic, La Jolla, CA, USA

Federica Provini, MD

Department of Neurological Sciences, University of
Bologna Medical School, Bologna, Italy

Jeanetta C. Rains, PhD

Center for Sleep Evaluation at Elliot Hospital Manchester,
NH, USA

Gé S.F. Ruigt, MD

Department of Translational Medicine, Merck Research
Laboratories, Oss, the Netherlands

John Shneerson, MD, FRCP

Respiratory Support and Sleep, Centre (RSSC), Papworth
Hospital, Cambridge, UK

Karel Sonka, MD

Charles University, 1st Medical Faculty and General
Teaching Hospital, Department of Neurology, Prague,
Czech Republic

J. Gert van Dijk, PhD

Department of Neurology and Clinical Neurophysiology,
Leiden University Medical Center, Leiden, the
Netherlands

Joop van Gerven, MD

Centre for Human Drug Research, Leiden, The
Netherlands

Marie Vidailhet, MD

Movement Disorders Unit Department of Neurology;
CRICM UMR-S UPMC/Inserm 975, Pitie-Salpetriere
Hospital (APHP) & University Pierre Marie Curie Paris-6,
Paris, France

Thomas C. Wetter, MD, MA

Professor of Psychiatry, Head, Department of Sleep
Medicine and Clinical Sleep Research, Psychiatric
University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Sue Wilson, PhD

Psychopharmacology Unit University of Bristol,
Bristol, UK

PRESENTAZIONE ALL'EDIZIONE ITALIANA

Nonostante negli ultimi decenni la medicina del sonno sia stata oggetto di sempre maggiori attenzioni scientifiche e cliniche e che gran parte dei pazienti con disturbi neurologici presentino alterazione del sonno, in Italia gli specialisti in Neurologia hanno finora ricevuto una formazione del tutto inadeguata all'importanza di tale disciplina. Le principali ragioni sono da ricercarsi nella sostanziale assenza di una didattica specifica durante i Corsi di Laurea e di Specializzazione nonché nella carenza di testi sull'argomento in lingua italiana.

Il testo di Overeem e Reading ripara a tale carenza e offre una trattazione approfondita ed esauriente sia degli aspetti diagnostici che di quelli terapeutici dei vari disturbi del sonno nel corso delle malattie neurologiche. Particolarmente apprezzabile ci è apparso il collegamento, sempre presente e aggiornato, fra i singoli disturbi del sonno e i diversi meccanismi neurobiologici che li sottendono, siano essi di tipo neurofisiologico, genetico, biologico-molecolare oppure ormonale. È proprio su questi aspetti che, con comprensibile soddisfazione, abbiamo notato quanto grande continui a essere oggi il contributo dei ricercatori italiani, eredi di una grande e sempre viva tradizione culturale ipnologica.

Rilevante appare, in molti capitoli, l'enfasi sul ruolo del medico che si occupa di sonno, non tanto in veste di esecutore di fini indagini strumentali quanto piuttosto di specialista con formazione medica trasversale pluridisciplinare (neurologica e anche pneumologia e psichiatrica). È da tale formazione che deriva la capacità di valutare il singolo paziente nella complessità dei suoi segni-sintomi e, al contempo, nella singolarità del caso clinico specifico, identificando così i meccanismi patogenetici del disturbo ipnico nel contesto dell'affezione neurologica primaria.

Per questi motivi abbiamo accettato con piacere l'invito a curare l'edizione italiana del testo che presentiamo, con la fondata speranza che esso possa contribuire a migliorare la diffusione della cultura medica del sonno nel nostro Paese.

ROBERTO MUTANI, ALESSANDRO CICOLIN

PRESENTAZIONE

Quando ero uno studente di medicina, poi un giovane dottore, successivamente un neurologo in formazione e infine un giovane neurologo consulente, solitamente non raccoglievo l'anamnesi relativa al sonno dai miei pazienti se il loro problema non era l'insonnia o l'eccessiva sonnolenza diurna. Nella pratica, a quei tempi l'insonnia non arrivava frequentemente all'attenzione dei neurologi (e spesso è tuttora così a meno che il problema non dipenda dalla sindrome delle gambe senza riposo) e prima che le apnee nel sonno e altri disturbi respiratori relati al sonno diventassero noti e noi tutti fossimo divenuti consapevoli di quanto comuni essi possano essere l'eccessiva sonnolenza diurna era solo il sinonimo di narcolessia.

“Come dorme?” e “Lei russa?” non erano tra le comuni domande che venivano poste ai pazienti neurologici ma, naturalmente, essi venivano sempre interrogati circa eventuali assenze, cefalee, diplopia e così via. In più, i neurologi erano forse un po' riluttanti a vegliare tutta la notte i pazienti ai tempi in cui tutti i sofisticati monitoraggi notturni non erano ancora disponibili (sebbene paradossalmente ancora oggi il resoconto dei pazienti o dei compagni di letto sia più importante dei test, per lo meno in neurologia, se non per i disturbi respiratori nel sonno). Infine forse i disturbi del sonno erano visti più come un argomento divertente non richiedente molta attenzione.

Ai nostri giorni il sonno, la mancanza o la sua eccessiva presenza, si incontra ovunque in neurologia e le parasonnie sono ora riconosciute come un'importante diagnosi differenziale con le epilessie notturne. Infatti, se le parasonnie complicate non venissero inviate ad un neurologo chi altri potrebbe occuparsene? Io non penso che questo nuovo interesse rappresenti una “speculazione” fomentata dalle industrie farmaceutiche, ma sia piuttosto la conseguenza dell'aver in passato non considerato o trascurato importanti e frequenti sintomi.

I disturbi del sonno sono affrontati da neurologi e pneumologi in maniera talora competitiva mentre questi dovrebbero invece lavorare insieme per fornire ai pazienti un servizio adeguato; le loro competenze e conoscenze sono complementari. Il *focus* di questo libro, edito da un medico del sonno e da un neurologo interessato al sonno, è sui bisogni del neurologo e sui problemi neurologici piuttosto che respiratori.

È straordinario rilevare quanto siano comuni i disturbi del sonno nei pazienti neurologici e come non siano stati mai evidenziati se non in tempi recenti; forse semplicemente vi era la tendenza a “passare ad altro” quando i pazienti e i loro familiari tentavano di parlarci di sintomi con i quali non avevamo molta familiarità sia in termini di diagnosi che di terapia. La speranza è che questo libro aiuti i neurologi a occuparsi dei disturbi del sonno al pari dei più comuni e tradizionali disturbi presentati dai loro pazienti.

CHARLES WARLOW
*Professore Emerito di Neurologia Medica
Università di Edinburgo, Regno Unito*

PREFAZIONE

Ci sono persone che ritengono che i libri di medicina si trasformino in breve tempo in “dinosauri” estinti per ciò che riguarda il trasferimento di cultura e informazioni. Infatti, la disponibilità globale di informazioni e la sete di nuovi dati, l'inevitabile ritardo nella pubblicazione di testi prodotti da molti Autori, il costo dei libri, insieme alla crisi delle biblioteche tradizionali, sembrerebbero supportare questa opinione.

Quindi, in parallelo al contesto in rapida evoluzione, i libri (come i dinosauri) hanno necessità di evolvere e sicuramente di essere più chiari nei loro obiettivi rispetto al passato.

Questo testo, curato da uno specialista del sonno e da un neurologo interessato al sonno, è stato concepito come un contrappunto verso i già riconosciuti volumi enciclopedici di riferimento attualmente disponibili. L'intenzione era di coprire, con un taglio pratico, aree non sempre affrontate dalla medicina del sonno tradizionale o dai testi di neurologia. Il libro è indirizzato a clinici e professionisti sanitari senza specifica esperienza nella medicina del sonno i quali abbiano tuttavia la necessità di gestire pazienti neurologici con riconosciuti disturbi del ciclo sonno-veglia. In quanto tale, prevediamo che il libro potrà essere utile quale facile e pratico manuale, piuttosto che non come un trattato esaustivo e completo di bibliografia recente.

Per ragioni principalmente storiche, la maggior parte dei neurologi riceve un ridotto addestramento formale circa gli aspetti accademici e pratici della medicina del sonno. La maggior parte dei centri del sonno sono gestiti da medici primariamente interessati ai disturbi respiratori nel sonno e i loro pazienti possono scarsamente avvalersi di competenze neurologiche. Questo può sembrare paradossale dato che esistono alcune condizioni quali la narcolessia, che è una patologia chiaramente neurologica caratterizzata da una neurochimica e neuropatologia di recente definizione.

La mancanza di contatto con la medicina del sonno tende naturalmente a generare neurologi con un approccio, verso i sintomi clinici del sonno, insicuro nel migliore dei casi o nichilistico nel peggiore. La situazione sta necessariamente cambiando visto il crescente riconoscimento della rilevanza di un sonno scadente o di una veglia disturbata, sulla qualità della vita di pazienti neurologici cronici. È inoltre ormai chiaro, alla maggior parte dei clinici, che il deterioramento del sonno spesso coincide o addirittura causa un peggioramento di molte condizioni neurologiche quali, ad esempio, l'epilessia.

La maggior parte dei neurologi non vede usualmente casi di insonnia primaria o di evidenti apnee ostruttive nel sonno, ma può comunque incontrarli incidentalmente nella pratica clinica.

A dispetto della loro alta prevalenza, in questo testo vi è scarsa enfasi su questi disturbi del sonno. L'attenzione è indirizzata su quei sintomi specifici riscontrati comunemente nei pazienti neurologici, a patto che tali sintomi vengano indagati in anamnesi.

