

Il sonno e i suoi disturbi. Una revisione degli aspetti fisiologici, clinici e di trattamento



Modulo 1

Federico Durbano

Direttore UOC Psichiatria 34,
ASST Melegnano e della Martesana, Milano

Inizia il modulo



L'importanza evoluzionistica e biologica del sonno

- ...l'innocente sonno, il Sonno che ricomponne le trame ingarbugliate dell'affanno, la morte di ogni giorno di vita, il bagno della dolorosa fatica, il balsamo delle menti dolenti, la seconda portata della grande natura, primo nutrimento nel banchetto della vita...

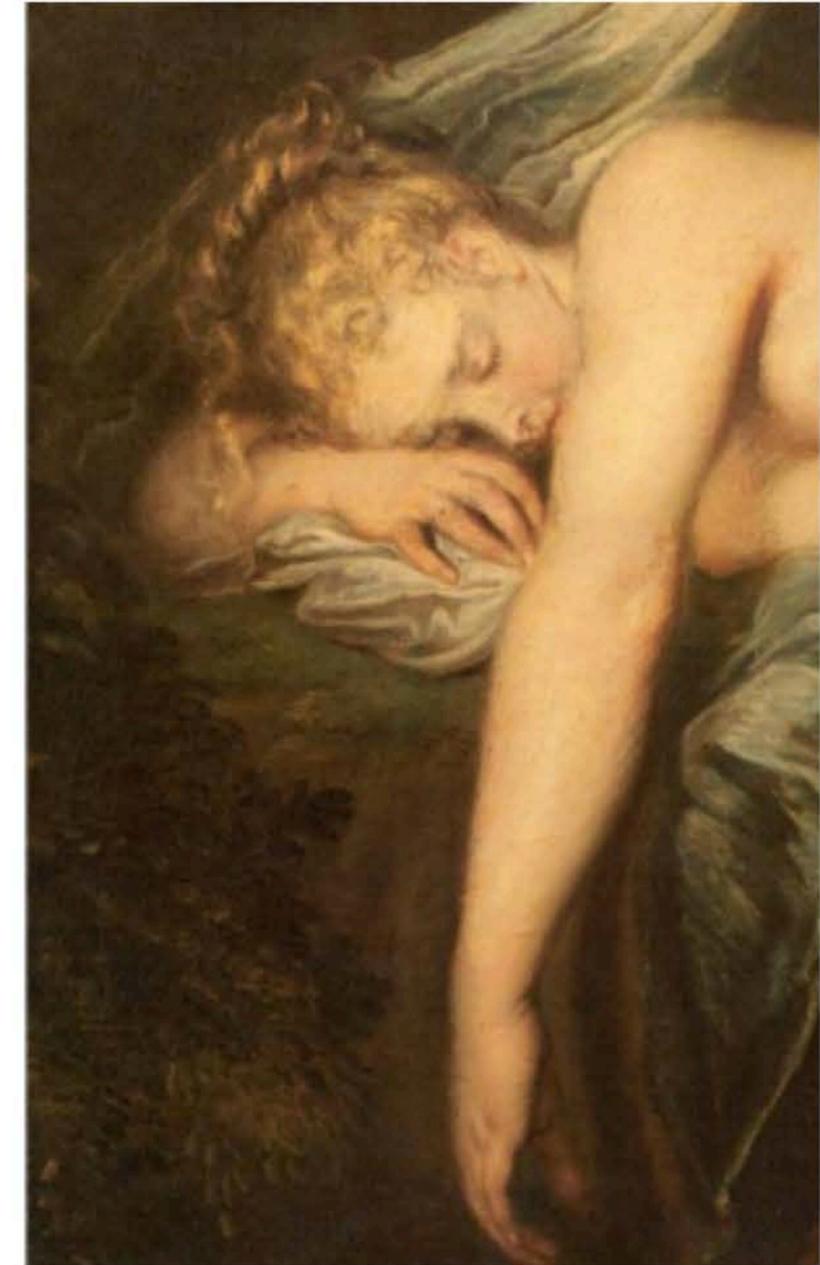
Shakespeare, Macbeth, atto II

- Se il sonno non serve ad una funzione assolutamente vitale, allora si tratta del più grande errore che l'evoluzione abbia mai fatto

Rechtschaffen, 1968

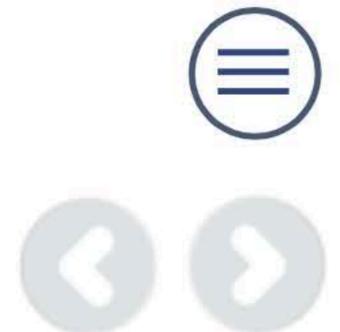
- Il sonno è il prezzo che il cervello deve pagare per essere al risveglio in grado di imparare nuove cose e affrontare un ambiente che cambia continuamente

Cirelli e Tononi, 2017



Considerazioni generali

- Il sonno è un bisogno universale di tutte le forme di vita superiore (compreso l'Uomo)
- Gli esseri umani spendono un terzo della loro vita dormendo
- La deprivazione di sonno induce gravi conseguenze fisiologiche



Differenze degli stati comportamentali

Stato comportamentale	Risposta ridotta a stimoli lievi	Reversibilità rapida a stimoli forti	Regolazione omeostatica
Sonno	+	+	+
Veglia	-	+	-
Torpore/Ibernazione	+	-	-
Immobilità tonica	-	-	-
Stupor/Coma	+	-	-
Anestesia generale	+	-	-



Le funzioni del sonno

Come vedremo nel corso della esposizione, il ciclo del sonno è esposto a numerosi fattori interni ed esterni che lo influenzano

A loro volta, i fattori interni vengono influenzati in un ciclo riverberante dal ciclo sonno-veglia

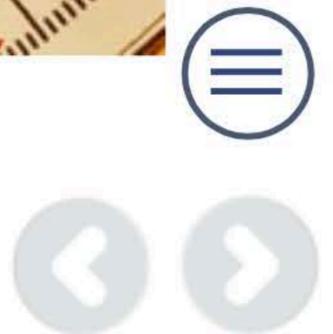


Aspetti sociali del sonno

- Rispetto alla struttura del sonno (durata e caratteristiche fisiologiche) la società moderna industriale e post-industriale ha avuto un ruolo enorme nel desincronizzare i cicli biologici. Questo ha determinato l'insorgere di veri e propri disturbi da desincronizzazione, che verranno più approfonditamente affrontati al termine di questa sezione.
 - Riduzione del tempo del sonno
 - Turnistica del lavoro industriale
 - Stili di vita

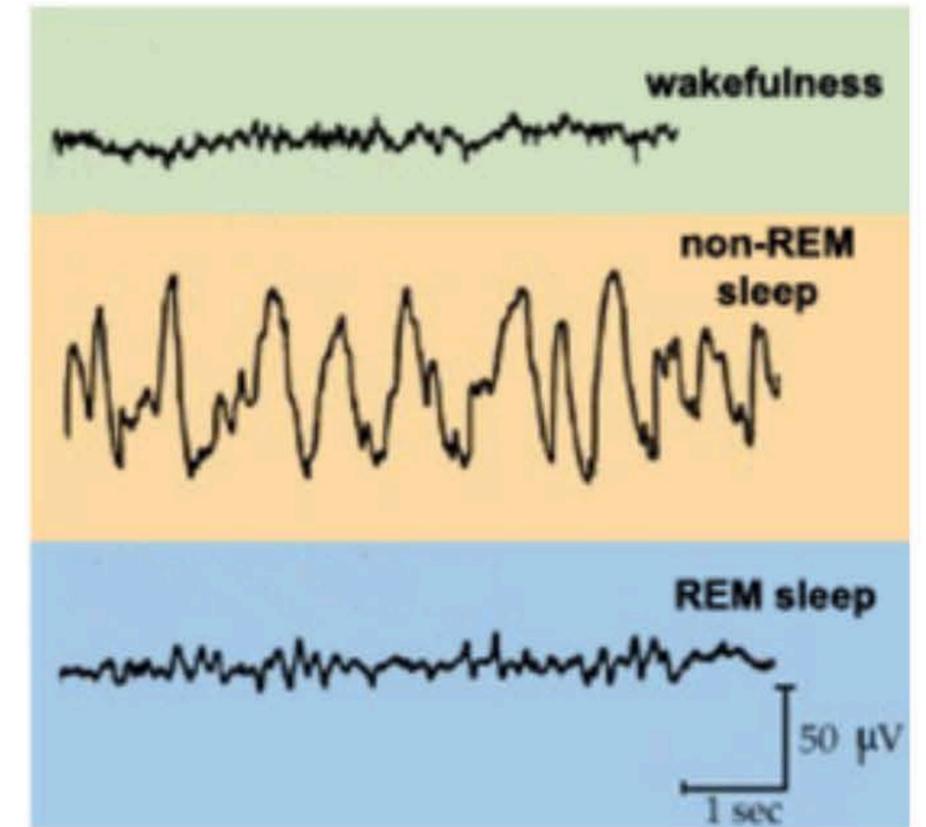


National Sleep Foundation 2006



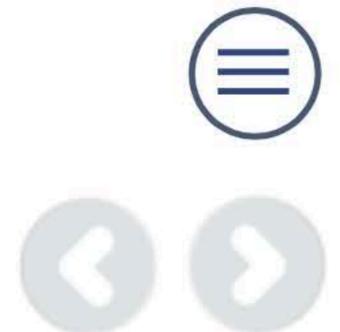
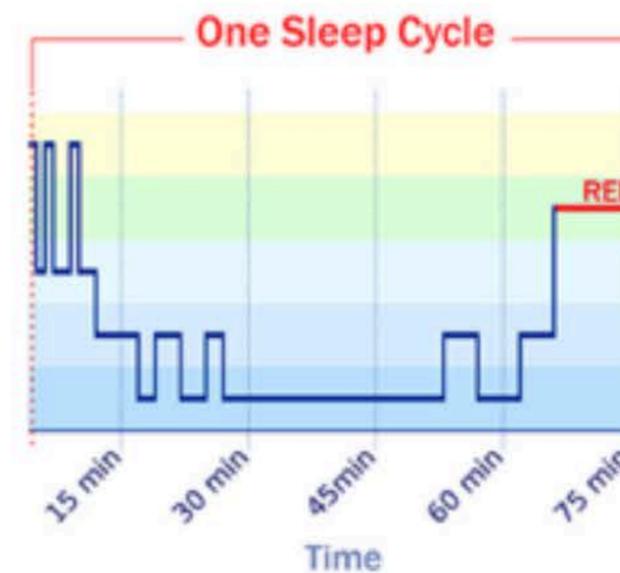
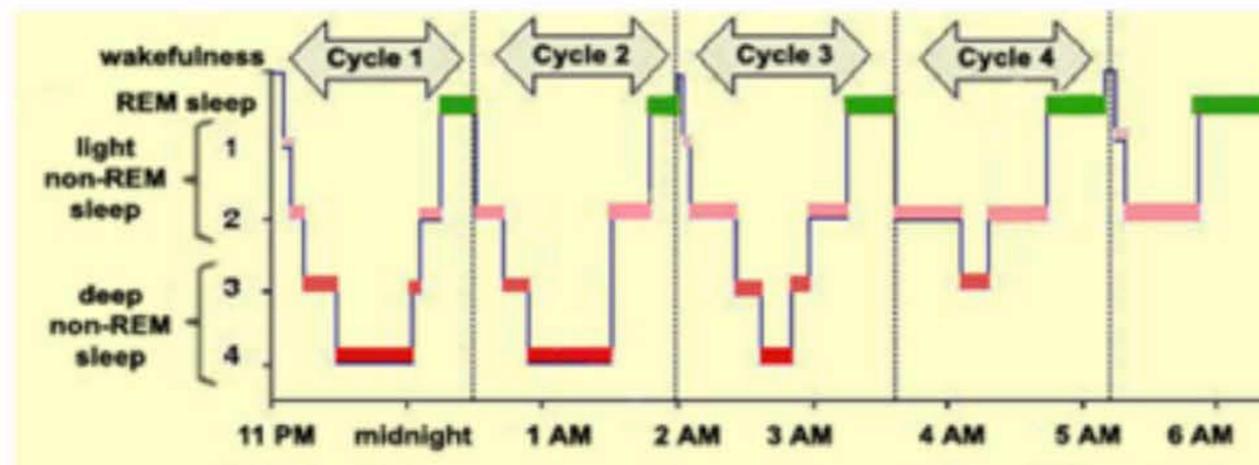
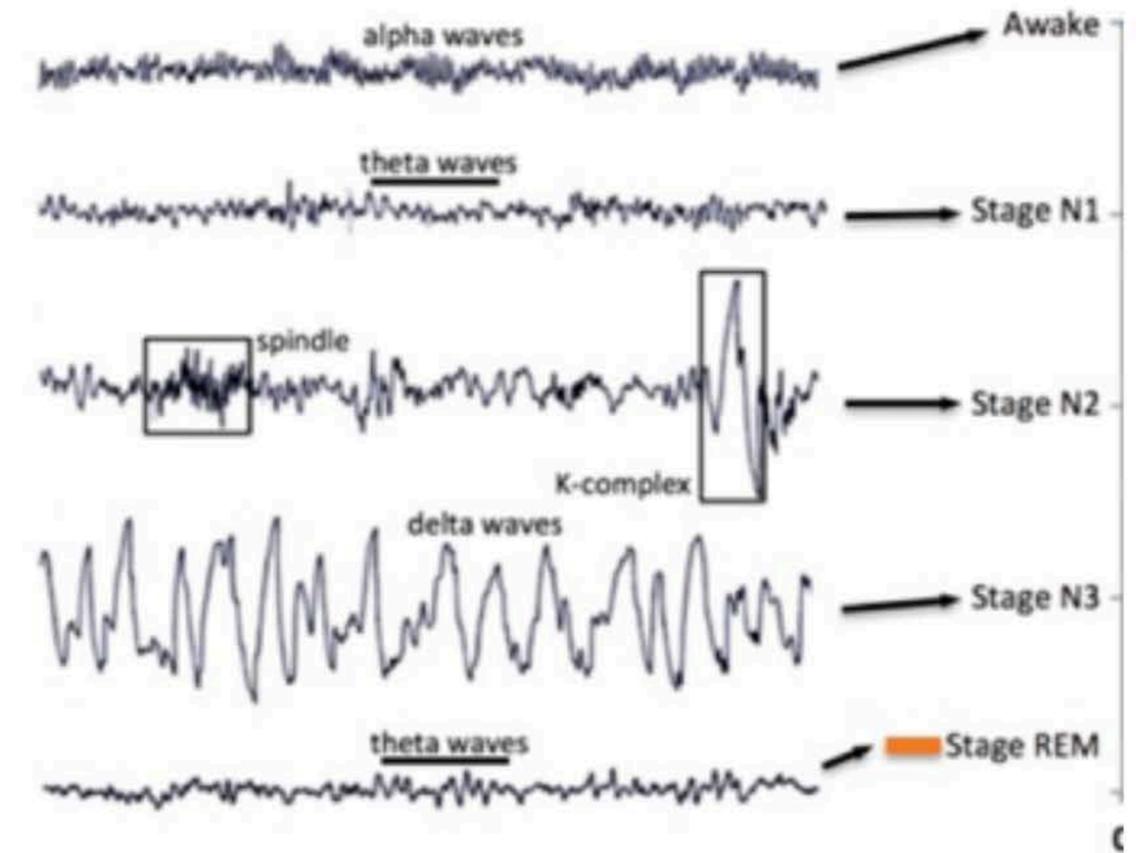
Aspetti sociali del sonno

