Relatori: Francesco Mazzoleni, Giuseppe Ventriglia, Giovanni Biggio

Disturbi del sonno

Il sonno: dalla fisiologia alla psicopatologia nella vita quotidiana

Francesco Mazzoleni
Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

La fisiologia del sonno presenta un'architettura complessa, nella quale si distinguono una macrostruttura e una microstruttura. La macrostruttura del sonno è caratterizzata dalla presenza di 4 stadi: uno stadio di sonno REM e tre stadi di sonno non-REM (NREM). All'inizio prevale il sonno profondo (stadio 3), nella seconda parte prevalgono il sonno leggero (stadi 1 e 2) e il sonno REM. L'alternanza ordinata di sonno NREM e di sonno REM ogni 90-120 minuti costituisce un ciclo del sonno; una notte tipica contiene in genere 4-5 cicli completi e la loro organizzazione temporale definisce appunto la macrostruttura del sonno.

Durante gli stadi NREM sono presenti fasi di sonno instabile caratterizzato da microrisvegli periodici della durata di pochi secondi, che interrompono la continuità del sonno senza consapevolezza da parte del soggetto che dorme. La disposizione periodica dei microrisvegli durante il sonno configura un ritmo fisiologico fondamentale, che costituisce la microstruttura del sonno (*Cyclic Alternating Pattern*, CAP) [1].

Un sonno fisiologico e ristoratore, oltre che durare a sufficienza, essere collocato nelle ore più idonee ed essere il più possibile intenso, deve essere continuo e stabile, con una quantità fisiologica di microrisvegli periodici. Nella valutazione delle caratteristiche del sonno occorre considerare le variabili individuali, determinando innanzitutto *ipnotipo* (breve o lungo dormitore) e *cronotipo* (allodola, mattutino, che tende a coricarsi presto e ad alzarsi presto o gufo, serotino, che tende a coricarsi tardi e ad alzarsi tardi). Un sonno fisiologico costituisce una fase di intensa attività del SNC ed è fondamentale per il trofismo e la plasticità neuronale, che sono alla base di una regolare funzione cerebrale [2]. I pazienti insonni manifestano uno stato di attivazione cerebrale (hyperarousal) che determina alterazioni a livello neurofisiologico e neuroendocrino con una serie di conseguenze a vari livelli. In effetti, è dimostrato che l'insonnia aumenta il rischio di sviluppare malattie psichiatriche (depressione maggiore, disturbi d'ansia), cardiovascolari (ipertensione arteriosa, aritmie), endocrino-metaboliche (diabete di tipo 2, obesità). Inoltre, l'insonnia può peggiorare preesistenti patologie psichiatriche e somatiche; al tempo stesso, molte patologie possono a loro volta essere causa di insonnia. In queste situazioni si parla di insonnie secondarie, che rappresentano l'80% dei casi, distinte dalle insonnie primarie che riguardano il restante 20% e che comprendono l'insonnia idiopatica (15%), psicofisiologica o condizionata (15%), paradossale o disturbo da mispercezione del sonno (1,5%).

In ambito psichiatrico i disturbi del sonno vengono spesso sottovalutati e sottodiagnosticati, pur avendo un'elevata incidenza e un importante significato diagnostico e prognostico riguardo al disturbo psichiatrico di fondo al quale in genere si accompagnano [3]; questo vale in particolare per la depressione, che ha una prevalenza particolarmente elevata in Medicina Generale (11,6% della popolazione, secondo i dati di Heath Search del 2011) [4]. Nella valutazione clinica e terapeutica dell'insonnia correlata alla psicopatologia, occorre considerare una serie di variabili legate al disturbo del sonno, al quadro psicopatologico, alla presenza di comorbidità, ai trattamenti pregressi o in atto del disturbo psichiatrico o di altre patologie. Dal punto di vista clinico, occorre innanzitutto determinare il tipo di insonnia: iniziale, con difficoltà di addormentamento, presente nel 45% dei pazienti ansiosi e nel 58% dei pazienti affetti da DOC; centrale, con sonno frammentato, frequente nel disturbo post-traumatico da stress e nella depressione; terminale, con risveglio precoce al mattino, caratteristica delle forme depressive e sintomo prodromico più frequente delle alterazioni del tono dell'umore. Un altro dato importante da considerare è che un disturbo del sonno può rappresentare un sintomo prodromico di varie patologie psichiatriche. L'insonnia costituisce infatti un fattore predittivo per l'insorgenza di un disturbo depressivo in soggetti che non presentano significative alterazioni del tono

Disturbi del sonno

FIGURA 1.
Antidepressivi-insonnia [10].