Quando il sonno “non va”, esso influisce significativamente sul benessere dei pazienti e spesso dei loro familiari. La crescente attenzione al paziente ha giustamente portato ad aspettative più alte nel ritenere che questi sintomi dovrebbero essere seriamente con-

siderati. Molti neurologi, che hanno un approccio più tradizionale, potrebbero ritenere che i disturbi del sonno non siano sufficientemente disabilitanti per il paziente da essere presi in considerazione. Noi potremmo controbattere che “il sonno serve al cervello” e senza una sufficiente quantità di esso il cervello soffre. È forse opportuno ricordare che esperimenti alquanto sconvolgenti, compiuti nel diciannovesimo secolo hanno dimostrato che i cuccioli possono sopravvivere più a lungo senza acqua che senza sonno.

L'idea che la neurologia sia una disciplina in cui le opzioni di successo terapeutico giochino una parte secondaria rispetto all'acume diagnostico, è vera solo una parte. Al contrario intuitivamente, trattare i sintomi relativi al sonno in neurologia è spesso particolarmente gratificante poiché i pazienti e i loro familiari apprezzano anche solo parziali miglioramenti nel controllo del loro ciclo sonno-veglia.

Un tema ricorrente in questo libro è che i farmaci che migliorano il sonno sono spesso scelti in base all'evidenza basata sulla medicina e sull'esperienza personale piuttosto che sui “*gold standard*” della medicina basata sull'evidenza. A dispetto di ciò, insieme al relativamente scarso armamentario di farmaci disponibile per lo specialista del sonno, riteniamo che la maggior parte dei pazienti possa essere aiutato da un approccio flessibile e pragmatico. Quando vengono utilizzati i farmaci, il loro uso suggerito è spesso “off label” e chi li prescrive dovrebbe prendersi la responsabilità del loro monitoraggio. Allo stesso modo la posologia è spesso prescritta in maniera approssimativa e non segue delle chiare linee guida. A molte tipologie di pazienti citate nel libro è appropriato suggerire delle terapie a lungo termine, ipotizzando che un miglioramento spontaneo sia improbabile. Questo deve spesso essere ricordato ai medici di medicina generale i quali sono più propensi a suggerire per i disturbi del sonno, delle terapie a breve termine.

La soglia oltre la quale un neurologo dovrebbe richiedere la consulenza di uno specialista del sonno, dipende chiaramente da un numero di fattori. In ogni caso uno scambio di opinioni in un'ottica multidisciplinare, possibilmente precoce, sembrerebbe essere l'approccio migliore, nel caso la struttura lo consenta.

Noi vorremmo incoraggiare i neurologi a creare dei legami più stretti con i medici esperti in disturbi del sonno nella ferma convinzione che ogni “fertilizzazione incrociata” possa arricchire entrambe le parti.

Inevitabilmente ci sarà qualche sovrapposizione negli argomenti trattati nei vari capitoli. In ogni caso, dato l'approccio pratico e personale utilizzato nel libro, speriamo che differenti prospettive possano migliorare anziché ostacolare la comprensione e l'effettiva gestione dei sintomi nei pazienti neurologici con disturbi del sonno.

SEBASTIAAN OVEREM, MD, PhD

PAUL READING, MA, FRCP, PhD

INDICE

<i>Presentazione all'edizione italiana</i>	VII
<i>Presentazione</i>	IX
<i>Prefazione</i>	XI

PARTE I

DIAGNOSI DEI DISTURBI DEL SONNO..... 1

1 STORIA DEL SONNO..... 3

Paul Reading, Sebastiaan Overeem

<i>Eccessiva sonnolenza diurna</i>	4
<i>Insonnia</i>	7
<i>Disturbi notturni</i>	9
<i>Conclusioni</i>	10
<i>Punti chiave</i>	11
<i>Bibliografia</i>	11

2 POLISONNOGRAFIA: INDICAZIONI, INTERPRETAZIONI E RISCHI..... 13

John Shneerson

<i>Cos'è la polisonnografia?</i>	13
<i>Aspetti pratici</i>	13
Registrazione elettroencefalografica	14
Registrazione elettrooculografica	14
Registrazione elettromiografica.....	14
<i>Stadiazione del sonno</i>	14
<i>Indicazioni</i>	17
Eccessiva sonnolenza diurna.....	17
Narcolessia.....	18
Ipersomnia idiopatica.....	18
Distrofia miotonica	19
Malattia di Parkinson.....	19
Insonnia.....	19
Sindrome delle gambe senza riposo e movimenti periodici degli arti durante il sonno	19
Alterata percezione del sonno	19
Fibromialgia e sindrome da fatica cronica	20
Demenza	20
<i>Disturbi motori del sonno</i>	20
Disturbi da risveglio nel sonno non-REM	20

Disturbo comportamentale del sonno REM.....	21
Epilessia.....	21
<i>Errori di interpretazione</i>	21
Artefatti	21
Varianti normali.....	22
Sonno inadeguato.....	22
Anamnesi del sonno nelle notti precedenti.....	22
Altri disturbi medici.....	22
Effetti dei farmaci.....	22
<i>Fare riferimento a un centro del sonno specializzato</i>	23
<i>Punti chiave</i>	23
<i>Bibliografia</i>	23
3 TEST DIURNI DI SONNOLEZZA: INDICAZIONI, INTERPRETAZIONE E RISCHI DI ERRORE	25
Gert Jan Lammers, J. Gert van Dijk	
<i>Introduzione</i>	25
Cos'è la sonnolenza?.....	25
Valutazione della sonnolenza.....	26
<i>Test delle latenze multiple nel sonno</i>	26
Protocollo clinico.....	26
Validazione.....	26
<i>Test di mantenimento della vigilanza</i>	28
Protocollo clinico.....	28
Validazione.....	30
<i>Valori normativi</i>	30
Test delle latenze multiple del sonno	30
Test di mantenimento della vigilanza	31
<i>Criteri diagnostici</i>	31
Narcolessia con cataplessia e narcolessia senza cataplessia.....	31
Ipersonnia idiopatica.....	32
Ipersonnia dovuta a condizioni mediche.....	32
<i>Raccomandazioni per l'uso e l'interpretazione</i>	33
Carenze cliniche.....	33
Test delle latenze multiple nella pratica	33
Test di mantenimento della vigilanza nella pratica.....	33
<i>Punti chiave</i>	34
<i>Bibliografia</i>	34
4 CLASSIFICAZIONE NOSOLOGICA E STRATEGIA DIAGNOSTICA	36
Geert Mayer, Dirk Pevernagie	
<i>Introduzione</i>	36
<i>Classificazioni</i>	36
<i>Questionari del sonno</i>	38
<i>Per arrivare a una diagnosi</i>	40
Interpretare il racconto del paziente.....	40
Necessità di test aggiuntivi.....	41
Trattamento diagnostico	41
Lo specialista del sonno.....	42
<i>Punti chiave</i>	42
<i>Bibliografia</i>	46

PARTE II

GESTIONE DEI DISTURBI DEL SONNO	47
5 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI DEL SONNO NOTTURNO	49
Sue Wilson, David Nutt	
<i>Introduzione</i>	49
<i>Insonnia all'addormentamento e insonnia in corso di sonno</i>	49
Scelta dei farmaci ipnoinducenti.....	50
Benzodiazepine e farmaci non benzodiazepinici "Z".....	51
Antidepressivi.....	53
Melatonina.....	54
Altri farmaci per migliorare il mantenimento del sonno.....	54
<i>Parasonnie</i>	55
Parasonnie non-REM - <i>Pavor nocturnus</i> e sonnambulismo.....	55
Disturbi del comportamento del sonno REM.....	56
<i>Punti chiave</i>	57
<i>Bibliografia</i>	57
6 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA ECCESSIVA SONNOLEZZA DIURNA	59
Karel Šonka	
<i>Introduzione</i>	59
<i>Aspetti generali del trattamento</i>	60
<i>Indicazioni</i>	61
<i>Derivati delle amfetamine</i>	61
Amfetamine.....	61
Metilfenidato.....	61
Modafinil.....	62
<i>Altre scelte di trattamento</i>	62
Caffeina.....	62
Selegilina.....	62
Antidepressivi stimolanti.....	63
Mazindolo.....	63
Sodio ossibato.....	63
<i>Punti chiave</i>	63
<i>Bibliografia</i>	64
7 TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI	65
Melanie K. Means e Margaret D. Lineberger	
<i>Introduzione</i>	65
<i>Disturbi respiratori del sonno</i>	65
Terapie con PAP.....	66
Interventi chirurgici.....	66
Dispositivi orali.....	68
Gestione comportamentale dei disturbi respiratori nel sonno.....	69
<i>Insonnia</i>	69
Terapia di restrizione del sonno.....	69
Controllo dello stimolo.....	70
Igiene del sonno e i fattori di stile di vita.....	70
Terapia cognitiva.....	70
Terapia cognitivo-comportamentale.....	70

<i>Disturbi del ritmo circadiano</i>	71
Fototerapia.....	71
Cronoterapia.....	71
<i>Punti chiave</i>	72
<i>Bibliografia</i>	72

PARTE III**MOVIMENTO E DISORDINI NEURODEGENERATIVI**..... 75**8 SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO E DISORDINI DEI MOVIMENTI PERIODICI DEGLI ARTI**..... 77

Thomas C. Wetter

<i>Introduzione</i>	77
<i>Epidemiologia clinica</i>	78
<i>Aspetti clinici</i>	78
<i>Procedure diagnostiche</i>	80
<i>Gestione della terapia</i>	82
Aspetti generali.....	82
Agenti dopaminergici.....	82
Oppioidi.....	85
Gabapentin e altri farmaci anticonvulsivanti.....	86
Benzodiazepine e altri ipnotici.....	86
Ferro.....	86
<i>Punti chiave</i>	87
<i>Bibliografia</i>	87