- ◆ Per secoli, il sonno ed i sogni sono stati argomento di immenso interesse; nonostante ciò, lo studio scientifico del sonno ha avuto radici molto recenti
 - Basti pensare alle tecniche di “incubazione” della medicina ippocratica o allo sviluppo della interpretazione dei sogni...
- ◆ 1937: utilizzo per la prima volta dell'EEG per registrare l'attività elettrica cerebrale durante le prime fasi del sonno *Loomis et al., 1937*
- ◆ Lo studio è stato seminale per il futuro sviluppo degli studi sul sonno
- ◆ 1953: scoperta della fase dei movimenti rapidi oculari (REM) e della sua correlazione con l'attività onirica *Aserinsky and Kleitman, 1953*
- ◆ 1957: definizione delle fasi e degli stadi del sonno *Dement and Kleitman, 1957*
- ◆ Da allora si è assistito ad un incremento esponenziale di studi che correlano diversi campi della fisiologia con il sonno (neurologia, pneumologia, psichiatria, otorinolaringoiatria, anatomia, fisiologia), evidenziando come il sonno sia un processo biologico basilare che influenza il funzionamento di numerosi sistemi funzionali
Shepard et al., 2005



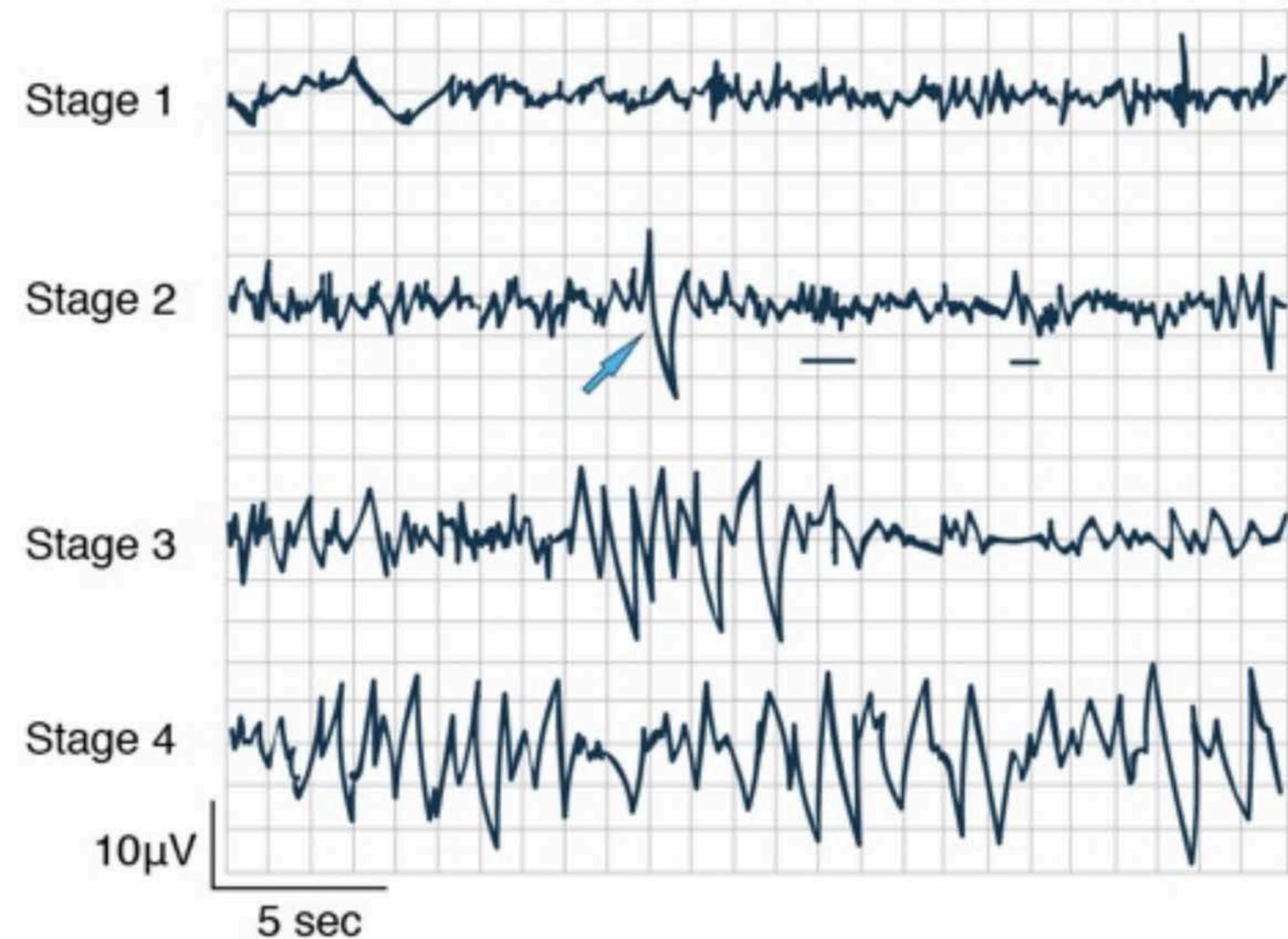
Aspetti sociali del sonno

- ◆ L'architettura del sonno rappresenta l'organizzazione strutturale di base del sonno normale
- ◆ Il sonno si divide in due componenti principali: sonno NREM (non-rapid eye-movement) e sonno REM (rapid eye-movement)
- ◆ Il sonno NREM si divide nelle fasi 1 (ora chiamata N1), 2 (N2), 3 e 4 (N3), che rappresentano un continuum relativo di profondità
- ◆ Ogni fase presenta caratteristiche specifiche: onde cerebrali, movimenti oculari, tono muscolare
 - Tali caratteristiche vengono registrate con specifici strumenti (polisonnografia)
- ◆ Nel corso di un periodo di sonno le fasi NREM e REM si alternano ciclicamente
- ◆ Il motivo di tale alternanza non è ancora compreso, ma la sua alterazione determina significativi disturbi del sonno

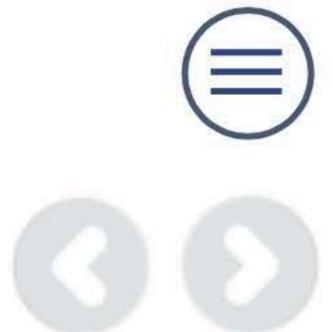


Aspetti sociali del sonno

- ◆ Come abbiamo visto le diverse fasi del sonno NREM si associano a una specifica attività elettrica cerebrale
- ◆ A lato le caratteristiche EEGrafiche delle diverse fasi del sonno NREM
- ◆ In un tracciato del sonno vengono registrati anche i movimenti oculari e il tono muscolare (polisonnografia)

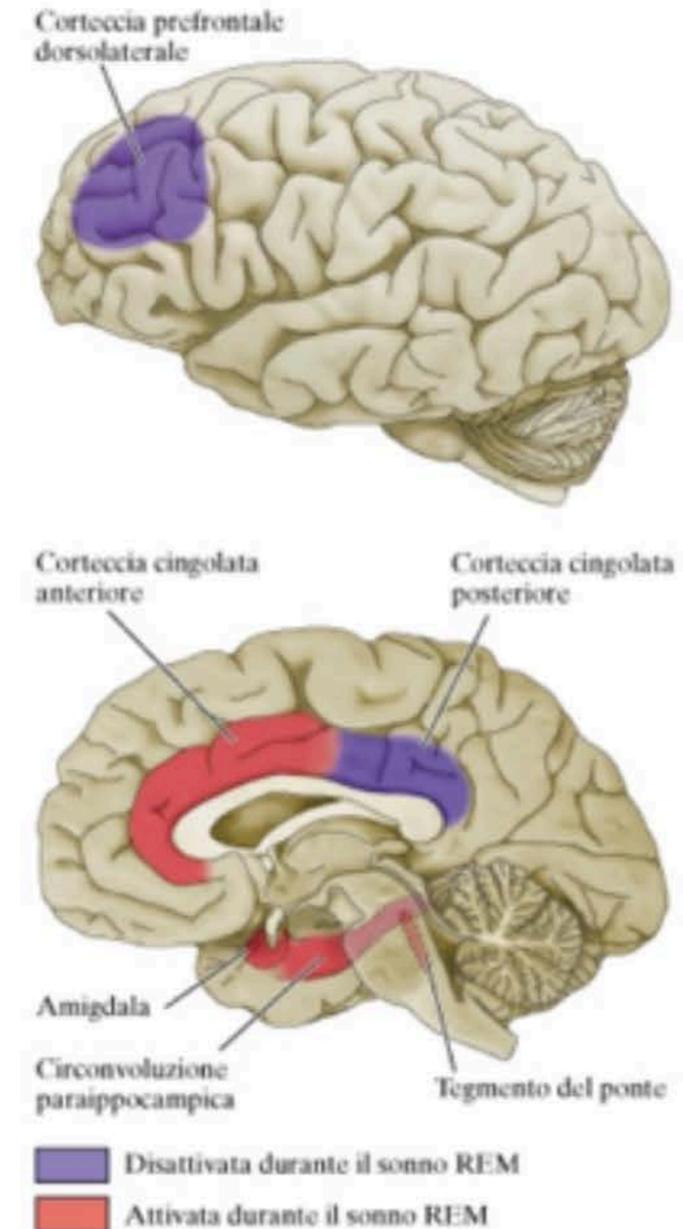


Nella fase 2, la freccia indica un complesso K e le sottolineature due fusi del sonno (sleep spindles)



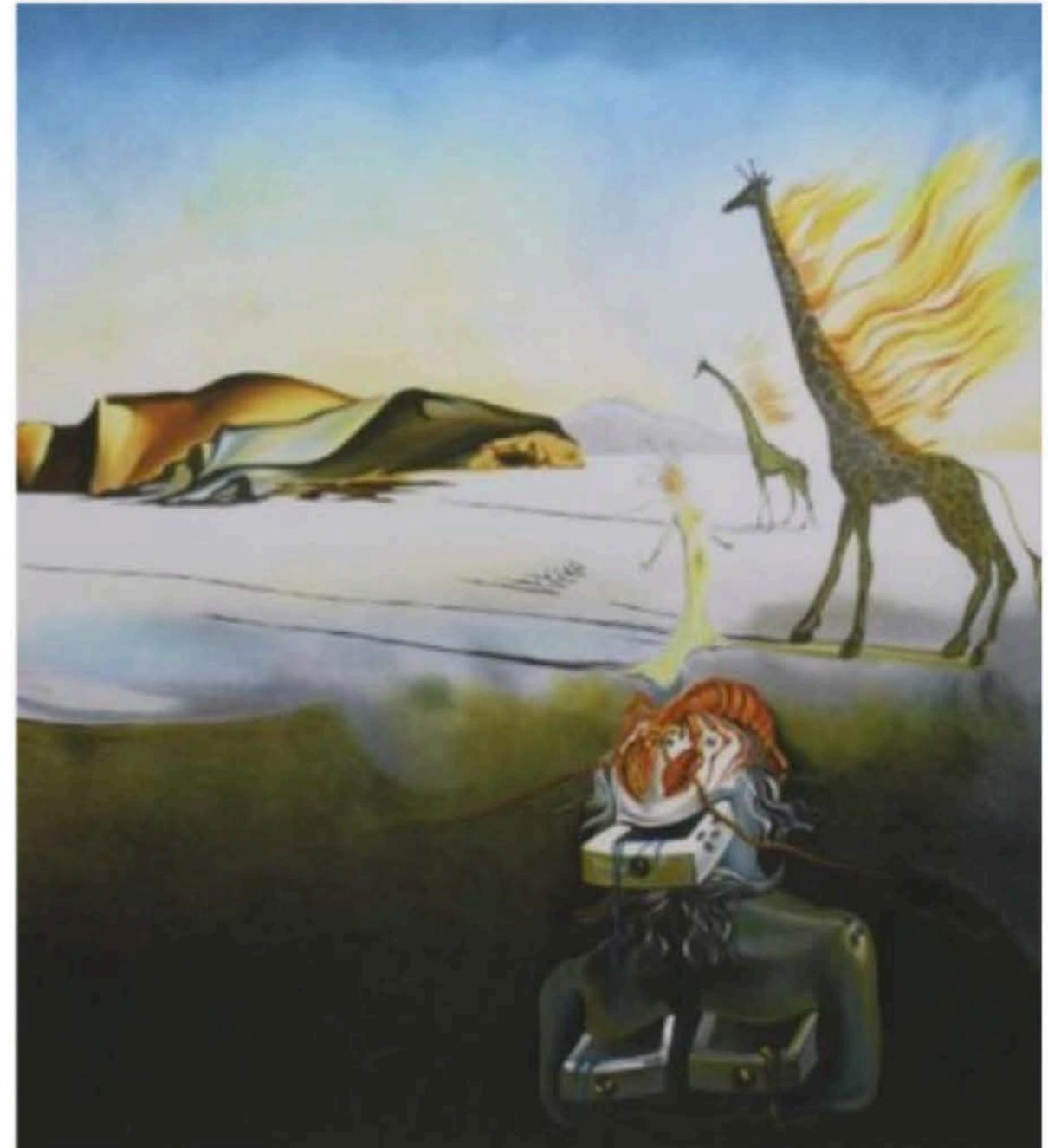
Aspetti sociali del sonno

- ❖ Il sonno REM è caratterizzato dalla presenza di attività cerebrale desincronizzata (basso voltaggio, frequenza mista), atonia muscolare, salve di intensa attività oculomotoria. Sono anche presenti onde a dente di sega, attività theta (3-7 Hz) e attività alfa lenta
- ❖ Aree cerebrali differenti mostrano diversi gradi di attivazione / disattivazione
- ❖ Il sonno REM si associa ad attività onirica
 - La perdita del tono muscolare serve a preservare l'organismo dall'agire i sogni
 - Si ipotizza che la fase REM sia importante per il consolidamento delle tracce mnesiche



Il sogno

- ❖ Il sogno è uno stato di alterata coscienza che si manifesta nel sonno
- ❖ Si manifesta con modalità complesse che simulano stati sensoriali
- ❖ Ha una origine intrinseca
- ❖ Assume spesso le caratteristiche di una storia
- ❖ Si manifesta sia nelle fasi REM sia nelle fasi NREM
- ❖ Spesso non viene ricordato
- ❖ Ha precise funzioni neurofisiologiche