Antidepressivi che possono disturbare il sonno	Antidepressivi che non disturbano il sonno
• paroxetina	• trazodone
• fluoxetina	• mianserina
• sertralina	• mirtazapina
• venlafaxina	• amitriptilina
• duloxetina	• clomipramina
	• nortriptilina

dell'umore [5]: dati della letteratura dimostrano che il rischio di sviluppare un episodio depressivo è elevato in caso di insonnia persistente nei 12 mesi precedenti l'episodio (39,8% dei casi rispetto all'1,9% dei controlli [6]); inoltre, nei pazienti depressi con disturbo bipolare è stata descritta la tendenza al viraggio maniacale in caso di insonnia protratta. Oltre che un sintomo prodromico, l'insonnia può rappresentare un sintomo residuo di un disturbo psichiatrico. Infatti, dopo la risoluzione dell'episodio depressivo, in un certo numero di casi persistono anomalie polisonnografiche che sono predittive di un elevato rischio di ricadute [7] e che possono essere correlate a sintomi somatici residui presenti in molti casi dopo il miglioramento o la risoluzione della depressione. Infine, l'insonnia può rappresentare una manifestazione apparentemente monosintomatica di alcuni disturbi psichiatrici, come la *depressione mascherata*, patologia relativamente frequente (4,9% di prevalenza in Medicina Generale [8]) con un quadro clinico in cui i sintomi caratteristici della depressione dell'umore sono meno evidenti rispetto a una sintomatologia somatica dominante priva di spiegazione organica, e la *depressione sottosoglia*, una forma clinica che, pur non presentando tutti i criteri diagnostici previsti, implica una diminuzione significativa del funzionamento sociale [9].

Dal punto di vista terapeutico, nell'insonnia non correlata a malattie psichiatriche, la terapia del disturbo del sonno può costituire un intervento di protezione nei confronti della comparsa di varie patologie, soprattutto di tipo depressivo. Nell'insonnia associata a patologie psichiatriche, invece, interventi appropriati sui disturbi del sonno consentono di influire positivamente sul decorso del disturbo psichiatrico di fondo e di prevenire le ricadute. Nell'insonnia associata a depressione l'intervento terapeutico può prevedere l'uso di antidepressivi associati a farmaci ipnotici, con efficacia variabile in relazione alla gravità della depressione e al tipo di insonnia. Gli antidepressivi agiscono, con modalità diverse, come agonisti o antagonisti sui vari sistemi recettoriali (5HT, NA, DA, H1) e possono determinare un effetto positivo sull'insonnia in corso di depressione oppure possono avere un effetto "attivante", disturbando il sonno.

Tra gli antidepressivi che possono disturbare il sonno ci sono alcuni SSRI e SNRI che, per evitare o ridurre questa interferenza, è preferibile assumere al mattino, mentre TCA e altri antidepressivi non solo non disturbano il sonno ma alcuni di questi, associati o meno agli ipnotici, hanno un effetto positivo a dosaggi molto bassi sulle insonnie centrali e terminali (Fig. 1).

In conclusione, il sonno fisiologico rappresenta una fase di intenso dinamismo funzionale del SNC ed è strettamente correlato al trofismo e alla plasticità neuronale. L'insonnia protratta può favorire la comparsa di patologie psichiatriche e somatiche a causa del sovvertimento della macrostruttura e della microstruttura del sonno e la conseguente attivazione cerebrale, che comporta importanti modificazioni a livello neurofisiologico e neuroendocrino. In ambito psichiatrico l'insonnia è presente in diversi disturbi nei quali si può manifestare con varie modalità e il suo trattamento è importante per una migliore gestione del disturbo di fondo, per la prevenzione e le ricadute.