9 DISORDINI DEL SONNO NELLA MALATTIA DI PARKINSON IDIOPATICA..... 89

Isabelle Arnulf, Paul Reading, e Marie Vidailhet

<i>Introduzione</i>	89
<i>Epidemiologia clinica</i>	90
<i>Segni e sintomi</i>	90
Insonnia.....	90
Eccessiva sonnolenza diurna.....	92
Disturbi notturni.....	92
<i>Procedure diagnostiche</i>	93
<i>Gestione della terapia</i>	95
Insonnia.....	95
Sindrome delle gambe senza riposo.....	97
Disordini comportamentali del sonno REM.....	98
Eccessiva sonnolenza diurna.....	98
<i>Conclusioni</i>	99
<i>Punti chiave</i>	99
<i>Bibliografia</i>	99

10 DISORDINI DEL SONNO IN SINDROMI PARKINSON-PLUS..... 102

Valérie Cochen de Cock

<i>Introduzione</i>	102
<i>Epidemiologia clinica</i>	103
<i>Segni e sintomi</i>	103
<i>Procedure diagnostiche</i>	105

<i>Trattamento</i>	105
Insomnia.....	105
Disturbi comportamentali del sonno REM.....	106
Eccessiva sonnolenza diurna.....	106
Allucinazioni notturne, psicosi e confusione.....	106
Disordini del respiro correlati al sonno.....	107
<i>Punti chiave</i>	107
<i>Bibliografia</i>	107
11 DISORDINI DEL SONNO IN ALTRE MALATTIE NEURODEGENERATIVE	109
Alex Iranzo	
<i>Malattia di Alzheimer</i>	109
<i>Demenza con corpi di Lewy</i>	110
<i>Malattia di Huntington</i>	111
Disordini comportamentali del sonno REM nella malattia di Huntington.....	112
Sindrome delle gambe senza riposo nella malattia di Huntington.....	112
<i>Atassie ereditarie</i>	112
Disordini comportamentali del sonno REM nelle atassie ereditarie.....	113
Sindrome delle gambe senza riposo nelle atassie ereditarie.....	114
Disordini del respiro correlati al sonno nelle atassie ereditarie.....	115
<i>Bibliografia</i>	115
PARTE IV	
MALATTIE NEUROMUSCOLARI	119
12 DISTROFIA MIOTONICA	121
José Enrique Martínez-Rodríguez	
<i>Introduzione</i>	121
<i>Epidemiologia clinica</i>	121
<i>Segni e sintomi</i>	122
Disturbi del sonno notturno.....	122
Eccessiva sonnolenza diurna (EDS).....	122
<i>Procedure diagnostiche</i>	123
<i>Trattamento</i>	125
<i>Bibliografia</i>	125
13 SONNO E RESPIRO NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI	127
G. John Gibson	
<i>Introduzione</i>	127
<i>Effetti del sonno sul respiro</i>	127
<i>Debolezza muscolare respiratoria e architettura del sonno</i>	128
<i>Caratteristiche dei disturbi respiratori del sonno nelle malattie neuromuscolari</i>	129
<i>Correlazione tra funzione diurna e ossigenazione notturna</i>	130
<i>Disturbi specifici</i>	131
Sindromi da ipoventilazione centrale.....	131
Lesioni midollari.....	132
Malattie del motoneurone.....	132
Sistema nervoso periferico.....	132
Placca neuromuscolare	133
Diaframma	133

Debolezza muscolare generalizzata.....	133
Distrofia miotonica	133
<i>Trattamento dei disturbi respiratori del sonno nelle malattie neuromuscolari</i>	134
Ossigeno e farmaci	134
Ventilazione non invasiva (NIV)	134
<i>Punti chiave</i>	136
<i>Bibliografia</i>	136

PARTE V

DISORDINI PAROSSISTICI..... 139

14 CEFALEE..... 141

Jeanetta C. Rains, J. Steven Poceta

<i>Introduzione</i>	141
<i>Epidemiologia clinica</i>	142
Disturbi respiratori del sonno	142
Insonnia.....	142
Disturbi del ritmo circadiano.....	143
Altri disturbi del sonno.....	143
<i>Segni e sintomi</i>	143
Cefalea da apnea nel sonno	143
Cefalea ipnica.....	144
Cefalea a grappolo	144
Fattori scatenanti la cefalea sonno-correlata.....	145
<i>Procedure diagnostiche</i>	145
Anamnesi ipnologica	145
Formule predittive	145
Questionari standardizzati.....	146
Diario del sonno.....	146
Polisonnografia	146
<i>Trattamento</i>	147
Disturbi del sonno associati a cefalea.....	147
Modificazione comportamentale del sonno.....	147
Trattamento dell'insonnia.....	149
Consulto o trattamento psichiatrico	149
<i>Conclusioni</i>	150
<i>Punti chiave</i>	150
<i>Bibliografia</i>	150

15 EPILESSIE NEL SONNO..... 152

Luigi Ferini-Strambi

<i>Introduzione</i>	152
<i>Influenza delle fasi del sonno sulle crisi</i>	152
<i>Epidemiologia clinica</i>	153
Epilessia notturna del lobo frontale	153
Epilessia benigna dell'infanzia con punte centrotemporali	153
Epilessia mioclonica giovanile.....	153
Punte continue durante il sonno NREM (sindrome di Landau-Kleffner)	154
<i>Segni e sintomi</i>	154
Epilessia notturna del lobo frontale	154

Epilessia benigna dell'infanzia con punte centrotemporali	155
Epilessia mioclonica giovanile	155
Punte continue durante il sonno NREM	155
Sindrome di Landau-Kleffner	156
<i>Procedure diagnostiche</i>	156
Epilessia notturna del lobo frontale	156
Epilessia benigna dell'infanzia con punte centrotemporali	157
Epilessia mioclonica giovanile	159
Stato epilettico elettrico in sonno	159
<i>Trattamento</i>	159
Epilessia notturna del lobo frontale	159
Epilessia benigna dell'infanzia con punte centrotemporali	160
Epilessia mioclonica giovanile	160
Stato epilettico elettrico nel sonno	160
<i>Punti chiave</i>	161
<i>Bibliografia</i>	161
16 LE CRISI EPILETTICHE RISPETTO ALLE PARASONNIE	163
Elio Lugaresi e Federica Provini	
<i>Introduzione</i>	163
<i>Eventi epilettici sonno-correlati</i>	163
A comparsa all'addormentamento (<i>pre-dormitum</i>)	163
A comparsa al risveglio (<i>post-dormitum</i>)	164
A comparsa durante il sonno NREM sincronizzato	164
A comparsa dal sonno REM	166
<i>Eventi parossistici non-epilettici sonno-correlati</i>	166
A comparsa all'addormentamento (<i>pre-dormitum</i>)	166
A comparsa al risveglio (<i>post-dormitum</i>)	168
A comparsa dal sonno NREM sincronizzato	168
A comparsa dal sonno REM	169
Altri eventi parossistici non-epilettici sonno-correlati	171
Trattamento degli eventi parossistici non-epilettici	172
<i>Procedure diagnostiche e diagnosi differenziale</i>	172
<i>Punti chiave</i>	174
<i>Bibliografia</i>	175
PARTE VI	
TRAUMA E ICTUS	177
17 DISTURBI DI SONNO-VEGLIA SECONDARI A TRAUMA CRANICO	179
Christian R. Baumann	
<i>Introduzione</i>	179
<i>Epidemiologia clinica</i>	179
<i>Eccessiva sonnolenza diurna (EDS)</i>	180
Caratteristiche cliniche	180
Diagnosi e trattamento	181
<i>Ipersomnia</i>	182
Caratteristiche cliniche	182
Diagnosi e trattamento	182
<i>Astenia</i>	182

Caratteristiche cliniche	182
Diagnosi e trattamento	183
<i>Insonnia</i>	183
Caratteristiche cliniche	183
Diagnosi e trattamento	184
<i>Disturbi del ritmo sonno-veglia</i>	184
Caratteristiche cliniche	184
Diagnosi e trattamento	185
<i>Punti chiave</i>	185
<i>Bibliografia</i>	185
18 DISTURBI DEL SONNO POST-ICTUS	187
Dirk M. Hermann, Claudio L. Bassetti	
<i>Introduzione</i>	187
<i>Presentazione clinica e rilevanza fisiopatologica</i>	187
Disturbi respiratori nel sonno	187
Disturbi della vigilanza	189
Insonnia	189
Disturbi del movimento nel sonno	190
<i>Diagnosi e trattamento</i>	190
Disturbi respiratori nel sonno	190
Disturbi della vigilanza	192
Insonnia	192
Disturbi del movimento nel sonno	193
<i>Punti chiave</i>	193
<i>Bibliografia</i>	193
PARTE VII	
ALTRI DISORDINI NEUROLOGICI	197
19 IPERSONNIE DI ORIGINE CENTRALE	199
Sebastian Overeem, Paul Reading	
<i>Introduzione</i>	199
<i>Definizione e classificazione</i>	199
<i>Epidemiologia clinica</i>	201
Narcolessia	201
Ipersonnia idiopatica	201
Ipersonnia ricorrente – Sindrome di Kleine-Levin	201
Sonno insufficiente di tipo comportamentale	201
<i>Segni e sintomi</i>	202
Storia clinica della sonnolenza	202
Narcolessia	203
Ipersonnia idiopatica	205
Ipersonnia nelle sindromi neuroevolutive	205
Ipersonnia ricorrente – Sindrome di Kleine-Levin	205
Sindrome da sonno insufficiente di tipo comportamentale	206
<i>Procedure diagnostiche</i>	206
Aspetti generali	206
Narcolessia	206
Ipersonnia idiopatica	208