Altre caratteristiche delle fasi del sonno

L'oscillazione lenta

- ▀ Caratteristica della fase N3
- ▀ Correlata alla riduzione dell'attività colinergica
- ▀ Bifasica: up-state e down-state
- ▀ Propagazione anteroposteriore

Attività γ

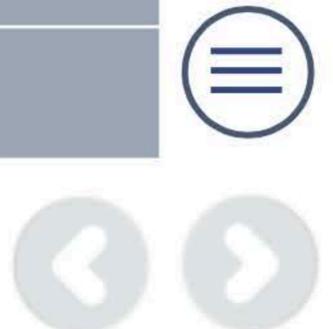
- ▀ È la caratteristica EEGrafica della fase di transizione da veglia a sonno
- ▀ Sincronizzazione delle onde a frequenza > 40 Hz



Modificazioni fisiologiche nelle fasi NREM e REM

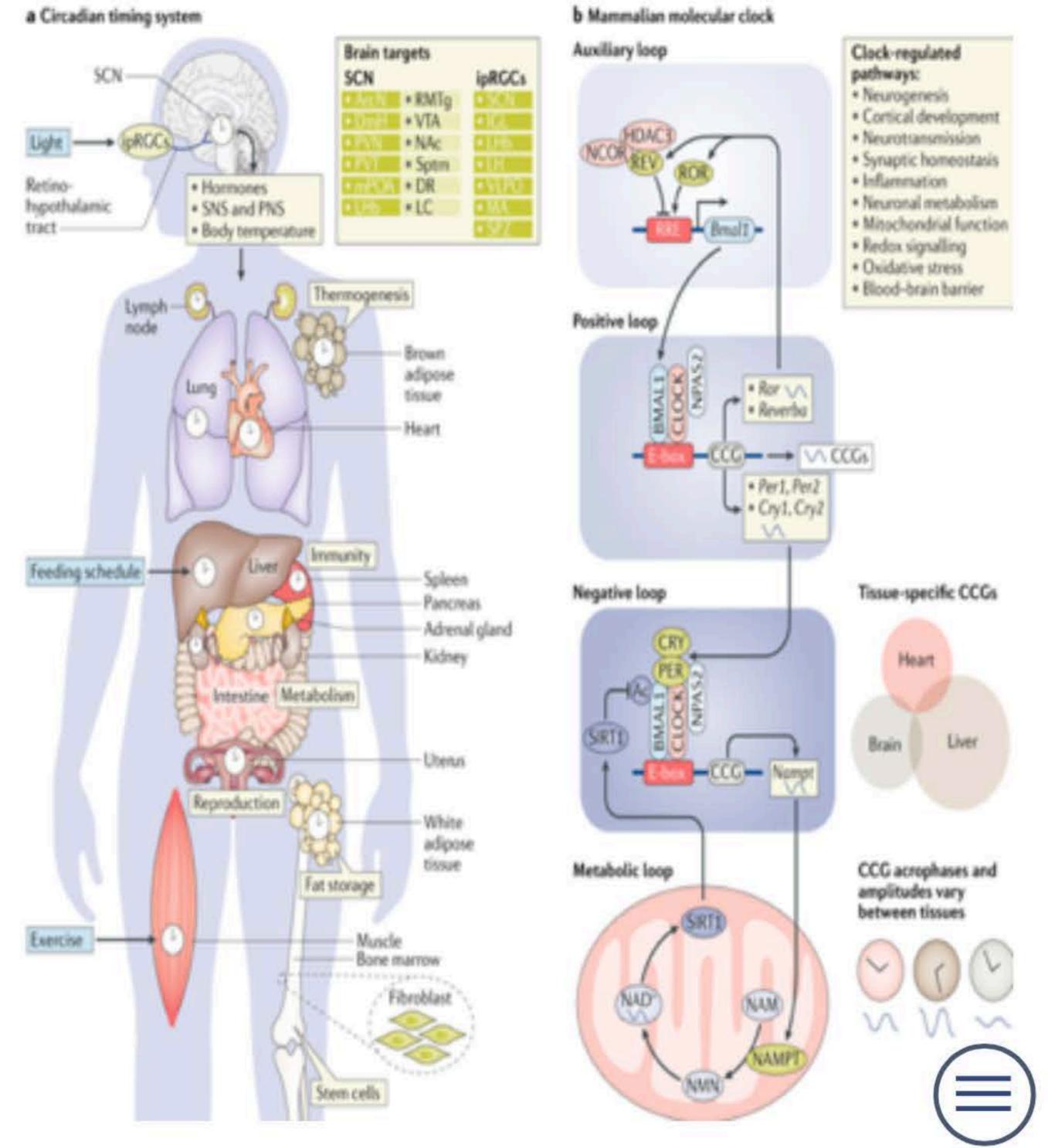
Processo fisiologico	NREM	REM
Attività cerebrale	Si riduce progressivamente	Aumenta in specifiche aree motorie e sensoriali
Frequenza cardiaca	Rallenta progressivamente	Aumenta rispetto a NREM
Pressione arteriosa	Si riduce progressivamente	Aumenta (fino al 30 %) e cambia rispetto a NREM
Attività simpatica	Si riduce progressivamente	Aumenta progressivamente rispetto a veglia
Tono muscolare	Si riduce progressivamente	Assente
Flusso ematico cerebrale	Si riduce progressivamente	Aumenta progressivamente rispetto a NREM
Frequenza respiratoria	Si riduce progressivamente	Aumenta e cambia rispetto a NREM, con brevi sospensioni; tosse abolita
Resistenza aerea	Aumenta progressivamente	Aumenta progressivamente rispetto a veglia
Temperatura corporea	Regolata ad un set point inferiore alla veglia Sudorazione inizia a temperature inferiori	Non regolata, si adatta a quella ambientale; no sudorazione e salivazione
Attivazione sessuale	Non frequente	Aumenta rispetto a NREM

Modif. da National Heart, Lung, and Blood Institute 2003

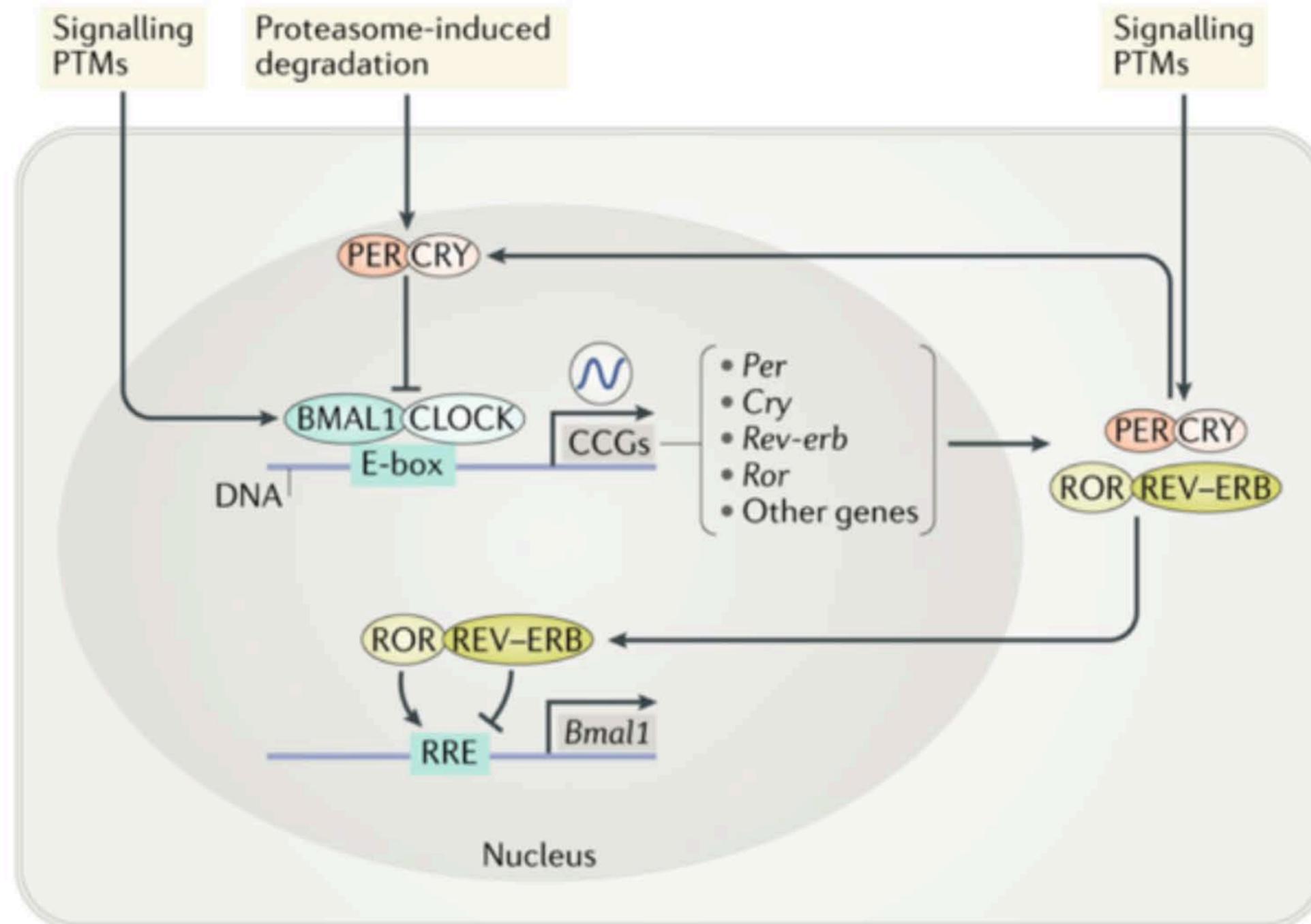


Il sistema dell'orologio circadiano

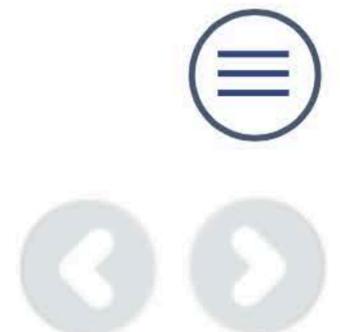
- Il centro del sistema è il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo anteriore
- Le più recenti evidenze della ricerca hanno messo in luce come il sistema ciclico dell'organismo sia controllato e coordinato in sede centrale, con espressione di altri elementi ciclici periferici che hanno un correlato (feedback) a livello di differenti aree cerebrali