Alla luce delle evidenze scientifiche che dimostrano l'importanza del riconoscimento e del trattamento dei disturbi del sonno, è necessario che i pazienti insonni siano messi in condizione di uscire dal "limbo gestionale" nel quale sono relegati e in questo ambito il MMG è chiamato a svolgere un ruolo di primaria importanza.

Bibliografia

1. Terzano MG, Mancia D, Salati MR, et al. *The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep*. Sleep 1985;8:137-45.
2. Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, et al. *Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition*. Trends in Neurosciences 2010;33:129-31.
3. Consensus Conference SOPSI – Parigi, 24-25 novembre 2006. *Disturbi psichiatrici e alterazioni del sonno*. Giorn Ital Psicopat 2007;13:129-47.
4. *VII Report Health Search - Anno 2011/2012*. Firenze: SIMG 2012.
5. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. *Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults*. Biol Psychiatry 1996;39:411-8.
6. Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention?* JAMA 1989;262:1479-84.
7. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. *Sleep and depression*. J Clin Psychiatry 2005;66:1254-69.
8. Carbonatto P. *I disturbi dell'umore nei giovani adulti ed in età geriatrica nel setting della Medicina Generale. Epidemiologia e considerazioni generali sulle competenze dei Medici di Medicina Generale*. Rivista SIMG 2003;(1):20-1.
9. Pincus HA, Davis W, McQueen. *Subthreshold mental disorders: a review and synthesis of studies on minor depression and other brand names*. Br J Psychiatry 1999;174:288-96.
10. Holshoe JM. *Antidepressants and sleep: a review*. Perspective Psychiatr Care 2009;45:191-7.

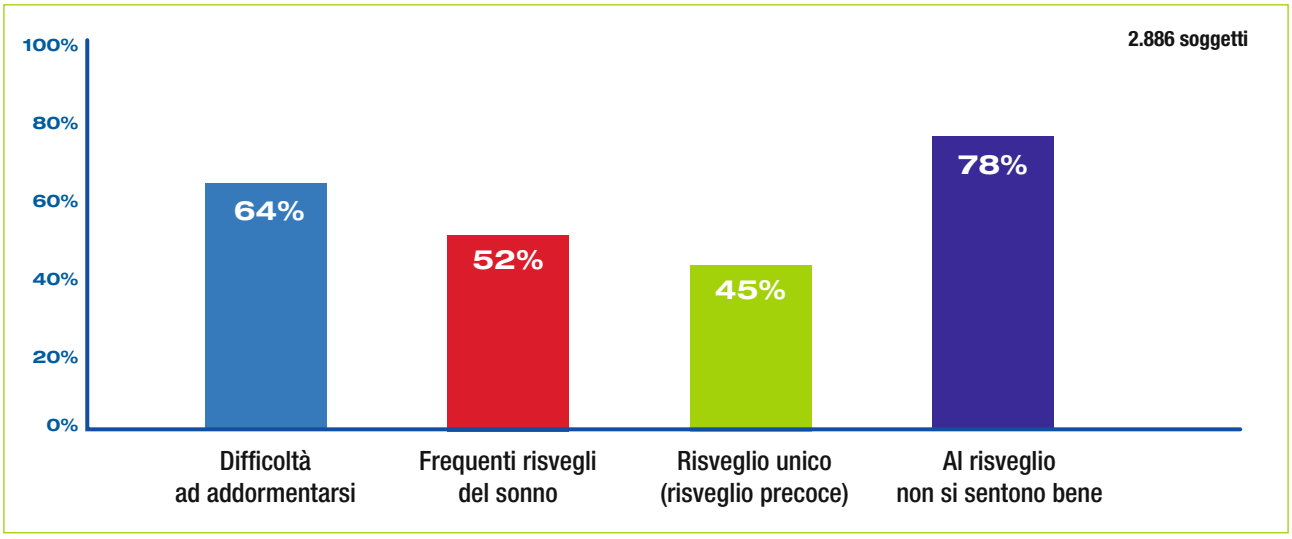
Disturbi del sonno

Indagine osservazionale sui disturbi del sonno in Medicina Generale: dall'epidemiologia alla pratica clinica