Ipersonnia dovuta ad altre condizioni mediche.....	208
Ipersonnia ricorrente – Sindrome di Kleine-Levin.....	209
Sindrome da sonno ridotto di tipo comportamentale.....	209
<i>Trattamento</i>	209
Aspetti generali.....	209
Narcolessia.....	209
Altre ipersonnie.....	210
Ipersonnia ricorrente – Sindrome di Kleine-Levin.....	211
Sindrome da sonno ridotto di tipo comportamentale.....	211
<i>Punti chiave</i>	211
<i>Bibliografia</i>	211
20 DISTURBI NEURO-IMMUNOLOGICI	213
Takashi Kanbayashi, Paul Reading, Seiji Nishino	
<i>Introduzione</i>	213
<i>Sclerosi multipla</i>	214
Insonnia.....	214
Parasonnie.....	214
Ipersonnia.....	214
<i>Neuromielite ottica</i>	215
<i>Encefalomielite acuta disseminata</i>	216
<i>Sindrome di Guillain-Barré</i>	216
<i>Trattamento</i>	217
<i>Conclusioni</i>	218
<i>Punti chiave</i>	218
<i>Bibliografia</i>	221
21 TUMORI E SINDROMI PARANEOPLASTICHE	223
Alex Iranzo, Fransesc Graus	
<i>Sonno nei pazienti con tumori sistemici</i>	223
Sonno nei pazienti oncologici.....	223
Trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti con tumori sistemici.....	223
<i>Sonno nei pazienti con tumori cerebrali</i>	224
Narcolessia sintomatica.....	225
Eccessiva sonnolenza diurna senza caratteristiche narcolettiche.....	226
Cataplessia sintomatica isolata.....	226
Disturbo del comportamento in sonno REM.....	226
<i>Sonno disturbato nelle sindromi paraneoplastiche</i>	227
Eccessiva sonnolenza.....	227
Disturbo del comportamento in sonno REM.....	229
Ipoventilazione centrale.....	229
<i>Punti chiave</i>	230
<i>Bibliografia</i>	230
22 EFFETTI DEI FARMACI SU SONNO E VEGLIA	232
Gé S.F. Ruigt, Joop van Gerven	
<i>Introduzione</i>	232
Sistemi cerebrali del sonno e della veglia.....	232
Effetti collaterali sonno-correlati dei farmaci.....	233

<i>Neurofarmacologia della veglia e del sonno REM</i>	234
Acetilcolina	236
Istamina.....	238
Noradrenalina.....	238
Serotonina	239
Dopamina.....	241
Glutamato.....	242
Regolatori del sonno	242
Il sistema degli oppioidi.....	243
Farmaci che influiscono sulla conduzione neuronale e sull'accoppiamento segnale-effetto ..	244
<i>Neurofarmacologia del sonno NREM</i>	245
Acido gamma-amino-butyrico.....	245
Adenosina.....	247
Fattori del sonno e modulatori del sistema immunitario.....	248
<i>Punti chiave</i>	250
<i>Bibliografia</i>	251

PARTE VIII

APPENDICI	253
APPENDICE A - Diagnosi sul sonno	255
APPENDICE B - Effetti collaterali su sonno e veglia di varie classi di farmaci comunemente utilizzati	259
Indice analitico	275

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

6

Karel Šonka

Introduzione

Una capacità di vigilanza di durata adeguatamente lunga ed efficace è sotto ogni punto di vista essenziale per una buona qualità di vita a causa dei suoi effetti sull'apprendimento, sulla efficienza e sulla sicurezza. L'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) è definita come una ridotta capacità nel mantenere una veglia continua durante il giorno. La EDS può presentarsi come un periodo di sonno in molti casi impellente. Può anche manifestarsi come più lunghi periodi di sonnolenza che portano a addormentarsi in circostanze favorevoli. La presenza di EDS durante le fasi di attività è un segno di aumento della gravità. È importante differenziare la EDS dalla fatica, anche se talvolta può essere molto difficile. La precisa domanda da fare al paziente è: "Si addormenta involontariamente durante il giorno?" che è il sintomo patognomiconico della EDS (vedi capitoli 1 e 19).

Per accertare la presenza di EDS e per valutarne la severità sono stati sviluppati numerosi questionari. Il più conosciuto è la scala per la sonnolenza di Epworth (ESS) che misura il rischio di addormentamento in otto comuni situazioni giornaliere. Punteggi di ESS maggiori di 10 indicano una EDS significativa. L'ESS può essere inoltre utilizzata per valutare l'efficacia delle terapie. Una tecnica oggettiva per la diagnosi di EDS comprende il test delle latenze multiple del sonno (MSLT) e il test di mantenimento della vigilanza (MWT) (vedi capitolo 3), che presentano entrambi vantaggi e svantaggi. È importante considerare che vi è spesso solo una minima correlazione tra il beneficio soggettivo di alcuni farmaci e le modificazioni nei test oggettivi.

Le cause di EDS possono essere numerose. Una comune causa è la deprivazione di sonno autoimposta, soprattutto nei giovani. Può inoltre anche essere un effetto collaterale di alcuni farmaci di comune utilizzo, come ad esempio gli ipnotici. Ovviamente i disturbi del sonno notturno possono finire col portare a sonnolenza diurna e devono essere sempre presi in considerazione e trattati. Tuttavia in molti casi l'EDS non risulta conseguenza di una riduzione del tempo di sonno notturno, ma deve essere considerata un sintomo primario. Questi disordini comprendono la narcolessia con o senza catalessia, l'ipersonnia ricorrente, l'ipersonnia idiopatica e una varietà di patologie mediche e neurologiche che includono la malattia di Parkinson e altre condizioni neurodegenerative.

Aspetti generali del trattamento

Il trattamento della EDS inizia con l'identificazione delle sue cause. La deprivazione di sonno deve essere corretta. Se si ha il sospetto che la EDS sia secondaria a un effetto collaterale di un farmaco è necessario interrompere l'assunzione del farmaco incriminato e valutare. In caso siano presenti disturbi del sonno notturno, questi di conseguenza dovrebbero essere trattati (vedi capitolo 5). Tuttavia in molti casi (per es. nella malattia di Parkinson) può esistere una forma di EDS primaria aggravata da disturbi del sonno notturno e/o da farmaci. Quindi, quando il miglioramento del sonno notturno non porta a una risoluzione della sonnolenza diurna, bisogna considerare una terapia sintomatica.

In molti casi l'EDS può migliorare con dei sonnellini diurni. Nella narcolessia sono noti e studiati gli effetti di multipli e brevi sonnellini (per *review* vedi ^{1,2}). In numerose altre condizioni, quando possibile, è opportuno valutare l'efficacia di un sonnellino diurno pianificato. Se limitato a un'ora, esso è privo di effetti negativi sul sonno notturno.

Qualora siano stati eseguiti i suddetti interventi e l'EDS ponga ancora importanti limitazioni, deve essere presa in considerazione una terapia sintomatica. Anche se i farmaci disponibili hanno importanti svantaggi, l'influenza della EDS sulla qualità di vita diurna può essere severa e occorre evitare una terapia troppo leggera.

L'obiettivo di ciascuna cura è quello di eliminare il più possibile l'EDS e di indurre nei pazienti una normale funzionalità al lavoro, a scuola, a casa e nella vita sociale. Prima di introdurre in terapia farmaci stimolanti occorre informare il paziente del loro effetto limitato nel tempo, e della ricomparsa della sonnolenza non appena sia terminato l'effetto terapeutico. Qualsiasi paziente con terapia stabilizzata deve essere seguito dallo specialista almeno una volta l'anno per valutare l'efficacia, gli effetti collaterali, inclusi i disturbi del sonno notturno, i cambiamenti dell'umore e le anomalie cardiovascolari o metaboliche, e anche per il rischio di sviluppo di assuefazione farmacologica. L'assuefazione farmacologica può talvolta essere evitata utilizzando periodi di vacanza terapeutica qualora non sia richiesta una vigilanza diurna perfetta (per es. in corso di malattia) oppure utilizzando un differente dosaggio in determinati giorni (per esempio nei fine settimana e nei giorni non lavorativi). I pazienti che non rispondono a dosi adeguate di farmaco stimolante devono essere attentamente valutati per escludere altri disturbi del sonno che possano contribuire alla EDS.

Vi sono ampie differenze individuali in riferimento all'efficacia, agli effetti collaterali e alla tollerabilità. Tuttavia la conoscenza dell'efficacia di un dato farmaco stimolante valutata in gruppi di pazienti è di relativa importanza qualora si debba fare una scelta per il singolo individuo. L'azione ritardata o immediata di un farmaco e la sua durata d'azione possono essere più importanti dell'efficacia attesa.

I composti più noti e più efficaci per il trattamento della EDS restano gli stimolanti amfetamino-simili del sistema nervoso centrale. Negli ultimi anni è notevolmente aumentato l'utilizzo di modafinil, uno stimolante non amfetaminico, sulla base di un profilo di effetti collaterali più lievi e su numerosi e ampi studi controllati. Le opzioni di trattamento alternative sono sfortunatamente limitate e includono l'utilizzo di sodio ossibato, inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), gran parte degli antidepressivi con proprietà stimolanti e caffeina. Il fallimento delle opzioni di prima linea è una delle ragioni per cui è utile coinvolgere uno specialista del sonno. È da notare che nessuno dei farmaci citati è considerato sicuro in gravidanza e in corso di allattamento al seno (per *review* vedi ³).