L'orologio circadiano dei mammiferi

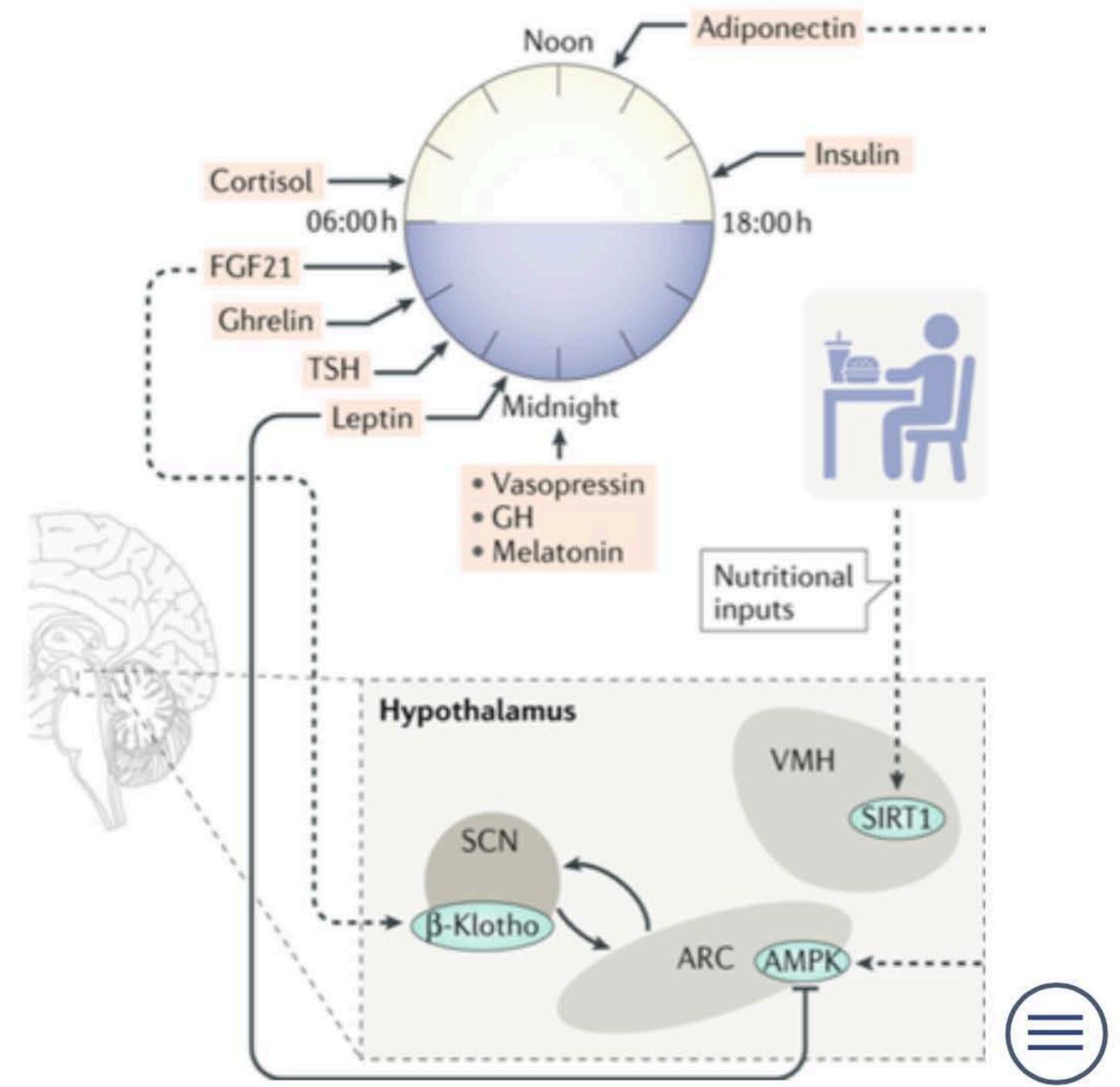


Nat Rev Neurosci 2019, 20:71-82



Il cibo come sincronizzatore dell'orologio circadiano

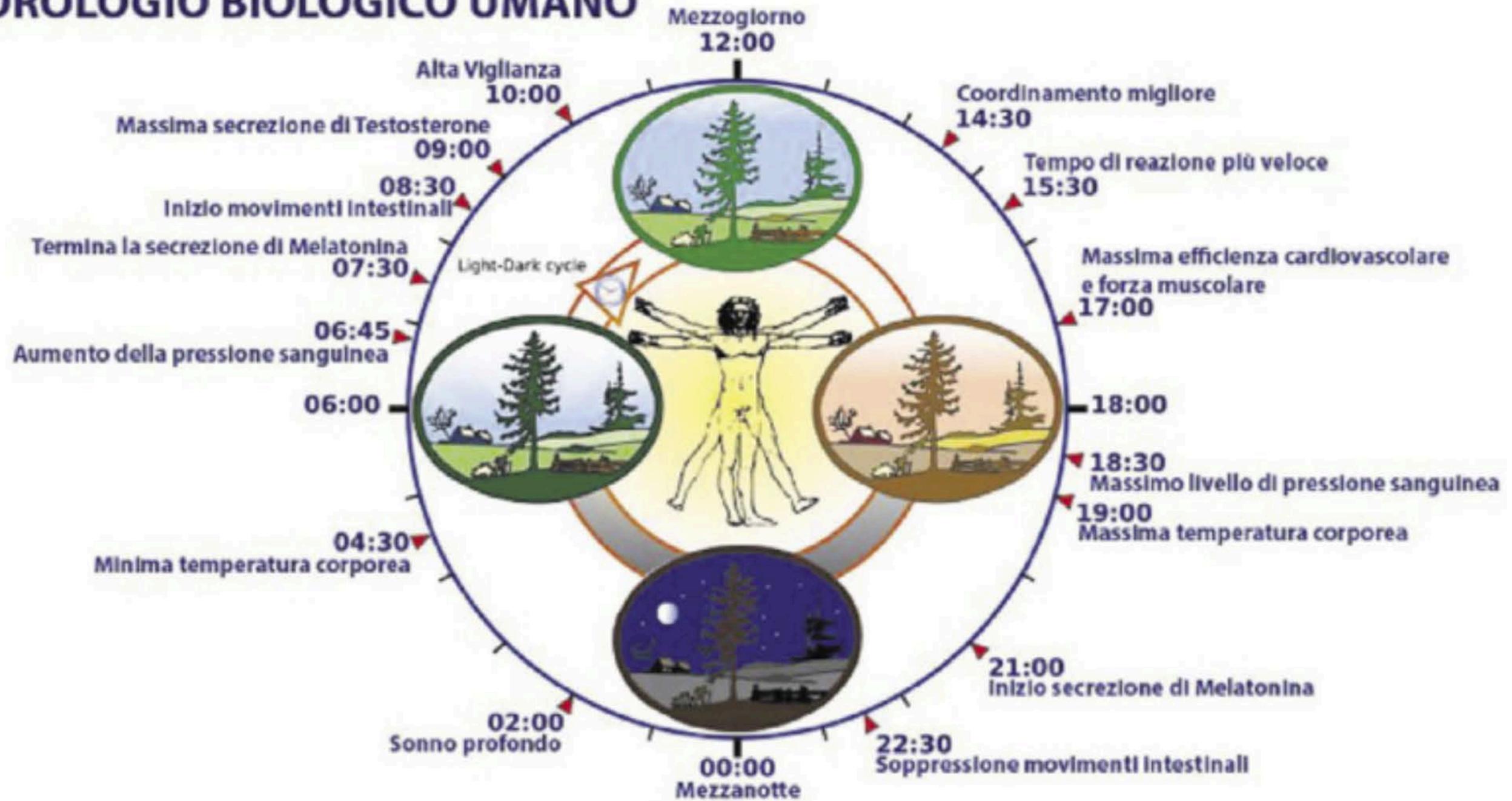
- I segnali endocrini sono mediatori centrali della fisiologia circadiana
- I livelli circolanti di svariati fattori endocrini oscillano nel corso della giornata (cortisolo, insulina, grelina, TSH, vasopressina, GH e melatonina)
- I tessuti periferici coordinano la secrezione dei fattori endocrini



Nat Rev Neurosci 2019, 20:71-82

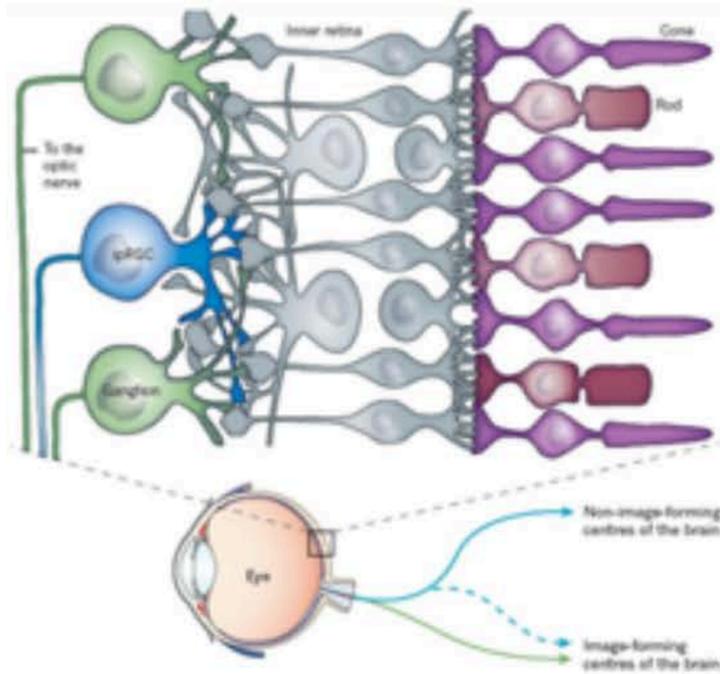


OROLOGIO BIOLOGICO UMANO

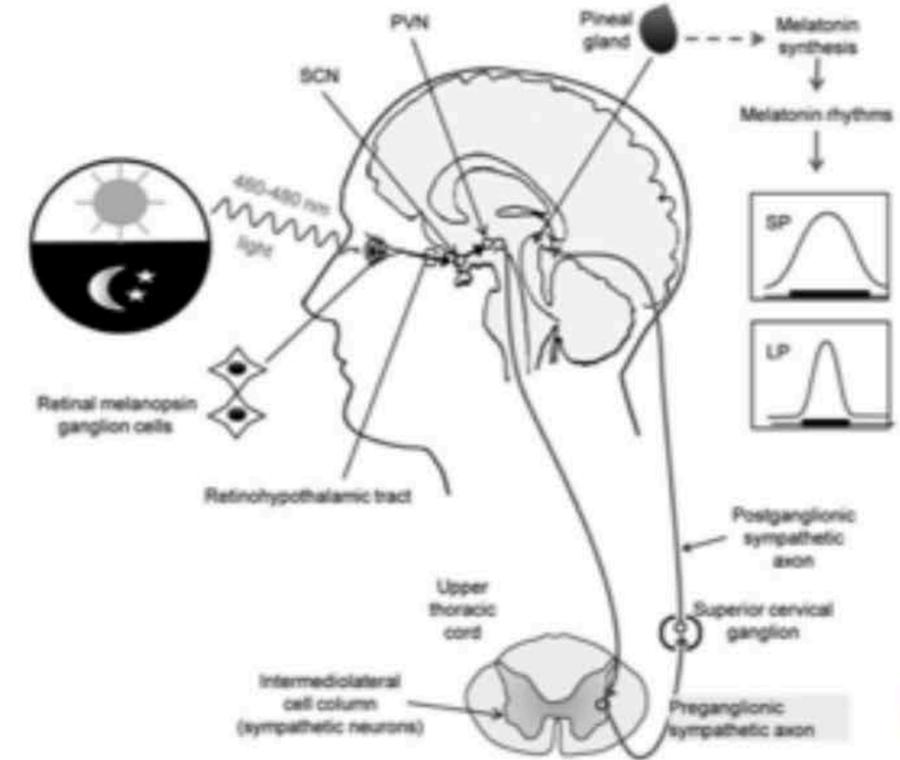


La regolazione del ciclo del sonno

Afferenze retiniche, ormoni, temperatura corporea, fattori genetici

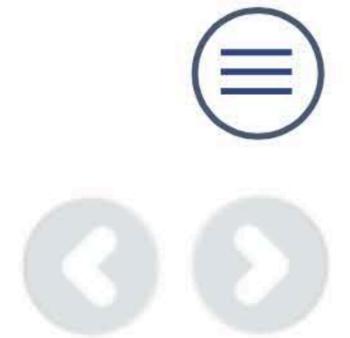
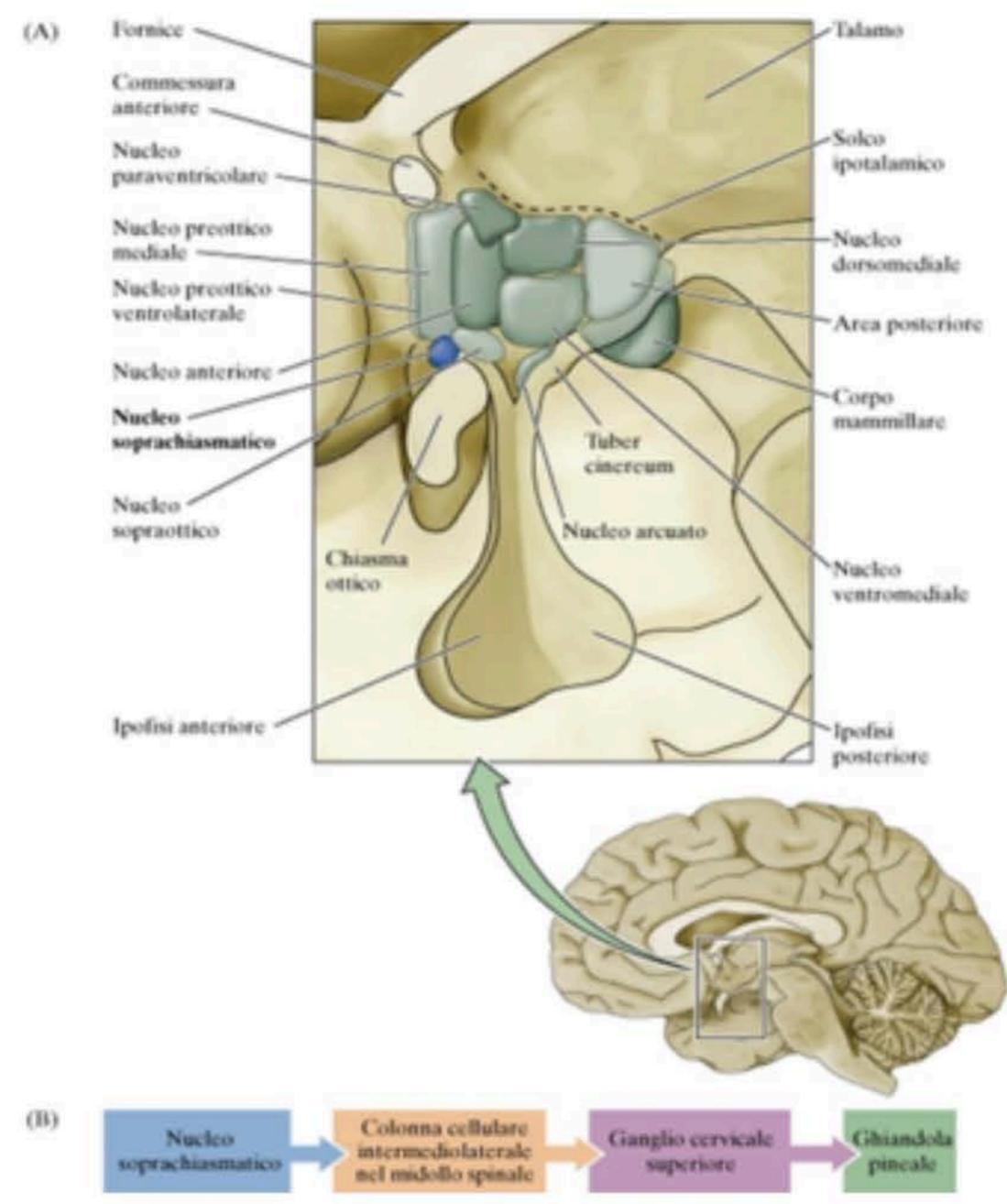
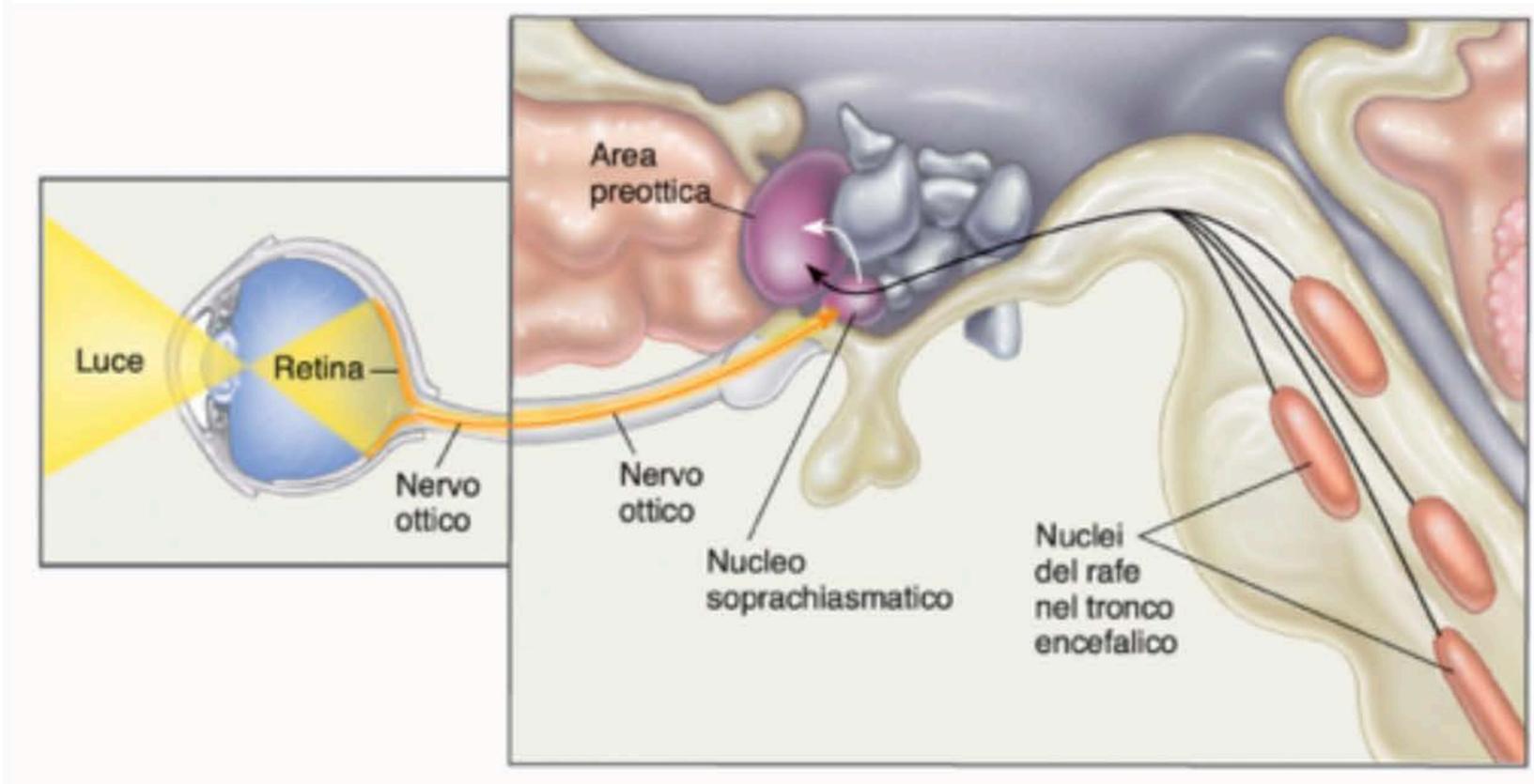