Giuseppe Ventriglia
Società Italiana di Medicina Generale, Torino

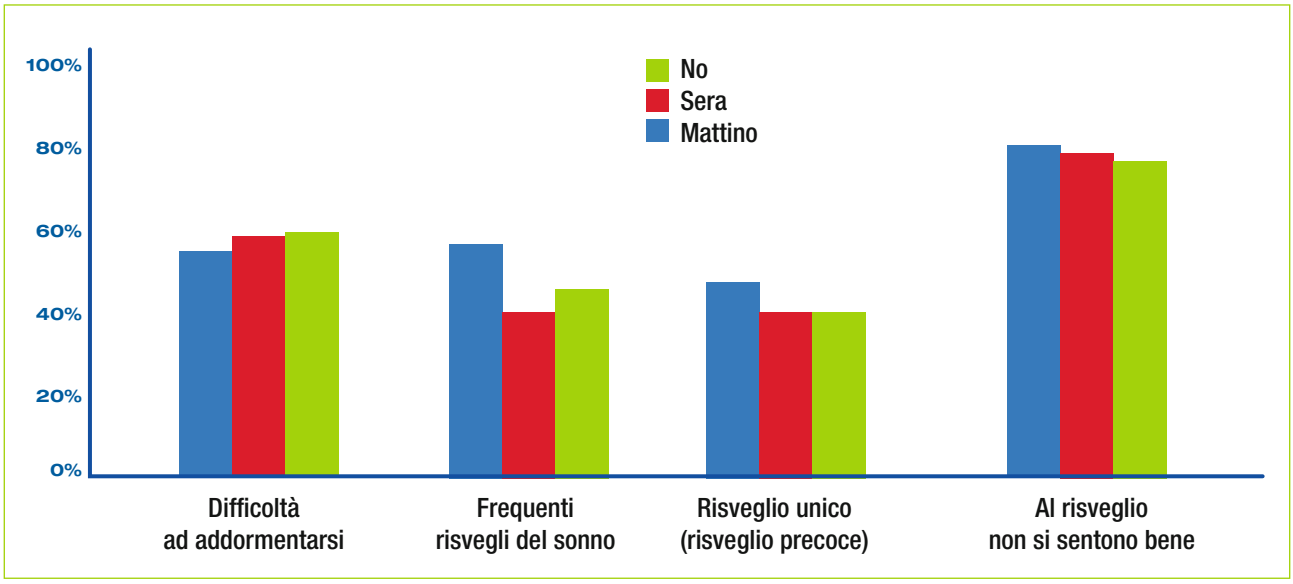
Il tema del sonno ha sempre interessato l'umanità ed eccitato la fantasia di scrittori, poeti, pittori e cineasti.
Un anno e mezzo fa è nato un gruppo di studio, denominato "White night", che ha svolto un'indagine in tutta Italia, in cui oltre 150 medici hanno valutato la possibile presenza di disturbi del sonno in 2886 pazienti che si erano presentati nel loro ambulatorio per qualsiasi motivo.
Sia la distribuzione geografica sia quella per sesso ed età erano rappresentative di tutte le fasce di popolazione; va tenuto presente che un terzo di questa popolazione aveva un'età compresa fra 31 e 50 anni.
Il 64% di queste persone ha dichiarato difficoltà ad addormentarsi, il 52% aveva frequenti risvegli del sonno, il 45% aveva un risveglio unico con successiva incapacità a riprendere sonno (risveglio precoce) e addirittura il 78% ha dichiarato che al risveglio non si sentiva bene (Fig. 2). Oltre il 50% dei soggetti riferiva di avere questo problema da meno di 3 mesi: un dato importante perché tenendo presente che esiste l'insonnia psico-fisiologica (cioè quel disturbo in cui l'insonnia è indotta da tensione emotiva e in cui l'individuo, avendo sperimentato la difficoltà ad addormentarsi, va a letto temendo di non dormire e di conseguenza non riesce effettivamente a dormire) è fondamentale un intervento tempestivo per far cessare il più presto possibile il disturbo del sonno.
Bassa la percentuale di soggetti con insonnia da fattori esterni (eccessivo rumore, eccessiva luce, letto non confortevole, disturbo da parte della persona con cui dorme) mentre è emerso che in circa il 40% dei soggetti con insonnia l'umore è normale, un quarto ha un disturbo depressivo e quasi il 60% ha evidenza di ansia; inoltre in oltre il 50% dei casi vengono assunti farmaci.
In questa indagine l'insonnia è stata solo nel 56% dei casi uno dei motivi che avevano condotto il paziente a farsi visitare. Già in un precedente studio (Morfeo 2, 2003) era emerso che il 76% dei pazienti sottostima l'entità del problema insonnia; inoltre, secondo i dati di Health Search, la prevalenza di insonnia che emerge dalle cartelle della Medicina Generale è molto bassa (4,3% nel 2006 su 650.000 soggetti, 3,3% nel 2010 su 1.000.000 di soggetti), per cui è evidente che anche i medici tendono a sottostimare il problema.
Nell'ambito di quel 56% di casi di soggetti in cui l'insonnia era uno dei motivi che li aveva condotti a consultare il medico, il 68% aveva difficoltà ad addormentarsi, il 50% aveva frequenti risvegli del sonno, il 46% presentava un risveglio unico con incapacità a riprendere sonno ma ben l'81% al risveglio non si sentiva bene: queste percentuali sono simili a quelle della popolazione generale dello studio. Anche in questo gruppo l'evidenza di depressione era bassa (intorno al 20%) e l'evidenza di ansia superiore al 50%, così come l'assunzione di farmaci. Inoltre la percentuale di soggetti che riferivano fattori esterni disturbanti come possibile causa del disturbo era bassa come nella popolazione generale. In circa l'80% dei pazienti il medico aveva consigliato norme di igiene del sonno e in circa il 70% aveva prescritto farmaci ipnoinducenti.
Molto significativi i dati concernenti la comparsa nei soggetti con sonno disturbato di un'eccessiva sonnolenza diurna, che è risultata comparire non solo quando i soggetti erano rilassati (60%), ma anche durante i lavori ripetitivi (41%) e persino durante attività importanti (24%); questo problema è risultato particolarmente frequente soprattutto nei soggetti che avevano sia difficoltà ad addormentarsi che frequenti risvegli o un risveglio unico con successiva incapacità a riprendere il sonno.