Indicazioni

La narcolessia è la patologia “prototipo” da trattare con stimolanti. La maggioranza delle esperienze cliniche è basata su questa malattia e lo stesso vale per i pochi studi randomizzati controllati. Nel capitolo 19 verrà trattata la terapia della narcolessia e di altre ipersonnie centrali. Anche se i dati riportati in letteratura sono limitati, l'EDS è spesso trattata quando compare in patologie neurologiche. Vengono riportati buoni risultati di efficacia del modafinil nella distrofia miotonica (capitolo 12), nei disordini extrapiramidali⁴⁻⁶ (capitoli 9 e 10), nella sclerosi multipla⁷ (capitolo 20) e in traumi cerebrali⁸ (capitolo 17). In queste forme di EDS secondaria è molto importante fare una distinzione con la fatica, sintomo che è molto meno rispondente al trattamento farmacologico.

Derivati delle amfetamine

Amfetamine

Le amfetamine sono state utilizzate come stimolanti sin dai primi anni del ventesimo secolo^{1,3,9,10}. In questa categoria di farmaci sono comprese diverse sostanze che differiscono tra loro in potenza, durata d'azione e profilo degli effetti collaterali. La modalità d'azione di questi farmaci risulta complessa, ma il meccanismo centrale comporta sia il rilascio di catecolamine (dopamina e norepinefrina) sia l'inibizione della captazione. A alte dosi inizia a giocare un ruolo anche un altro meccanismo, cioè l'interazione con i trasportatori delle monoamine. Attualmente le amfetamine sono usate meno frequentemente, a causa degli effetti collaterali e del loro frequente e notevole abuso.

La metamfetamina per questo motivo è soggetta a numerose restrizioni in molti Paesi.

Ciononostante, la destroamfetamina è ancora di relativo comune utilizzo. Le dosi standard di destroamfetamina variano tra 5 e 60 mg/die. Basse dosi possono già essere efficaci e il farmaco deve essere sempre titolato lentamente. La durata d'azione è abbastanza lunga, tra le 6 e le 10 ore. Gli effetti collaterali sono da correlare tipicamente alla stimolazione alfa-adrenergica, tachicardia e aumento della pressione sistemica. Con l'utilizzo a lungo termine possono comparire irrequietezza, irritabilità, agitazione e anche se raramente, si possono manifestare sintomi psicotici. Le amfetamine sono sconsigliate in pazienti al di sotto dei 3 anni.

La pemolina è stata spesso usata nel passato. Benché l'effetto stimolante sia ridotto rispetto a quello delle amfetamine è da segnalare un minor profilo di effetti collaterali.

Tuttavia in molti Paesi la comparsa di casi di epatotossicità letale ha portato alla sua eliminazione dal commercio.

Metilfenidato

Il metilfenidato è un derivato piperazinico dell'amfetamina con modalità d'azione simile^{1,3,9,10,11}. L'efficacia stimolante rispetto a quella delle amfetamine è all'incirca la stessa, forse un poco ridotta. La differenza più importante è quella della durata d'azione che è significativamente più breve aggirandosi tra le 3-4 ore. Per la sua rapidità di inizio di effetto il metilfenidato è adatto a essere utilizzato “al bisogno” nelle situazioni in cui la sonnolenza sia tale da creare un problema. Il dosaggio tipico varia tra 10 e 60 mg da suddividere in 1-3 somministrazioni (massimo 20 mg a ogni somministrazione). In molti Paesi

è disponibile la formulazione a lunga durata d'azione di metilfenidato. Il profilo degli effetti collaterali è simile a quello delle amfetamine. Il margine di sicurezza sembra migliore rispetto a quello delle amfetamine sebbene manchino degli studi adeguati per tale caratteristica. Il farmaco non è raccomandato in bambini al di sotto dei 6 anni.

Modafinil

Modafinil, stimolante sviluppato in Francia nel 1980, ha una formula non correlata alle amfetamine^{1,2,12,13,14}. Inizialmente era stata ipotizzata un'azione α_1 -agonista, ma in seguito sono stati posti dubbi. Recenti studi puntano sulla segnalazione di un aumentato effetto sulla dopamina e norepinefrina, mentre rimane sconosciuto il meccanismo d'azione. La dose iniziale è 200 mg al giorno in unica somministrazione al mattino o divisi in due dosi. In caso di mancata efficacia è possibile aumentare fino a 400 mg al giorno, anche se risulta che dosi più alte abbiano buoni risultati e siano ben tollerate. La durata d'azione è abbastanza lunga (emivita di eliminazione 10-15 ore) sia per una che per due dosi (mattino e mezzogiorno) in modo da coprire l'intera giornata. In generale, l'effetto stimolante e gli effetti collaterali del modafinil sono leggermente minori rispetto a quelli delle amfetamine. Cefalea, nausea, inappetenza e irritabilità sono gli effetti indesiderati più importanti, ma sono poco frequenti e raramente portano a un abbandono della terapia¹⁵. L'assuefazione non è abituale, anche se alcune segnalazioni riportano un necessario aumento della dose con il passare del tempo. Il modafinil induce, in una certa misura, l'attività del citocromo P450 e ciò può portare a aggiustamenti delle dosi di altri farmaci, soprattutto dei contraccettivi orali. Si raccomanda di ridurre il dosaggio in pazienti anziani e in pazienti affetti da insufficienza epatica. Gli adolescenti con età tra i 12 e i 18 anni possono essere trattati con modafinil a dosi adeguatamente ridotte.

Armodafinil^{2,16} è il R-enantiomero del modafinil, recentemente sviluppato per ottenere una azione di maggiore durata, con efficacia e profilo di sicurezza simili. Armodafinil è somministrato in dose più ridotta rispetto a modafinil e solo in unica somministrazione al giorno.

Altre scelte di trattamento

Caffeina

La caffeina agisce come uno stimolante (relativamente blando) e la sua utilità in questo senso viene forse sottostimata nella pratica¹³. La caffeina è un derivato della xantina ed è un antagonista aspecifico del recettore per l'adenosina. L'adenosina è un interessante neurotrasmettitore i cui livelli aumentano con la veglia prolungata e che pertanto agisce come un "segnale di sonno" omeostatico. La caffeina è normalmente contenuta in numerose bevande, ma è anche venduta come prodotto da banco in molti Paesi. Sembra che dosi di 100 mg due volte al giorno abbiano un rapporto efficacia/effetti collaterali favorevole.

Selegilina

La selegilina è un potente inibitore irreversibile delle MAO-B che viene metabolizzato in numerosi componenti, compresi amfetamina e metamfetamina^{1,2,13}. Alcune segnalazioni riportano un effetto benefico sulla EDS in narcolessia a dosi di 10-40 mg di selegilina

na. È un farmaco che può essere preso in considerazione in pazienti con insufficiente risposta a modafinil e che non tollerano bene le amfetamine. Tuttavia il suo utilizzo di routine è limitato dalle restrizioni dietetiche e dall'incompatibilità con i triptani e con gli SSRI.

Antidepressivi stimolanti

Sono il bupropione, inibitore della ricaptazione della dopamina, e la venlafaxina, inibitore della ricaptazione sia di serotonina che di norepinefrina. Questi farmaci hanno un limitato effetto stimolante che può eventualmente essere utile in alcuni casi.

Tuttavia il loro utilizzo può essere limitato a causa di nausea, secchezza delle fauci e altri sintomi anticolinergici¹³.

Mazindolo

Il mazindolo è un derivato dell'imidazolina sviluppato come anoressizzante^{1,13}. Ha un profilo farmacologico simile a quello delle amfetamine con proprietà piuttosto evidenti come bloccante della ricaptazione di dopamina e norepinefrina. Le dosi tipiche sono di 2 mg due volte al giorno con buona efficacia in alcuni pazienti. Però gli effetti collaterali possono essere importanti: nervosismo, tachicardia e anoressia. Il mazindolo è stato sospeso dal commercio in molti Paesi per i suoi importanti effetti collaterali (ipertensione polmonare e prolasso valvolare con rigurgito) quando assunto in associazione a altri farmaci anoressizzanti, in particolare alle fenfluramine. I pazienti vanno in ogni caso strettamente monitorati con controlli cardiaci annuali compreso il controllo ecografico.

Sodio ossibato

Il sodio ossibato (gammaidrossibutirrato, 4,5-9 grammi suddivisi in 2 dosi la notte) riduce l'EDS nella narcolessia e anche nella malattia di Parkinson^{1-3,17,18}. L'effetto del sodio ossibato sulla vigilanza si osserva entro alcune settimane. Il meccanismo con cui migliora l'EDS non è ancora completamente noto e si pensa che il miglioramento della qualità del sonno notturno spieghi solo parzialmente l'azione del sodio ossibato sulla vigilanza. Il trattamento a lungo termine con sodio ossibato si associa a pochi effetti collaterali, anche se sono stati segnalati sonnambulismo ed enuresi notturna. Il sodio ossibato non dovrebbe essere assunto con alcol o altre sostanze deprimenti il CNS. Il suo potenziale abuso, con un uso appropriato, è modesto.