Sostanze prodotte durante la veglia
Afferenze sensoriali
Temperatura ambiente
Fattori psicologici, culturali e ambientali
Fattori genetici



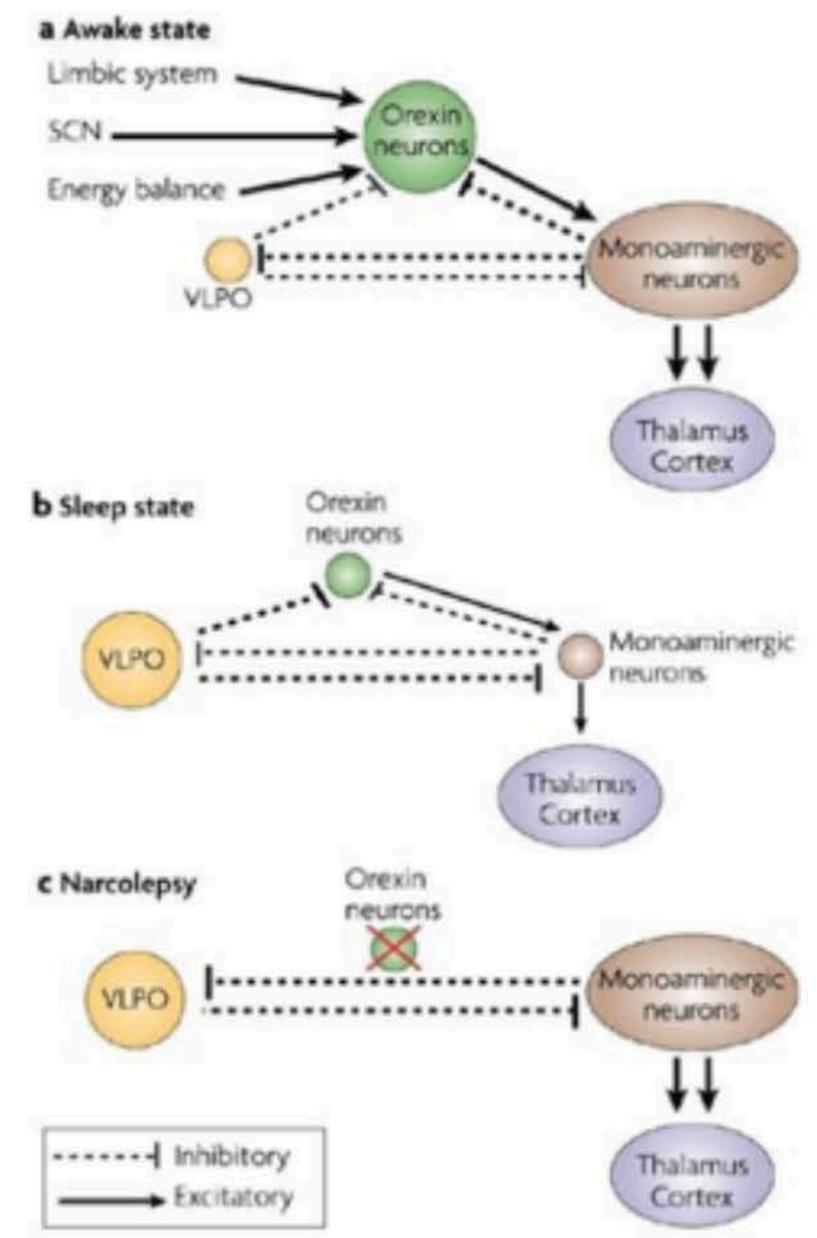
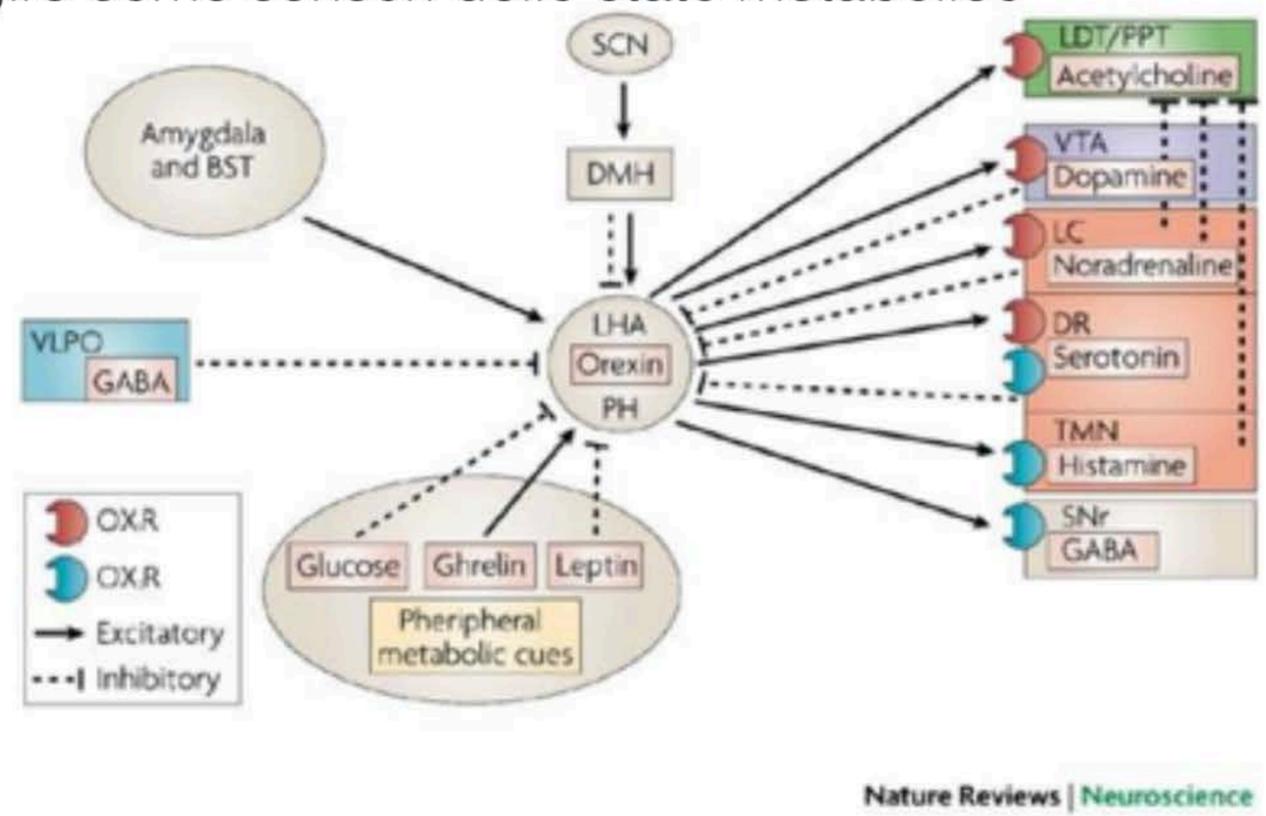
La regolazione del ciclo del sonno

Le cellule retiniche contenenti melanopsina percepiscono le variazioni di luce. Se stimolate proiettano segnali al Nucleo soprachiasmatico del talamo. La rimozione di questo abolisce il ritmo circadiano sonno-veglia. Il nucleo invia proiezioni non dirette alla ipofisi che sintetizza e libera MELATONINA, neuroormone facilitatore del sonno. La melatonina agisce modulando i circuiti del tronco dell'encefalo che controllano il ciclo sonno-veglia.



Il nucleo suprachiasmatico e il ruolo della orexina nei cicli circadiani

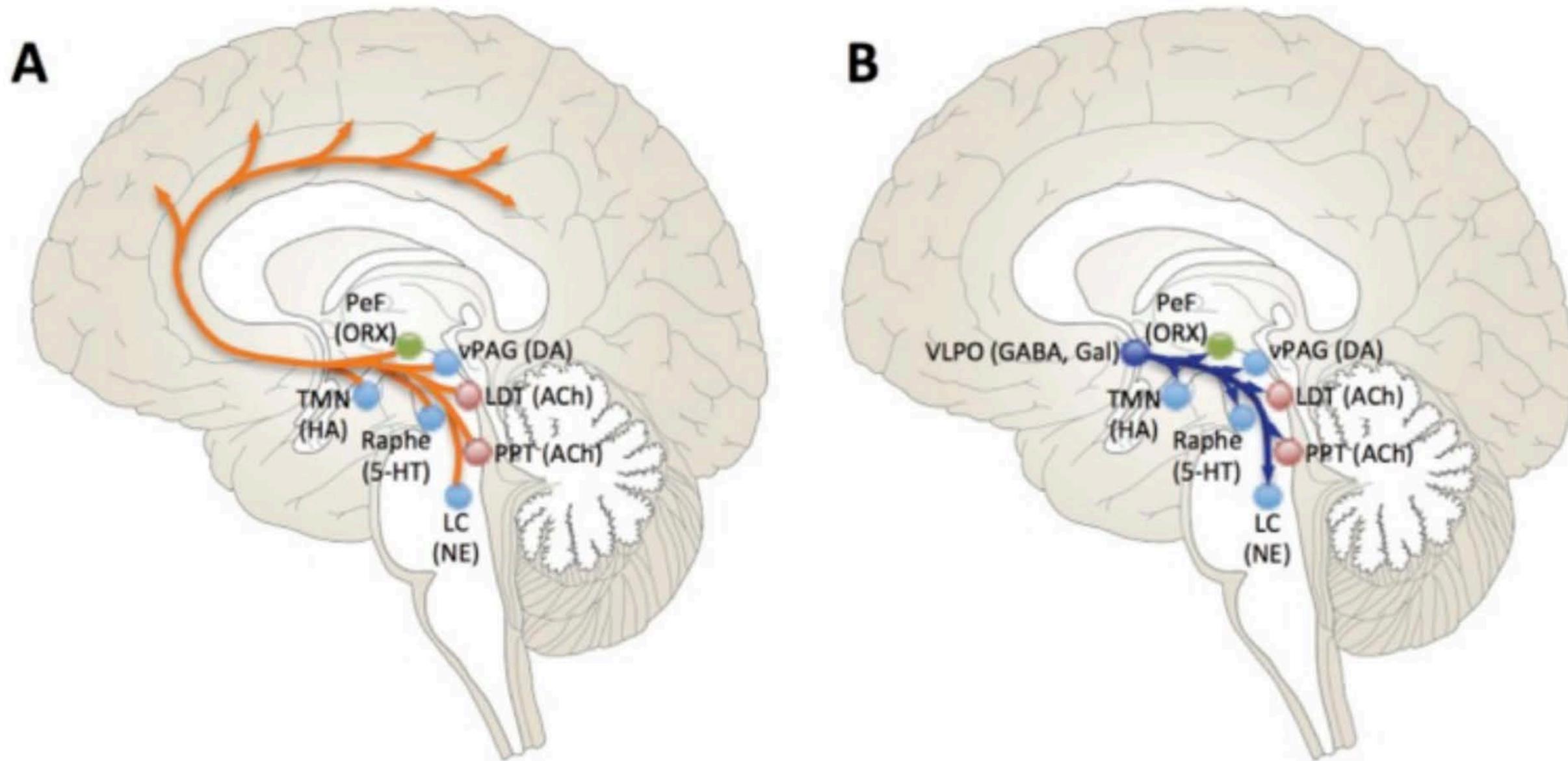
- I neuroni secernenti orexina vengono attivati nella veglia
- I recettori Orexin1 e Orexin2 sono coinvolti nella regolazione del ciclo sonno-veglia, intervenendo sui nuclei del tronco encefalico monoaminergici e colinergici
- I neuroni orexinici sono collegati anche col nucleo arcuato che regola l'appetito e con i neuroni dopaminergici del circuito della ricompensa (nucleo ventrale tegmentale)
- A loro volta ricevono segnali dal sistema limbico, venendo quindi influenzati dagli stati emozionali
- Ricevono anche segnali da fattori metabolici periferici quali leptina e glucosio, potendo quindi agire come sensori dello stato metabolico



Nature Reviews | Neuroscience



Le basi neuroanatomiche



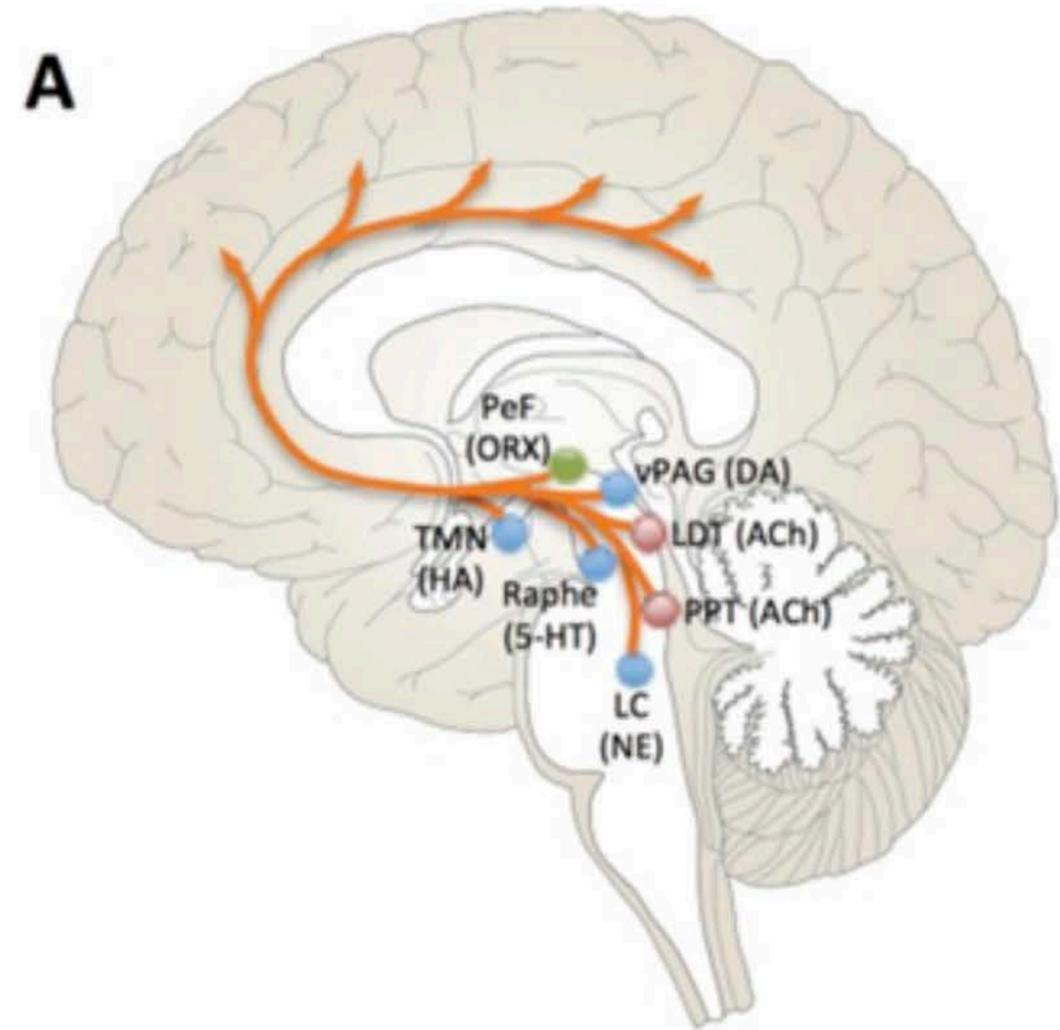
La figura A evidenzia le principali vie di attivazione, che promuovono lo stato di veglia. I nuclei sottocorticali proiettano fasci eccitatori a tutta la corteccia.