FIGURA 2.
Caratteristiche del disturbo del sonno.



Disturbi del sonno

FIGURA 3.
Attività fisica e sonno disturbato.



In oltre il 50% dei casi di soggetti con insonnia era presente una difficoltà di addormentamento, spesso associata a uno o due altri disturbi del sonno.
In menopausa la situazione ha mostrato una tendenza al peggioramento, per cui l'80% delle donne aveva la percezione di avere un sonno non ristoratore: nel 65% dei casi vi era una difficoltà ad addormentarsi, nel 51% frequenti risvegli e nel 46% un risveglio unico con incapacità a riprendere sonno.
Circa un quarto dei soggetti "sani", cioè che non avevano malattie in grado di interferire negativamente sul sonno, non assumeva farmaci e non aveva fattori esterni che potevano disturbare il sonno, riferiva comunque insonnia, anche in questo caso con una netta prevalenza della difficoltà di addormentamento (70%). Circa un terzo dei pazienti assumeva già terapie per il disturbo del sonno. Un dato sorprendente è che non è emersa alcuna correlazione tra il momento in cui si svolgeva attività fisica e il disturbo del sonno (Fig. 3), contrariamente alla convinzione che un'attività fisica serale possa interferire con il sonno.
In conclusione, questo studio sottolinea l'importanza per il medico di medicina generale di inserire regolarmente una domanda ai suoi assistiti circa l'esistenza di disturbi del sonno, ricordando peraltro tre elementi importanti: 1) il potere ristoratore del sonno dipende più dalla sua qualità che dalla quantità; 2) dal sonno dipende il regolare svolgimento di numerose funzioni a livello neurovegetativo, emotivo-affettivo e cognitivo; 3) la gravità dell'insonnia va valutata non tanto in termini di frequenza e durata del disturbo, ma soprattutto dal grado di interferenza sulle attività diurne.
Del resto, come ha detto un importante studioso del sonno (Alan Rechtschaffen), "se la funzione del sonno non fosse assolutamente vitale, allora si tratterebbe del più grande errore che l'evoluzione abbia mai fatto".