Punti chiave

- L'EDS deve essere distinta dalla fatica. La domanda chiave è "Ti addormenti senza volerlo durante il giorno?".
- L'EDS può avere gravi conseguenze sull'efficienza diurna. Il trattamento pertanto deve essere sempre preso in considerazione.
- Prendere sempre in considerazione la deprivazione di sonno e/o disturbi del sonno notturno quale causa di EDS e trattare di conseguenza.
- Modafinil e metilfenidato sono l'opzione terapeutica di prima scelta. Il modafinil ha un profilo vantaggioso per quanto riguarda gli effetti collaterali. Il metilfenidato è spesso più potente e può essere utilizzato in casi specifici.
- Il fallimento dei farmaci di prima scelta implica la consultazione di uno specialista del sonno.

Ringraziamenti

Il Dott. Karel Sonka è stato supportato dal Ministero dei Trasporti della Repubblica Ceca con sovvenzione 2008001IF84B/042/520.

Bibliografia

1. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, *et al.* EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13:1035-1048.
2. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, *et al.* Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30:1705-1711.
3. Wise MS, Arand DL, Auger RR, *et al.* Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30:1712-1727.
4. Hogi B, Saletu M, Brandauer E, *et al.* Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25:905-909.
5. Ondo WG, Fayle R, Atassi F, *et al.* Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo-controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1636-1639.
6. Hauser RA, Wahba MN, Zesiewicz TA, *et al.* Modafinil treatment of pramipexole-associated somnolence. *Mov Disord* 2000; 15:1269-1271.
7. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, *et al.* Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002; 249:983-987.
8. Jha A, Weintraub A, Allshouse A, *et al.* A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2008; 23:52-63.
9. Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, *et al.* An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:77-84.
10. van der Feltz-Cornelis CM, Aldenkamp AP. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. *Epilepsy Behav* 2006; 8:659-662.
11. Moore JL, McAuley JW, Long L, *et al.* An evaluation of the effects of methylphenidate on outcomes in adult epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002; 3:92-95.
12. Littner M, Johnson SF, McCall WV, *et al.* Practice parameters for the treatment of narcolepsy: an update for 2000. *Sleep* 2001; 24:451-466.
13. Nishino S, Mignot E. Pharmacology of CNS Stimulants. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E (eds) *Narcolepsy and hypersomnia*. Informa, New York, 2007; pp.513-530.
14. Scammel TE. Modafinil: Mechanisms of action. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E (eds) *Narcolepsy and hypersomnia*. Informa, New York, 2007; pp.547-560.
15. Roth T, Schwartz JR, Hirshkowitz M, *et al.* Evaluation of the safety of modafinil for the treatment of excessive sleepiness. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:595-602.
16. Lankford DA. Armodafinil: a new treatment for excessive sleepiness. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:565-573.
17. Xinmin SX, Pardi D, Black J. Molecular and cellular actions of gamma-hydroxy-butyric acid: Possible mechanisms underlying GHB efficacy in narcolepsy. In: Bassetti C, Billiard M, Mignot E (eds) *Narcolepsy and hypersomnia*. Informa, New York, 2007; pp. 583-620.
18. Ondo WG, Perkins T, Swick T, *et al.* Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008; 65:1337-1340.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI



Melanie K. Means, Margaret D. Lineberger

Introduzione

I disturbi del sonno sono un problema di salute piuttosto comune, soprattutto nei Paesi industrializzati. Gli interventi non farmacologici giocano un ruolo centrale nel trattamento di molti disturbi del sonno e spesso rappresentano il trattamento di elezione. Questi solitamente sono gestiti all'interno di uno specifico centro per i disturbi del sonno. Il presente capitolo illustra i più comuni interventi non farmacologici per le principali categorie di disturbi del sonno: disturbi respiratori del sonno, insonnia e disturbi del ritmo circadiano. Sono stati presi in esame le indicazioni, l'efficacia e gli effetti collaterali di ogni trattamento.

Disturbi respiratori del sonno

I disturbi respiratori del sonno sono molto comuni e solitamente vengono trattati dagli pneumologi. Tuttavia, possono essere associati a specifici disturbi neurologici, come malattie extrapiramidali o neuromuscolari (si vedano ad esempio i capitoli 9-13), ed è importante riconoscerli.

L'apnea ostruttiva del sonno è l'esempio significativo più comune di questi disturbi, con una prevalenza internazionale stimata che oscilla tra il 2 e il 7% della popolazione generale¹. L'apnea è definita come un collasso (parziale o totale) delle vie aeree faringee durante il sonno, che causa l'interruzione del respiro per una durata di almeno 10 secondi². Le apnee si presentano periodicamente durante il sonno, causando frammentazione ipnica, ipossiemia, ipercapnia, desaturazione ossiemoglobinica e attivazione simpatica³. Fattori di rischio di rilievo per le apnee del sonno includono obesità, soprattutto maschile, consumo eccessivo di alcolici, età avanzata e determinate caratteristiche cranio-facciali (es. retrognazia, micrognazia, generale ostruzione delle vie aeree)¹. L'apnea del sonno è associata a significativa morbidità cardiovascolare, eccessiva sonnolenza diurna, aumentato rischio di incidenti automobilistici, difficoltà cognitive, depressione e compromesso metabolismo del glucosio^{1,3}. I principali approcci al trattamento dell'apnea del sonno sono non farmacologici e consistono in terapie con PAP (*Positive Airway Pressure*), interventi

chirurgici e dispositivi orali (si veda Fig. 7.1). Interventi comportamentali forniscono tipicamente un supporto aggiuntivo nella gestione del disturbo e vengono usati raramente come strategie primarie.

Terapie con PAP

La terapia con PAP è il trattamento di elezione per l'apnea nel sonno. Questo trattamento consiste in un'unità ventilatoria posta vicino al letto, che indirizza al paziente attraverso una maschera nasale o oronasale una crescente pressione di aria filtrata prelevata dalla stanza. La pressione positiva mantiene la pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno agendo come un "supporto" pneumatico, eliminando in tal modo le apnee insieme all'ipossiemia e alla frammentazione del sonno associati. Il trattamento con PAP riduce i sintomi diurni e il rischio cardiovascolare⁴. Negli ultimi anni, ci sono stati progressi significativi nella tecnologia PAP. Mentre la terapia PAP tradizionale consiste di un flusso costante di pressione continua dell'aria (CPAP), tipi alternativi di distribuzione della pressione, come i sistemi bi-level, automatico e di servoventilazione, hanno come obiettivo un più vasto *range* di pazienti, ad esempio quelli con intolleranza alla pressione della CPAP standard o quelli con determinate comorbidità mediche (es. scompenso cardiaco, malattia bronco-polmonare ostruttiva)⁴. In più, un'ampia varietà dei tipi di maschere può soddisfare vari bisogni e preferenze dei pazienti.

Le terapie PAP sono raccomandate come trattamento principale per l'apnea del sonno e sono considerate sicure ed efficaci^{5,6}. Sebbene ci siano diversi effetti collaterali, la maggior parte sono minimi e possono essere alleviati da periodici incontri con un operatore sanitario. Effetti collaterali comuni includono congestione/ostruzione nasale, rinorrea, intolleranza alla pressione, claustrofobia, difficoltà a sopportare la maschera (irritazioni della pelle o allergia, fughe d'aria dalla maschera) e fattori sociali (es. imbarazzo, intolleranza da parte del partner di letto)^{4,5}. Sono stati riportati, in casi rari, tinnitus, aerofagia, pneumoencefalo e pneumotorace. Controindicazioni alle terapie PAP possono includere sinusiti ricorrenti e, per le maschere oronasali, incontrollato reflusso gassirico o vomito.

Nonostante l'efficacia delle terapie PAP, il successo complessivo di questo trattamento è limitato dall'accettazione e adesione del paziente. In media, il 20% dei pazienti rifiuta inizialmente la terapia PAP, e fino al 25% di coloro che iniziano il trattamento lo interrompono nei primi anni⁷. La maggior parte dei pazienti non tollera il dispositivo durante la notte e pertanto non lo utilizza per l'intera durata del sonno. Le ricerche non hanno chiarito quali sono i predittori più comuni per l'adesione al trattamento, sebbene i problemi spesso insorgano entro le prime settimane di trattamento e possano essere legati a effetti collaterali, bassa motivazione o inadeguata educazione del paziente.

Interventi chirurgici

L'obiettivo della chirurgia per l'apnea del sonno è di ridurre o eliminare l'ostruzione delle vie aeree, rimuovendo tessuto in eccesso o modificando l'anatomia delle vie aeree⁸. Esistono una varietà di interventi chirurgici, da procedure laser ambulatoriali a chirurgia cranio-facciali maggiori, che modificano il tessuto molle [es. l'uvulo-palato-faringo-plastica (UPPP), l'ablazione con radiofrequenza, l'adeno-tonsillectomia] o le strutture ossee (es. l'avanzamento maxillo-mandibolare, l'avanzamento del genioglossa, la sospensione