La figura B evidenzia invece le vie che, partendo dall'ipotalamo, disattivano le vie eccitatorie favorendo il sonno



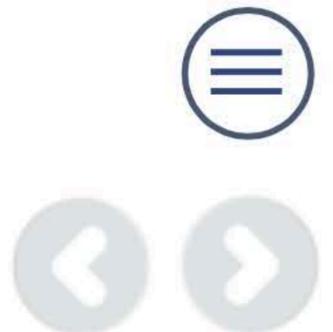
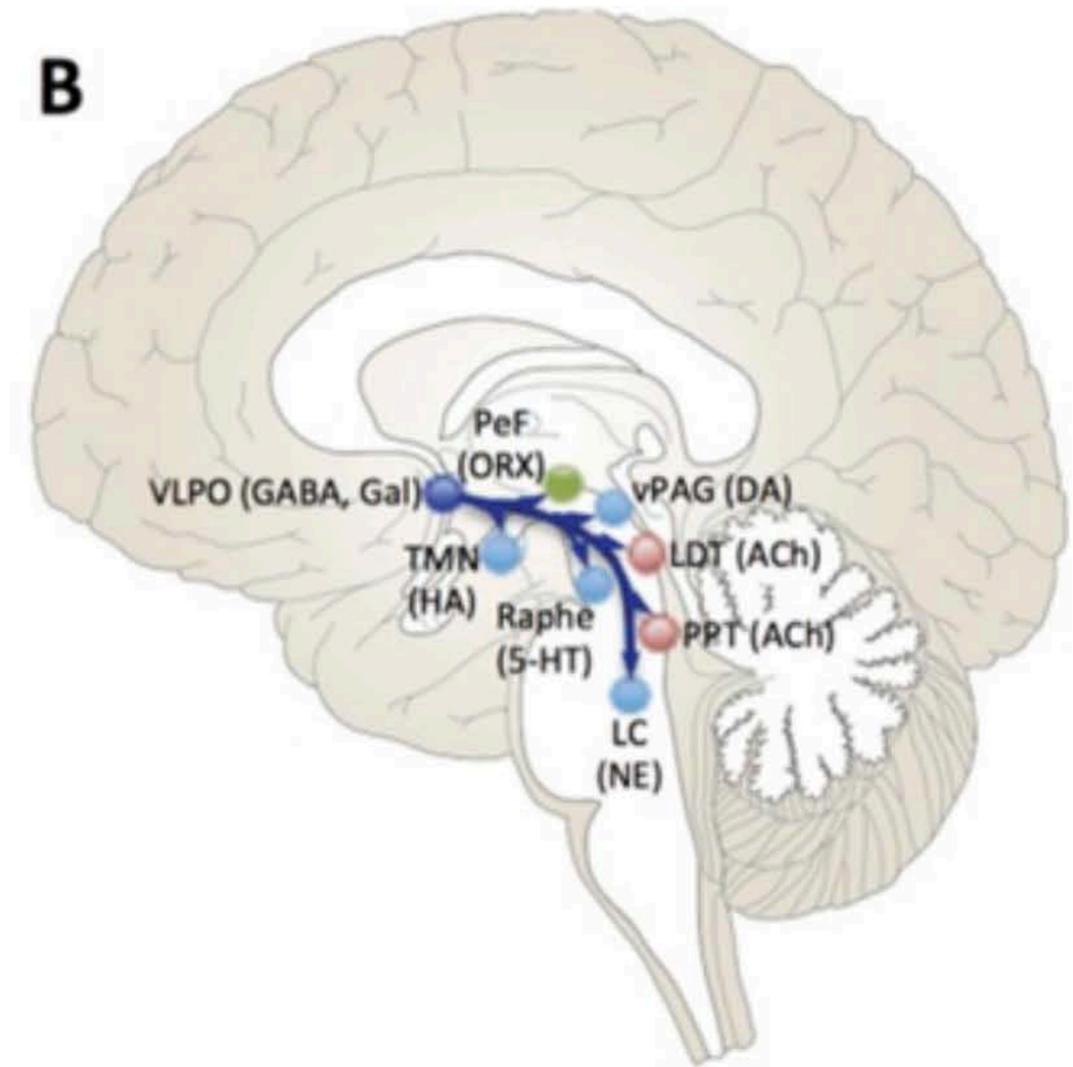
Le basi neuroanatomiche

- Lo stato di veglia è sostenuto da un sistema di attivazione ascendente, che presenta due componenti: una colinergica che proietta sul talamo, ed una monoaminergica (noradrenalina, serotonina, dopamina, istamina) che proietta sull'ipotalamo dove riceve anche segnali da neuroni peptidergici (orexina e melatonina) a loro volta influenzati da afferenze genericamente attivanti di neuroni colinergici e GABAergici
- Il complesso sistema descritto favorisce la trasmissione (ricezione e elaborazione) e l'interpretazione delle informazioni sensoriali

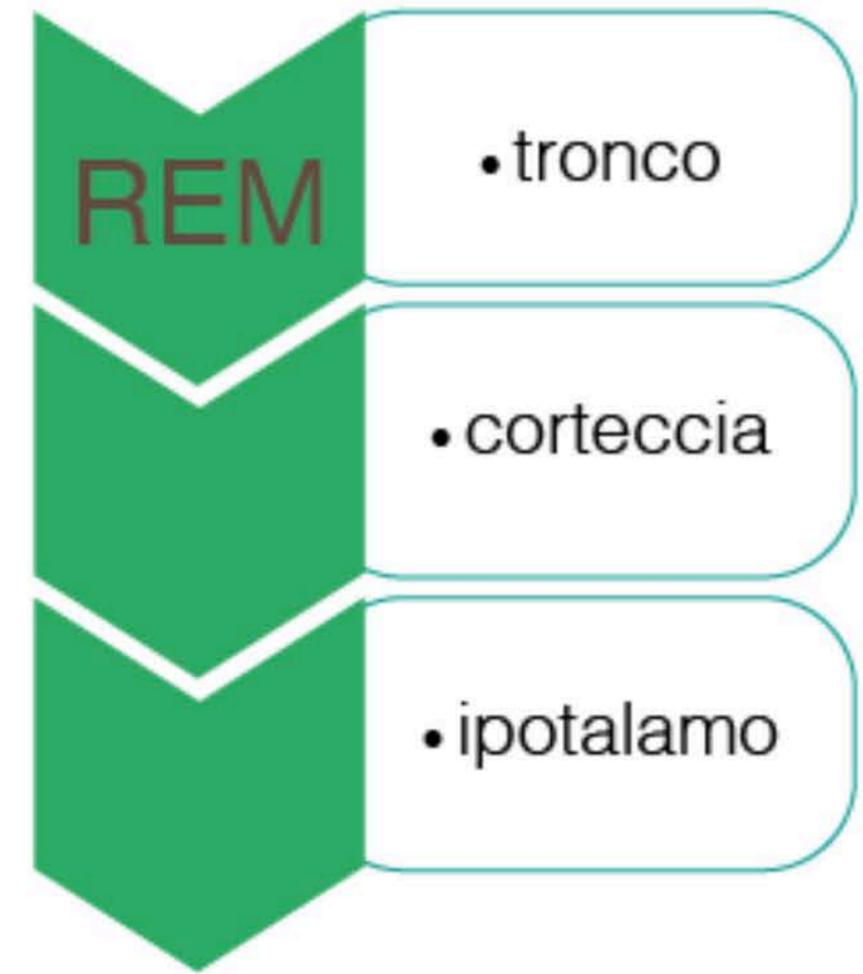
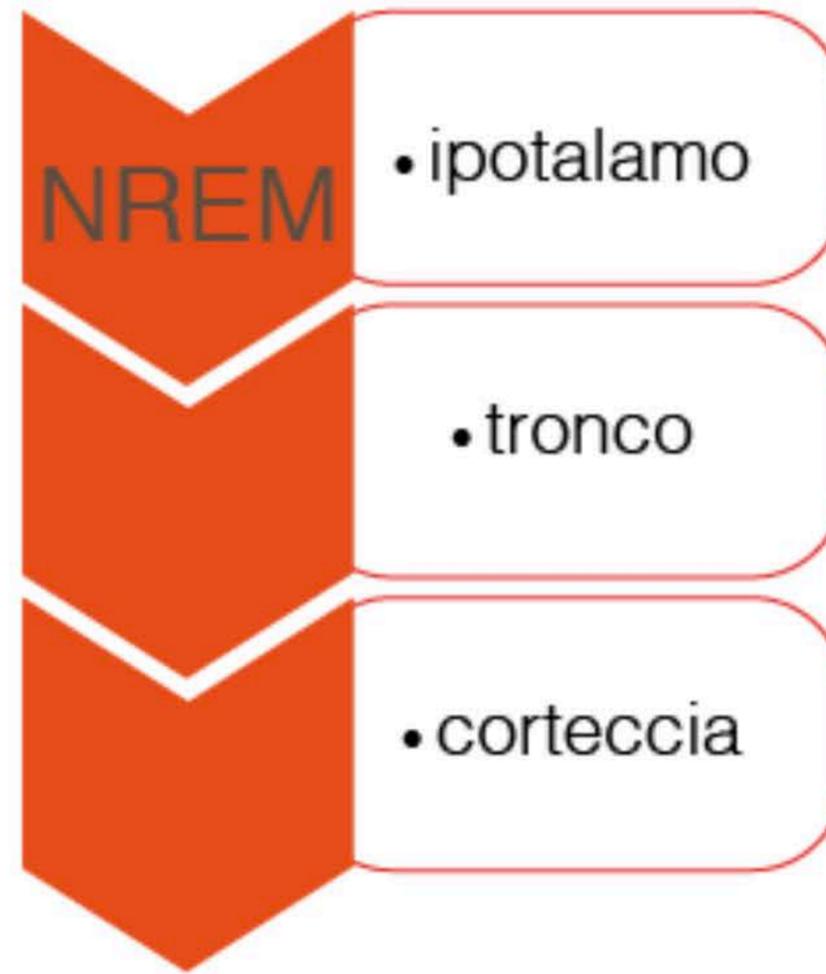


La rete neurale del sonno

- Il processo S (sonno) è regolato da un sistema omeostatico che «spegne» i sistemi della veglia. Il sistema origina da neuroni dell'area preottica dell'ipotalamo ed è influenzato anche da afferenze sullo stato dell'organismo, dall'assetto emotivo e dallo stato cognitivo generale. L'insieme dei segnali permette la sincronizzazione con il ciclo luce-buio ambientale, ma anche di desincronizzarsi qualora necessario
- Il sistema S comprende neuroni che a intermittenza attivano le fasi REM / NREM, inviando segnali al tronco inferiore e al midollo spinale per indurre atonia muscolare e ai sistemi autonomici e corticali (attivazione caotica della fase REM e attività EEG)



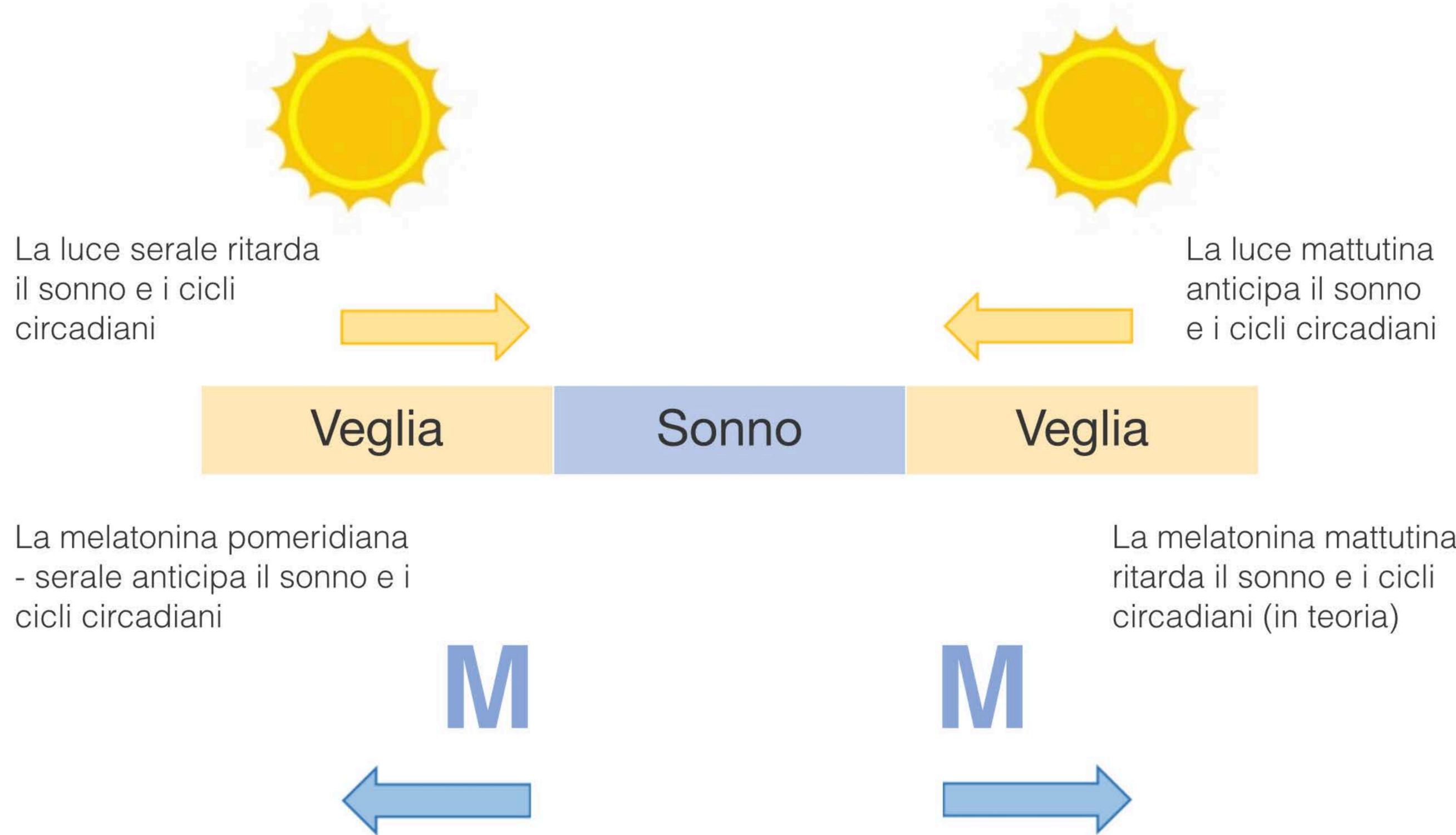
Organizzazione gerarchica delle strutture del sonno