Un viaggio affascinante nella profondità del cervello: neuroscienza, mediatori, recettori, terapia

Giovanni Biggio
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università di Cagliari

Il farmaco ipnotico ideale dovrebbe avere una serie di caratteristiche: dovrebbe avere un rapido assorbimento e un tempo di dimezzamento ottimale, non dovrebbe avere metaboliti attivi, dovrebbe determinare una rapida induzione del sonno, dovrebbe avere un'azione duratura nel corso della notte, dovrebbe indurre un sonno ristoratore, non dovrebbe dare una sedazione residua né alcun rimbalzo di insonnia, non dovrebbe indurre dipendenza né tolleranza, non dovrebbe avere effetti sulla memoria e non dovrebbe deprimere i centri respiratori.
Al risveglio al mattino, il picco di produzione di cortisolo, oltre a determinare l'attivazione di tutta una serie di processi metabolici, a livello cerebrale induce l'attivazione delle sinapsi, soprattutto di quelle glutamatergiche, legate all'apprendimento; la riduzione dei livelli di cortisolo alla sera prepara il cervello al sonno, durante il quale la produzione di melatonina spegne le sinapsi eccitatorie e stimola la sintesi di fattori trofici che servono a rigenerare l'energia dei neuroni. Quando il cortisolo è troppo elevato, la melatonina non è in grado di inibire le sinapsi eccitatorie e quindi è necessario stimolare le sinapsi inibitorie GABAergiche tramite i farmaci (ad esempio con le benzodiazepine). Purtroppo nessuno dei farmaci a nostra disposizione ha tutti i requisiti di un ipnotico ideale. Due farmaci a emivita breve (2-3 ore) e senza metaboliti attivi sono il triazolam e lo zolpidem; altri farmaci a emivita relativamente breve, come il flurazepam, hanno molti metaboliti attivi, che ne prolungano l'effetto fino a 40-250 ore. La breve emivita del farmaco riduce la probabilità di una presenza di effetti indesiderati al risveglio. Triazolam e zolpidem,

Disturbi del sonno

TABELLA 1.
Affinità (K_i, nM) per recettori $GABA_A$ ricombinanti.

Farmaci	$\alpha1\beta2\gamma2$	$\alpha2\beta1\gamma2$	$\alpha3\beta1\gamma2$	$\alpha5\beta3\gamma2$	$\alpha6\beta2\gamma2$
Triazolam	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	> 10.000
Zolpidem	13,6 ± 0,8	131 ± 54	270 ± 62	> 20.000	> 20.000
Lorazepam	2,8 ± 0,8	3,2 ± 0,5	2,5 ± 0,6	9,9 ± 8,8	> 20.000