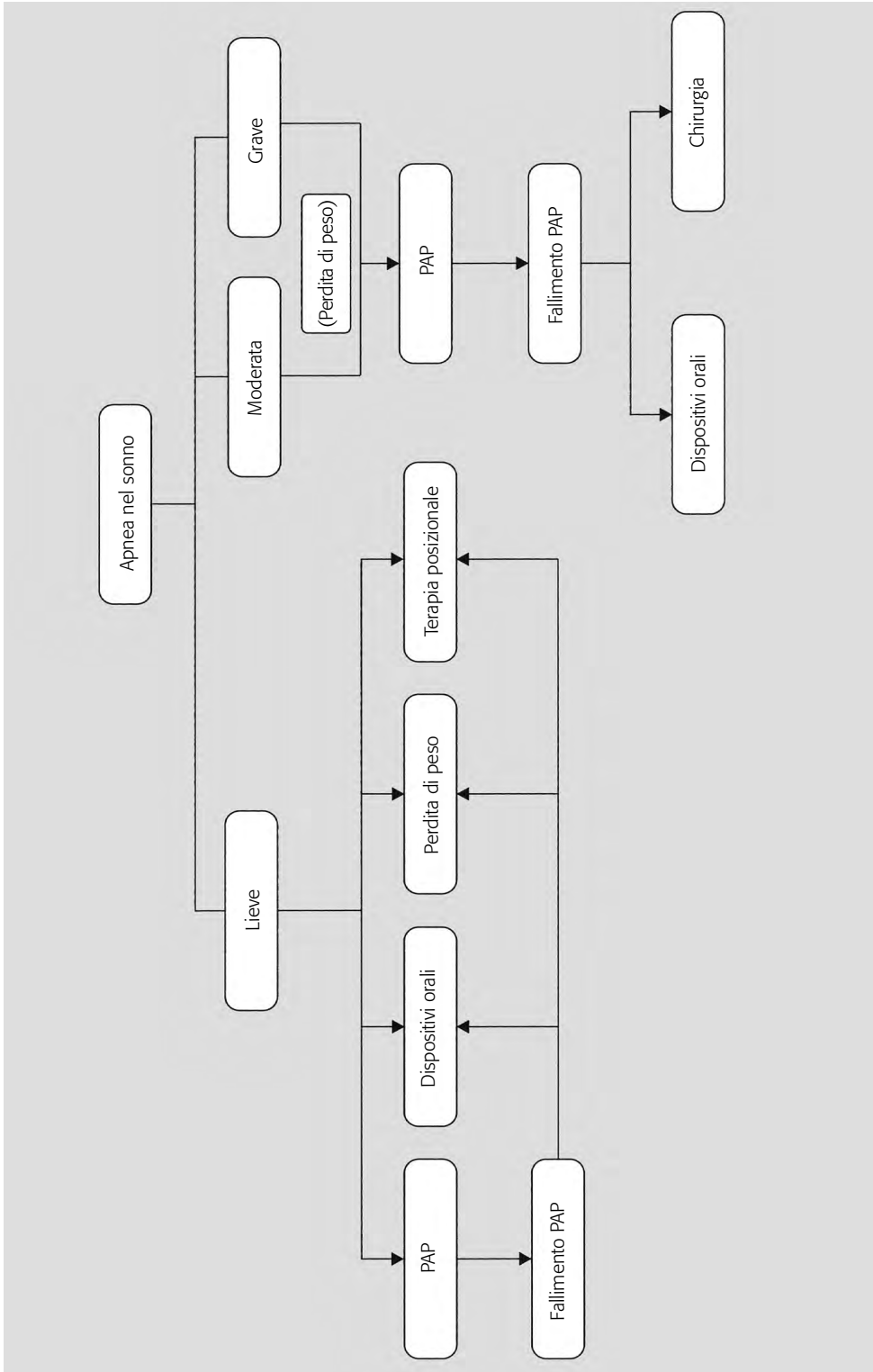


Fig. 7.1. – Albero decisionale per il trattamento dell'apnea nel sonno. Per dettagli sulle opzioni individuali di trattamento, si veda il testo.

dello ioide). La tracheostomia risolve con successo l'ostruzione aerea ma raramente viene realizzata; essa viene prevalentemente utilizzata in casi severi e/o di emergenza quando la terapia PAP non è fattibile. Un'altra indicazione per la tracheostomia riguarda lo stridore notturno in pazienti con atrofia multi-sistemica, quando questo non risponda al trattamento PAP (si veda capitolo 10).

La selezione di una procedura chirurgica dipende da individuo a individuo. Una valutazione preoperatoria globale è essenziale per determinare il sito ostruttivo *target* dell'intervento. Candidati ideali per la chirurgia sono pazienti senza comorbidità mediche maggiori che falliscono o rifiutano la terapia PAP, che hanno ostruzione nasale, o che hanno significative alterazioni o caratteristiche anatomiche che restringono le vie aeree (es. micrognazia, retrognazia, ipertrofia tonsillare)⁸.

Il successo della chirurgia per l'apnea del sonno è oscurato dalla mancanza di standardizzazione per quanto riguarda la definizione di un risultato soddisfacente e dalla scarsità di evidenze scientifiche rigorose. Alcune delle più comuni procedure, come l'UPPP, hanno una percentuale di successo inferiore al 50%, con benefici a lungo termine ridotti dall'aumento di peso⁸. Pertanto, alcuni pazienti che optano per la chirurgia nella speranza di evitare la terapia PAP devono alla fine tornare a utilizzare il loro dispositivo. Gli effetti collaterali e le complicazioni sono quelli previsti con la chirurgia, oltre a dolore postoperatorio, stenosi o insufficienza velofaringea, disfagia, gola secca, difficoltà linguistiche, lesione o intorpidimento facciale/dentale⁸.

Dispositivi orali

I dispositivi orali (OAs) includono un'ampia varietà di dispositivi dentali da indossare durante il sonno che hanno in comune l'obiettivo di aumentare il lume orofaringeo e/o diminuirne la collassabilità manipolando l'anatomia delle vie aeree superiori, riducendo o eliminando il disturbo respiratorio del sonno⁹. I dispositivi di riposizionamento mandibolare sono la più comune tipologia di apparecchiatura orale che agisce facendo avanzare anteriormente la mandibola. Che siano prefabbricati o su misura, gli apparecchi orali richiedono il montaggio, la regolazione e il monitoraggio a opera di un esperto dentale con una formazione specifica sui disturbi respiratori nel sonno. Una volta effettuata la regolazione finale, si raccomanda una valutazione di follow-up per assicurarne l'efficacia¹⁰.

I dispositivi orali sono in primo luogo raccomandati a pazienti con apnea del sonno da lieve a moderata e possono essere un'alternativa terapeutica ragionevole per i pazienti che rifiutano o falliscono nell'utilizzare la terapia PAP¹⁰. Le controindicazioni all'utilizzo di dispositivi orali possono includere inadeguata dentizione, malattie periodontali, disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare o bruxismo⁹. Gli effetti collaterali sono generalmente lievi e transitori, ma possono condurre a sospensione del trattamento in alcuni individui. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono dolore o disagio (temporo-mandibolare, miofacciale o dentale), secchezza delle fauci, salivazione eccessiva, movimento dei denti o disallineamento occlusale^{9,10}.

Gli apparecchi orali sono un trattamento che ha successo in circa la metà dei pazienti che li utilizzano⁹. Poiché l'efficacia di questa terapia si riduce all'aumentare della gravità dell'apnea (e all'aumentare dell'indice di massa corporea), l'uso di applicazioni orali non è raccomandato come trattamento di prima scelta nei pazienti con apnea del sonno severa^{9,10}. Confrontato con altri trattamenti per l'apnea del sonno, i dispositivi orali, pur essendo meno efficaci della terapia PAP nel ridurre i sintomi delle apnee, possono tuttavia essere preferiti dai pazienti^{9,10}. Così come per la terapia PAP, l'aderenza al tratta-

mento può essere problematica; a un anno, l'aderenza media ai dispositivi orali è del 77% e tende a diminuire nel tempo^{9,10}. Il successo del dispositivo di riposizionamento mandibolare è paragonabile all'UPPP e può essere il dispositivo più efficace in confronto a altri dispositivi orali^{9,10}.

Gestione comportamentale dei disturbi respiratori nel sonno

Terapie posizionali

In più della metà dei pazienti con apnea del sonno, la gravità del disturbo è esacerbata dalla posizione supina¹¹. In alcuni casi, il problema dell'apnea si può risolvere completamente evitando questa posizione. Le terapie sulla postura nel sonno consistono in alcune strategie intese a evitare il sonno nella posizione supina, attraverso l'utilizzo di allarmi posizionali o di cuscini e di abbigliamento da letto appositamente progettato^{11, 12}. Queste terapie sono solitamente raccomandate come strategia di trattamento secondaria o alternativa nell'apnea del sonno. Sebbene risultati preliminari supportino la loro efficacia, in generale queste strategie non sono state valutate attraverso test con ampi controlli randomizzati.

Fattori di stile di vita

Cambiamenti dello stile di vita quali calo ponderale, cessazione del fumo e l'evitare sostanze con effetto depressivo sugli aspetti respiratori, incluso l'eccessivo consumo di alcol, sono fattori importanti per una gestione di successo dell'apnea nel sonno. La perdita di peso in individui obesi con apnea del sonno, sia attraverso modificazioni dietologiche sia attraverso chirurgia bariatrica, può ridurre la gravità del disturbo, abbassare la pressione PAP di regime e migliorare le condizioni di comorbidità medica^{8,12}.

Insonnia

Come l'apnea nel sonno, l'insonnia è un problema di salute significativo a elevata prevalenza, con oltre il 10% della popolazione che soddisfa i criteri per la diagnosi^{13,14}. Le terapie comportamentali discusse in questa sezione hanno come obiettivo i meccanismi sottostanti che possono perpetuare un disturbo di insonnia cronica, quali l'arousal condizionato al momento di andare a letto, credenze e abitudini inutili e distorte riguardo il sonno o il tempo eccessivo trascorso a letto. Queste terapie vengono realizzate attraverso una serie di sessioni da parte di psicologi o altri operatori sanitari con specifica formazione in medicina del sonno comportamentale.