L. Parmeggiani



Luce e melatonina influenze sul sonno



Sonno ed esercizio fisico



L'esercizio fisico
pomeridiano / serale
anticipa il sonno e i cicli
circadiani

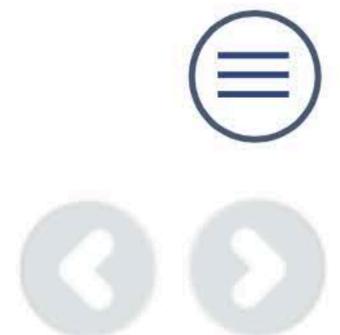
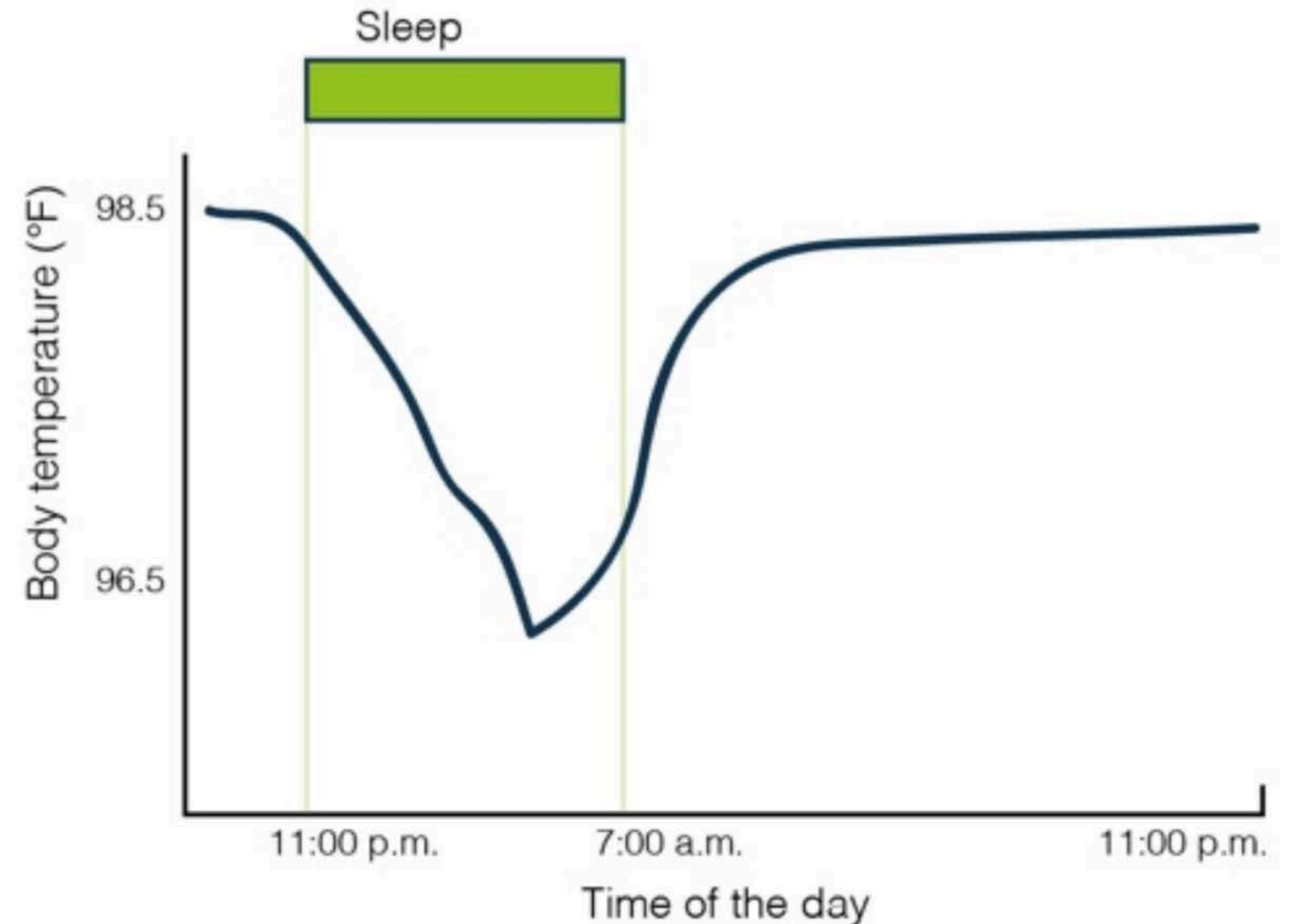


L'esercizio fisico
mattutino ritarda il
sonno e i cicli circadiani



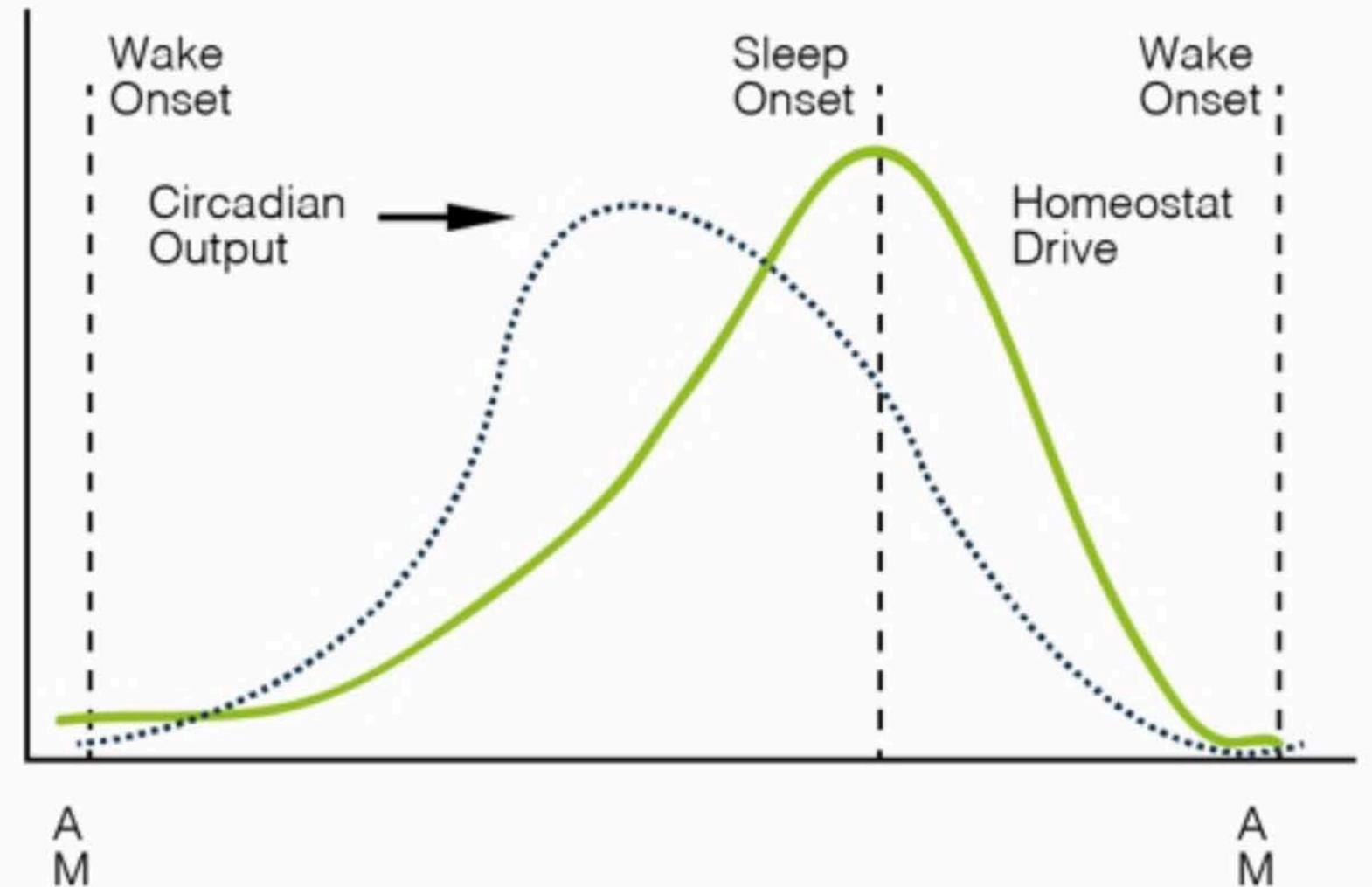
Sonno e termoregolazione

- ❖ La regolazione della temperatura corporea è influenzata dai sistemi circadiani
- ❖ La temperatura corporea è più alta durante il giorno rispetto alla notte
- ❖ Di notte la temperatura corporea si riduce per ridotta produzione di calore e aumento della dispersione di calore, questi meccanismi favoriscono il sonno
- ❖ Qualche ora prima del risveglio la temperatura corporea tende a crescere sia per aumento di produzione del calore sia per l'attivazione dei meccanismi di conservazione del calore, favorendo quindi il risveglio



Ritmi circadiani e schemi del sonno (cronotipo)

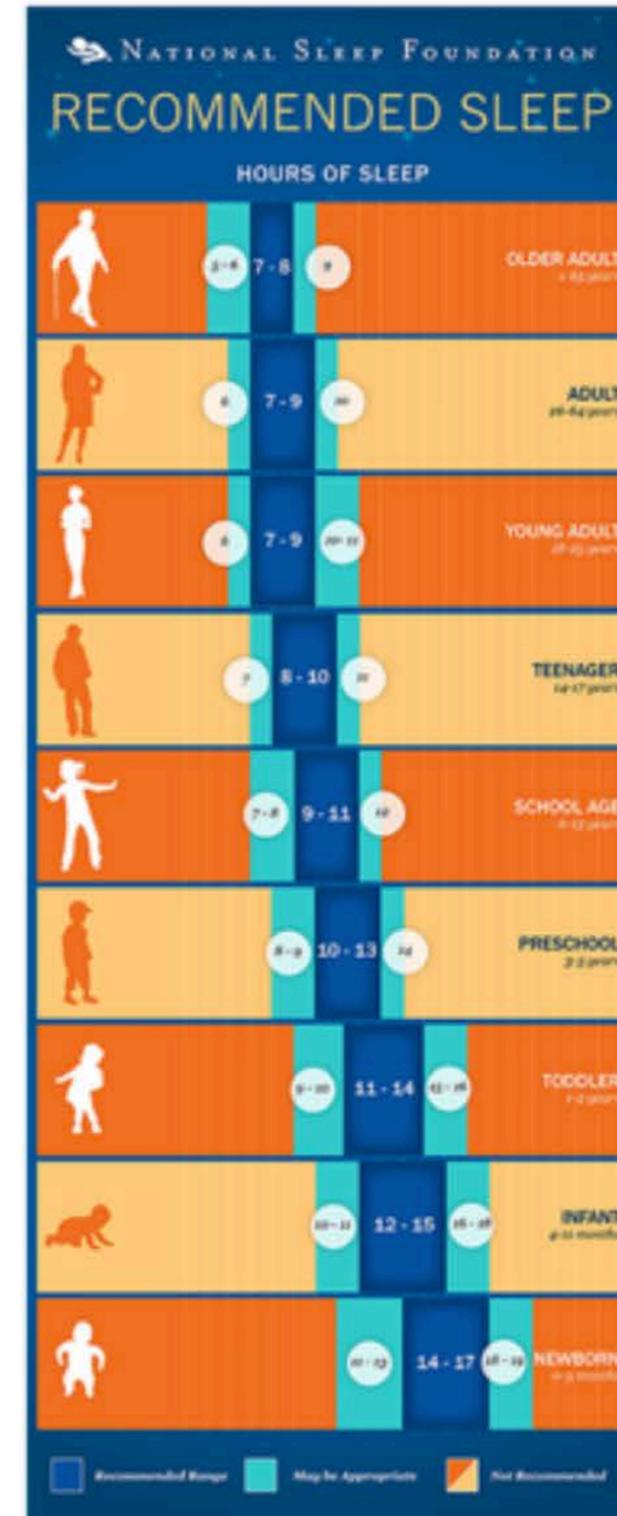
- ❖ Il ritmo circadiano si sviluppa tra il 2° e il 6° mese di vita, veicolato dal ciclo luce / buio
- ❖ Isolato dal contesto ambientale, il ritmo automatico dell'orologio del sonno è leggermente più lungo di 24 ore
- ❖ Il «periodo» però non è identico per tutti: ci sono soggetti con ciclo anticipato (le cosiddette «allodole») e quindi risveglio precoce, e soggetti con ciclo allungato (i cosiddetti «gufi») con risveglio ritardato
- ❖ Il ritmo si modifica anche con l'età, come vedremo



Il sonno e l'età

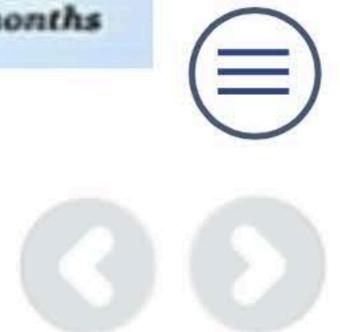
- Nel neonato il ciclo NREM – REM dura circa 50 minuti, e la fase REM rappresenta il 50% del sonno totale
- A 3 anni la fase REM viene ad essere come quella adulta – 25%, continua il sonnellino pomeridiano per poi scomparire nella fase di adolescenza
- Tra i 3 e i 9 anni si ha la più alta percentuale di sonno NREM e da qui la presenza di grosse difficoltà ad alzarsi dopo essersi addormentati e i possibili terrori notturni con enuresi che caratterizzano questa fase
- Poi la fase NREM tende sempre più a diminuire nell'adulto per arrivare nell'anziano dove la fase REM è breve ed egli tende a dormire di meno ma si corica di più, ovvero aumenta il sonno pomeridiano e diminuisce quello notturno