simili dal punto di vista farmacocinetico, hanno notevoli differenze dal punto di vista farmacodinamico: lo zolpidem ha un'affinità per i recettori GABA $\alpha1$ (la cui stimolazione selettiva induce un effetto sedativo) maggiore rispetto a quella per i recettori $\alpha2$ e $\alpha3$ (la cui stimolazione induce l'effetto ipnotico) e praticamente assente per i recettori $\alpha5$ (che determinano gli effetti mnesici) (Tab. I); al contrario, il triazolam non presenta selettività per nessun sottotipo recettoriale, possedendo un'affinità elevata per tutte le sottopopolazioni recettoriali (Fig. 4). Non vi sono differenze in termini di dipendenza fra queste due molecole, perché ambedue possono indurre dipendenza e tolleranza in soggetti particolarmente sensibili. L'uso di questi farmaci che inducono l'attivazione dei recettori GABA nel trattamento dell'insonnia dovrebbe essere limitato ad alcune settimane: se l'insonnia continua dopo quel periodo, vuol dire che le benzodiazepine non rappresentano il farmaco giusto; per l'insonnia di lunga durata è più corretto utilizzare altri farmaci, come gli antidepressivi, eventualmente associando le benzodiazepine per ridurre i possibili effetti eccitatori iniziali (1-2 settimane). Se tuttavia il paziente assume una benzodiazepina da anni, questa non va sospesa, perché alla sua interruzione il recettore non è in grado di ripristinare la sua funzione normale, in quanto l'effetto di stimolazione del recettore da parte del farmaco induce un segnale sul genoma, di tipo epigenetico, sostanzialmente irreversibile.

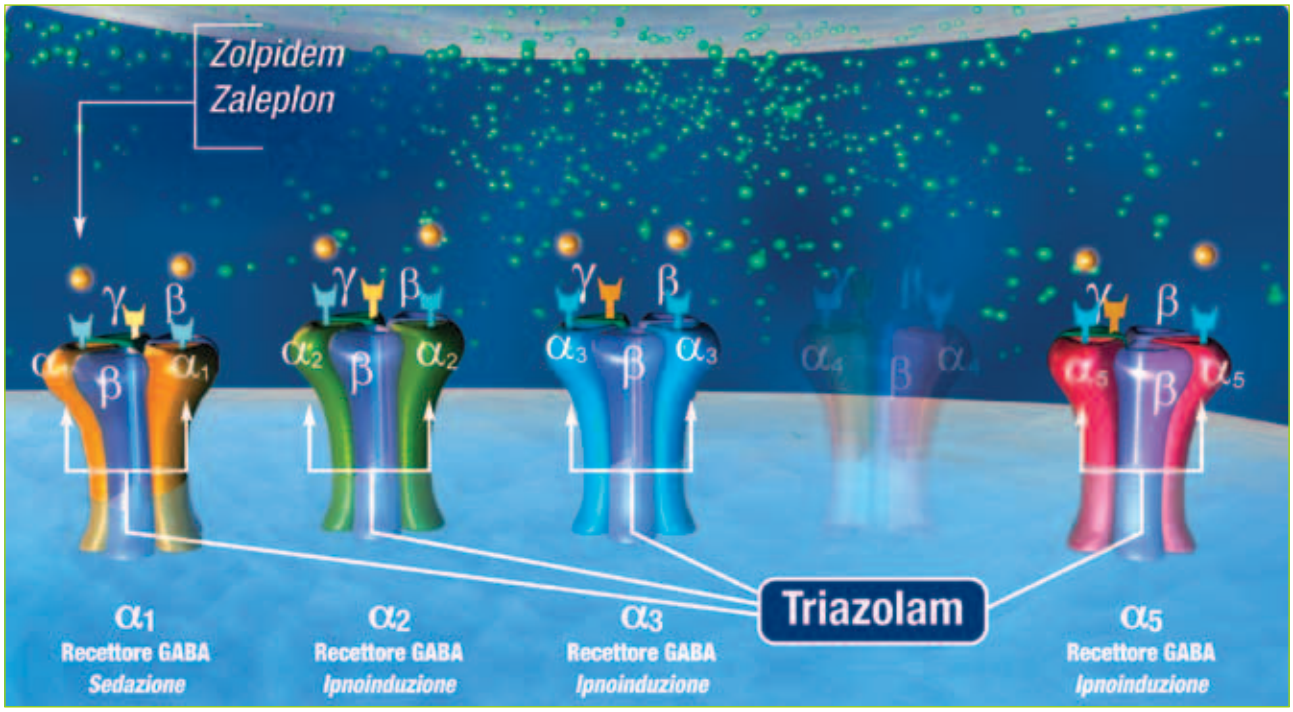



FIGURA 4.
Triazolam: meccanismo d'azione.