Terapia di restrizione del sonno

Gli individui che sperimentano difficoltà di addormentamento o di mantenimento del sonno di solito cercano di massimizzare le loro opportunità di dormire trascorrendo un tempo eccessivo a letto. Sfortunatamente, questa pratica conduce a aumentare ogni notte il tempo di veglia a letto e può addirittura servire a perpetuare un problema di insonnia frammentando ulteriormente il pattern sonno-veglia. La terapia di restrizione del sonno riduce il tempo a letto del paziente, in modo da farlo coincidere il più possibile al suo bisogno di sonno¹⁵. Creare uno stato di lieve deprivazione del sonno aumenta la spinta ipnica. Eliminare durante la notte il tempo trascorso a letto in stato di veglia serve inoltre

a migliorare l'efficienza del sonno e a consolidare il pattern ipnico. Per questa terapia, il tempo massimo consentito a letto viene prescritto sulla base della media del tempo totale di sonno, individuato attraverso una registrazione quotidiana del sonno stesso. La prescrizione del tempo a letto viene successivamente aggiustata in base alla risposta terapeutica.

Controllo dello stimolo

La terapia di controllo dello stimolo per l'insonnia è stata ideata per i casi di arousal condizionato al momento di andare a letto, che si possono verificare con la ripetuta associazione tra letto e camera da letto e tentativi fallimentari di dormire¹⁶. La strategia alla base del trattamento è riassociare l'ambiente ipnico a tentativi di sonno di successo, limitando le attività incompatibili con il sonno e stabilendo una pianificazione coerente di sonno e veglia. Le raccomandazioni standard per il controllo dello stimolo sono le seguenti: andare a letto solo quando si ha sonno, stabilire un tempo di veglia standard valido sette giorni a settimana, alzarsi dal letto quando non si è in grado di dormire per più di 20 minuti, evitare determinati comportamenti nella camera da letto (es. leggere, guardare la televisione, mangiare, preoccuparsi).

Igiene del sonno e i fattori di stile di vita

Le regole di igiene del sonno consistono in una serie di consigli di cura che hanno come obiettivo fattori di stile di vita e ambientali che possono influenzare il sonno¹⁷. Le specifiche raccomandazioni di igiene del sonno sono diverse ma di solito includono una istruzione sui cambiamenti di dieta e di stile di vita che possono essere benefici per il sonno. Le raccomandazioni dietologiche possono comprendere: limitare o eliminare il consumo di caffeina, alcol e nicotina, evitare pasti abbondanti in prossimità del momento di coricarsi e spuntini ricchi di proteine. Spesso a individui con insonnia si consiglia esercizio fisico come parte dell'educazione per l'igiene del sonno, sebbene un esercizio eccessivo vicino al momento di coricarsi possa avere un effetto deleterio per il sonno. Ulteriori raccomandazioni di igiene del sonno sono volte a stabilire condizioni ambientali che promuovano il sonno, che comprendono programmare un momento di tranquillità prima di andare a letto e regolare il rumore, la luce e la temperatura della stanza.

Terapia cognitiva

Le tecniche di terapia cognitiva affrontano l'arousal cognitivo e l'ansia associati all'insonnia. I pazienti con insonnia cronica spesso hanno credenze e atteggiamenti irrealistici sul sonno, così come convinzioni e attribuzioni erronee riguardo le cause e le conseguenze dell'insonnia¹⁴. I terapeuti cognitivi utilizzano un approccio sviluppato per il trattamento della depressione¹⁸ per assistere il paziente nell'identificare, mettere alla prova e ristrutturare credenze disfunzionali riguardanti l'insonnia e il suo impatto.

Terapia cognitivo-comportamentale

Il più comune trattamento non farmacologico per l'insonnia è un approccio multi-componenziale chiamato terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBTI). La CBTI comprende elementi di alcuni o di tutti i suddetti interventi comportamentali per l'insonnia (restrizione del sonno, controllo dello stimolo, educazione di igiene del sonno, tera-

pia cognitiva, terapie di rilassamento) ^{19,20}. Un vantaggio della CBTI è che affronta l'intera varietà di meccanismi cognitivi e comportamentali che possono perpetuare l'insonnia.

Disturbi del ritmo circadiano

I disturbi del ritmo circadiano sono caratterizzati da disfunzioni negli orari di sonno e di veglia a causa sia di fattori esogeni (es. turni di lavoro o viaggi attraverso diversi fusi orari), sia di alterazioni del sistema circadiano endogeno. La sindrome da posticipata fase di sonno (DSPS) è la più comune diagnosi di disturbo circadiano nell'ambito della clinica del sonno, fornendo una spiegazione per il 6,7-16% dei pazienti che lamentano insonnia ²¹. La DSPS è caratterizzata da orari di addormentamento sostanzialmente posticipati rispetto agli orari convenzionali di addormentamento e di risveglio; i pazienti tipicamente presentano difficoltà di addormentamento e allo stesso tempo, al mattino, hanno problemi a svegliarsi sufficientemente presto per adempiere agli obblighi sociali o di lavoro. Meno frequente è la sindrome da avanzata fase di sonno (ASPS), caratterizzata da orari di addormentamento e di risveglio significativamente precoci rispetto a quanto si desidera. Sia la DSPS che la ASPS sono concettualizzate come disturbi del sistema circadiano endogeno; in entrambi i casi, fattori comportamentali (come la variabilità degli orari di addormentamento e risveglio) possono contribuire a mettere il pacemaker circadiano "fuori sincronizzazione" rispetto agli orari desiderati ²². L'obiettivo del trattamento è di risincronizzare il funzionamento circadiano con il ciclo di 24 ore di luce/buio e ciò viene realizzato attraverso la fototerapia, la cronoterapia e/o la somministrazione di melatonina.

Fototerapia

L'esposizione a luce intensa, o fototerapia, ha un forte effetto di spostamento di fase sul sistema circadiano endogeno. I recettori retinici della luce sono connessi all'oscillatore circadiano, posto nel nucleo soprachiasmatico, attraverso il tratto retino-ipotalamico ²¹. La stimolazione di una luce intensa può avanzare o ritardare i ritmi circadiani, a seconda dell'orario di esposizione, in relazione al nadir della temperatura interna del corpo. Nella DSPS, una luce forte (di intensità simile alla luce diurna esterna) viene somministrata di mattina attraverso una scatola o un cappello a visiera luminosa per far avanzare la fase circadiana, mentre nell'ASPS viene somministrata in prima serata ²³.

In studi clinici è stato dimostrato che l'esposizione alla luce anticipa l'orario di addormentamento e migliora la vigilanza diurna in pazienti con DSPS; inoltre ritarda la fase circadiana e migliora la qualità del sonno in pazienti con ASPS ²⁴. La dose ottimale, l'orario e la durata della fototerapia nei disturbi del ritmo circadiano restano comunque sconosciuti ²⁴. La fototerapia è controindicata nei pazienti con retinopatia; pazienti con altre patologie dell'occhio, come cataratta o glaucoma, dovrebbero essere monitorati da un oculista mentre effettuano la terapia a luce intensa ²³. L'esposizione a luce intensa può anche interagire con determinati farmaci fotosensibilizzanti ²³. Altri effetti collaterali possono comprendere irritabilità, cefalea, nausea e ipomania; la terapia a luce intensa può scatenare episodi ipomaniacali in pazienti con disturbo bipolare ²³.

Cronoterapia

La cronoterapia, o programmazione degli orari di sonno, consiste nel posticipare o anticipare progressivamente il tempo a letto di tre ore ogni giorno fino a quando non vie-

ne raggiunto l'orario di sonno-veglia desiderato^{21,22}. Una volta raggiunto, l'orario di sonno stabilito deve essere seguito in maniera rigorosa per evitare una ricomparsa dei sintomi. Sebbene casi clinici abbiano suggerito un ruolo della cronoterapia nella cura dell'ASPS, il suo utilizzo viene principalmente raccomandato nella DSPS²⁴. La cronoterapia per la DSPS approfitta della tendenza endogena a ritardare la fase, prescrivendo orari di addormentamento progressivamente posticipati.

Nella pratica clinica la cronoterapia è un trattamento impegnativo per i pazienti e l'adesione può essere problematica. Non ci sono studi controllati e perciò l'efficacia e la sicurezza del trattamento non sono state stabilite²⁴. Gli effetti collaterali sono sconosciuti ma in teoria potrebbero comprendere un'aumentata sonnolenza diurna durante il periodo di trattamento. Per questo motivo, la cronoterapia dovrebbe essere condotta da uno specialista del sonno con esperienza nei disturbi circadiani.

Punti chiave

- Le terapie non farmacologiche giocano un ruolo importante nel trattamento dei disturbi del sonno.
- Le terapie a pressione positiva delle vie aeree sono il trattamento principale per l'apnea nel sonno, mentre gli apparecchi orali e gli interventi chirurgici offrono opzioni aggiuntive.
- Le terapie comportamentali sono efficaci nella cura dell'insonnia primaria e, se possibile, più efficaci dei farmaci.
- Oltre all'assunzione programmata di melatonina, i pazienti con disturbi del ritmo circadiano possono trarre beneficio dalla fototerapia e dalla cronoterapia.
- Per i suddetti interventi tipicamente occorre fare riferimento a centri specializzati in medicina del sonno.

Bibliografia

1. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnoea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:136-143.
2. AASM Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22:667-689.
3. Hahn PY, Olson U, Somers VK. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnoea. In: Lee-Chiong TL (ed.) *Sleep: A Comprehensive Handbook*. Hoboken, NJ: Wiley 2006; pp. 267-273.
4. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. *Chest* 2007; 132:1057-1072.
5. Gay P, Weaver T, Loubé D, *et al.* Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29:381-401.
6. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, *et al.* Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-380.
7. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7:81-99.
8. Ryan CF. Sleep x 9: an approach to treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome including upper airway surgery. *Thorax* 2005; 60:595-604.