La durata del sonno e la struttura stessa del sonno si modificano con l'età



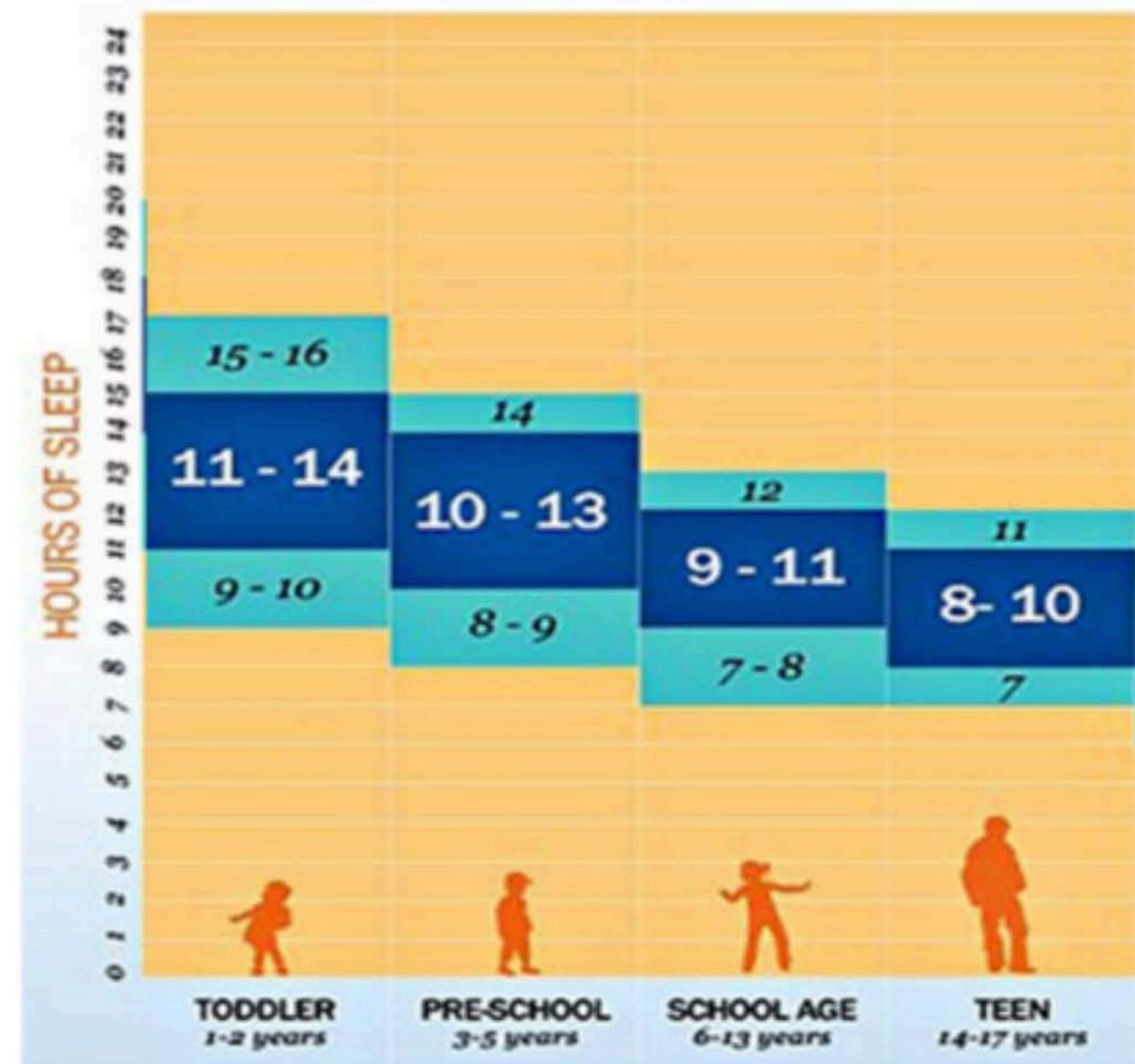
Nei neonati e infanti

- Gli infanti presentano un tempo globale di sonno prolungato, che si riduce progressivamente con la crescita
- La fase REM è preponderante, a scapito della fase N3
- La transizione veglia/sonno nei primi 3 mesi di vita passa dalla fase REM, successivamente si passa, come negli adulti, dalla fase NREM
- L'ampiezza delle registrazioni EEG è elevata, come nei periodi di veglia; i fusi del sonno appaiono solo dopo il secondo mese con densità maggiore che negli adulti; i complessi K si sviluppano dopo il sesto mese



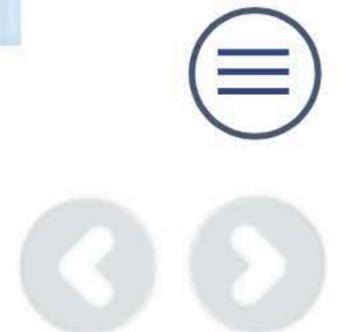
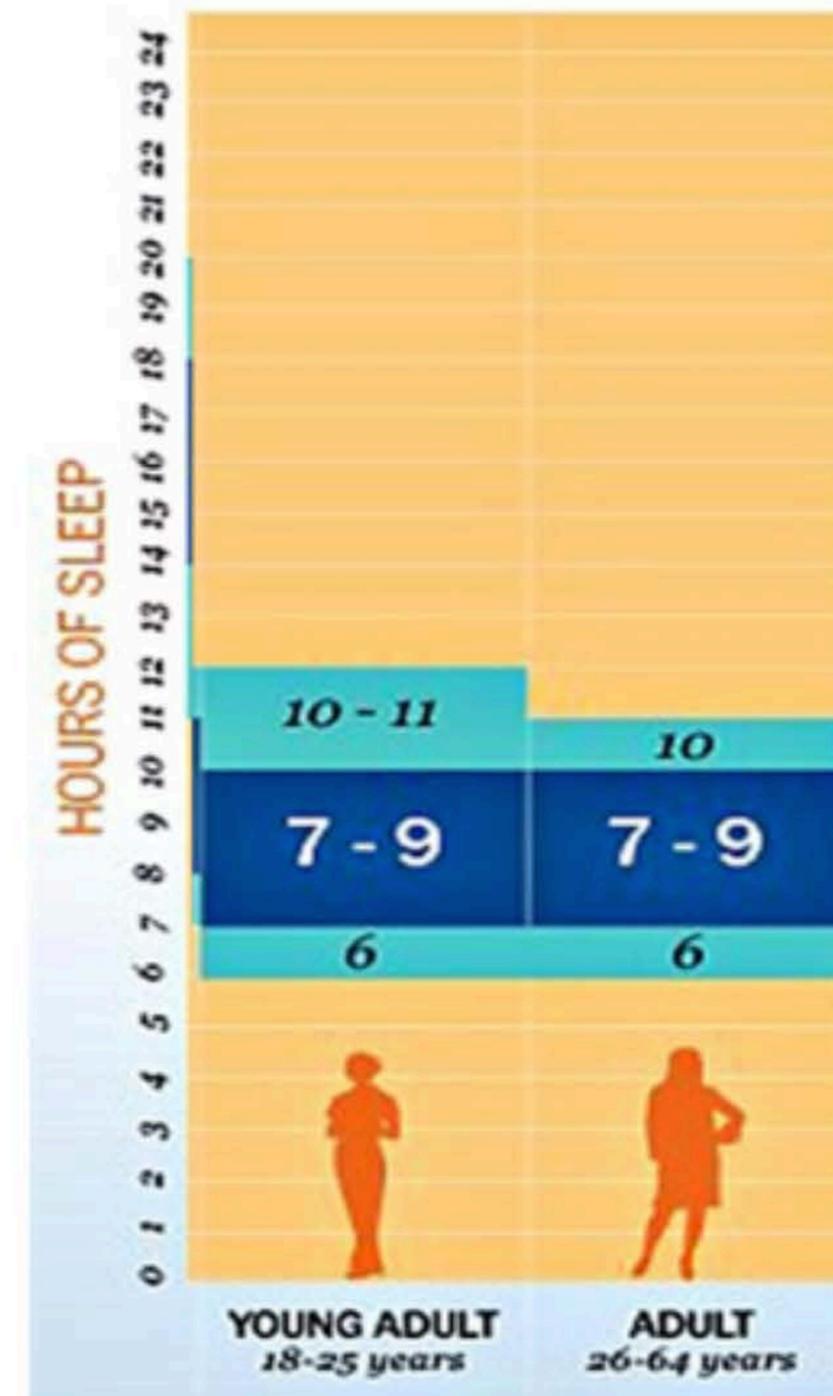
Nei bambini e adolescenti

- La durata del sonno si riduce, sia per fattori fisiologici sia per l'influenza di stimoli sociali e ambientali cui il bambino diventa più suscettibile
- Inizia a svilupparsi il cronotipo individuale
- Negli adolescenti anche l'architettura del sonno si modifica
- Iniziano a manifestarsi, se non adeguatamente controllati i ritmi di addormentamento, i primi segni di deprivazione del sonno



Negli adulti

- Le due principali caratteristiche sono l'anticipazione del risveglio e una riduzione del consolidamento del sonno
- Anche il genere determina differenze significative nell'architettura del sonno
- La condizione di gravidanza, a sua volta, modifica l'architettura del sonno



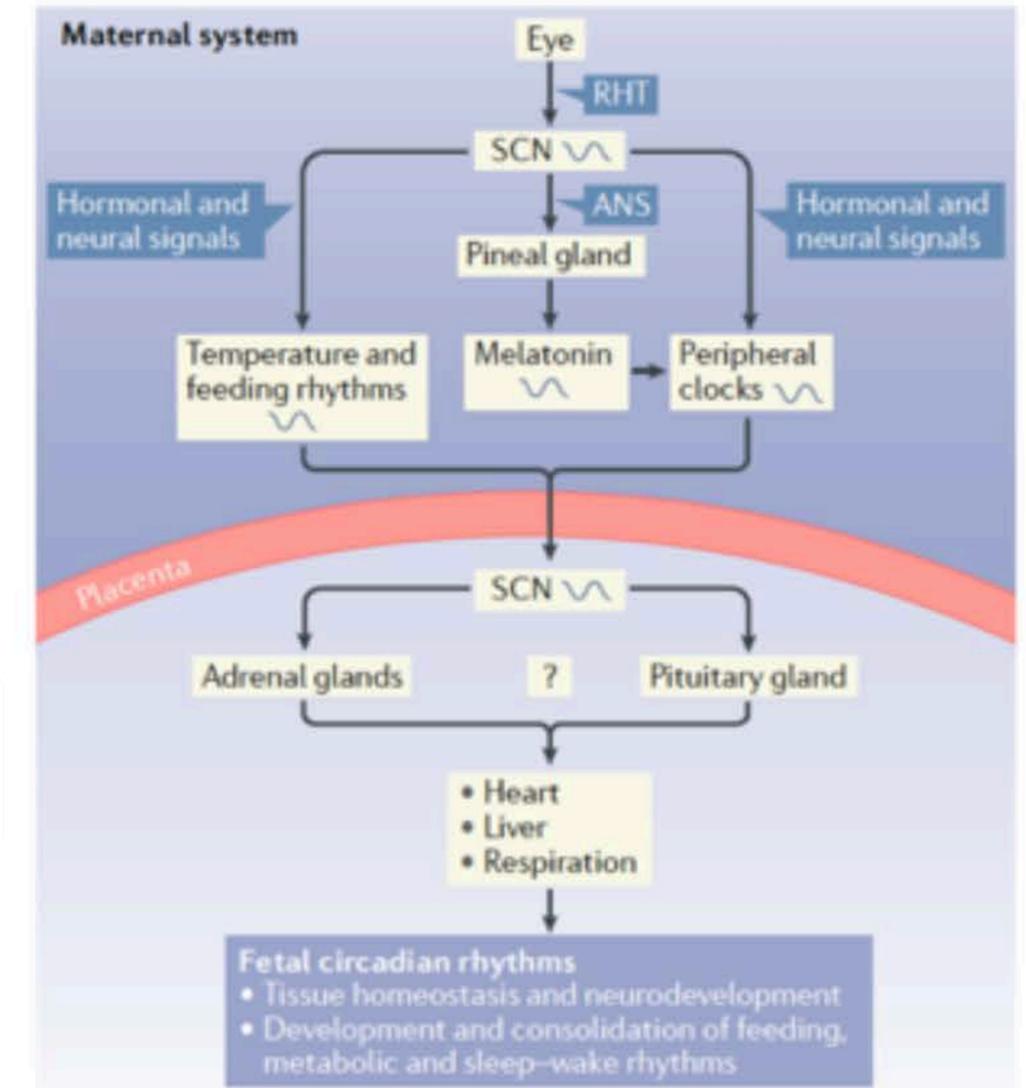
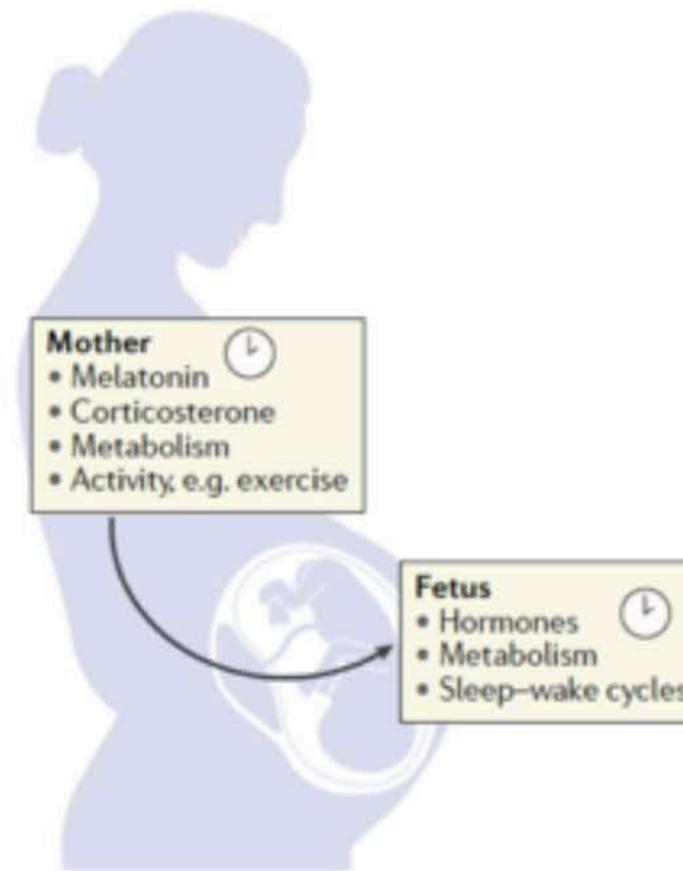
Negli anziani

- Negli anziani si riduce il tempo N3, con aumento compensatorio del tempo N2
- Anche le fasi N1 e REM subiscono una drastica riduzione
- La latenza del sonno e i risvegli notturni aumentano
- Il sonno è più frammentato, soprattutto nei maschi
- La condizione di sofferenza da deprivazione di sonno è manifesta



Dormire bene per la madre fa bene al feto

- Una corretta igiene del sonno della madre permette, già in epoca fetale, un corretto sviluppo neuropsicologico del futuro bambino (e adulto)

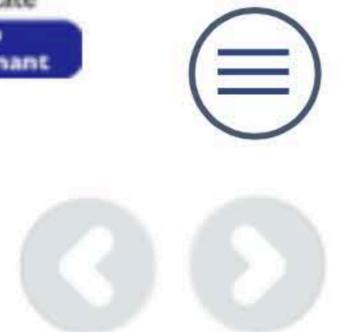
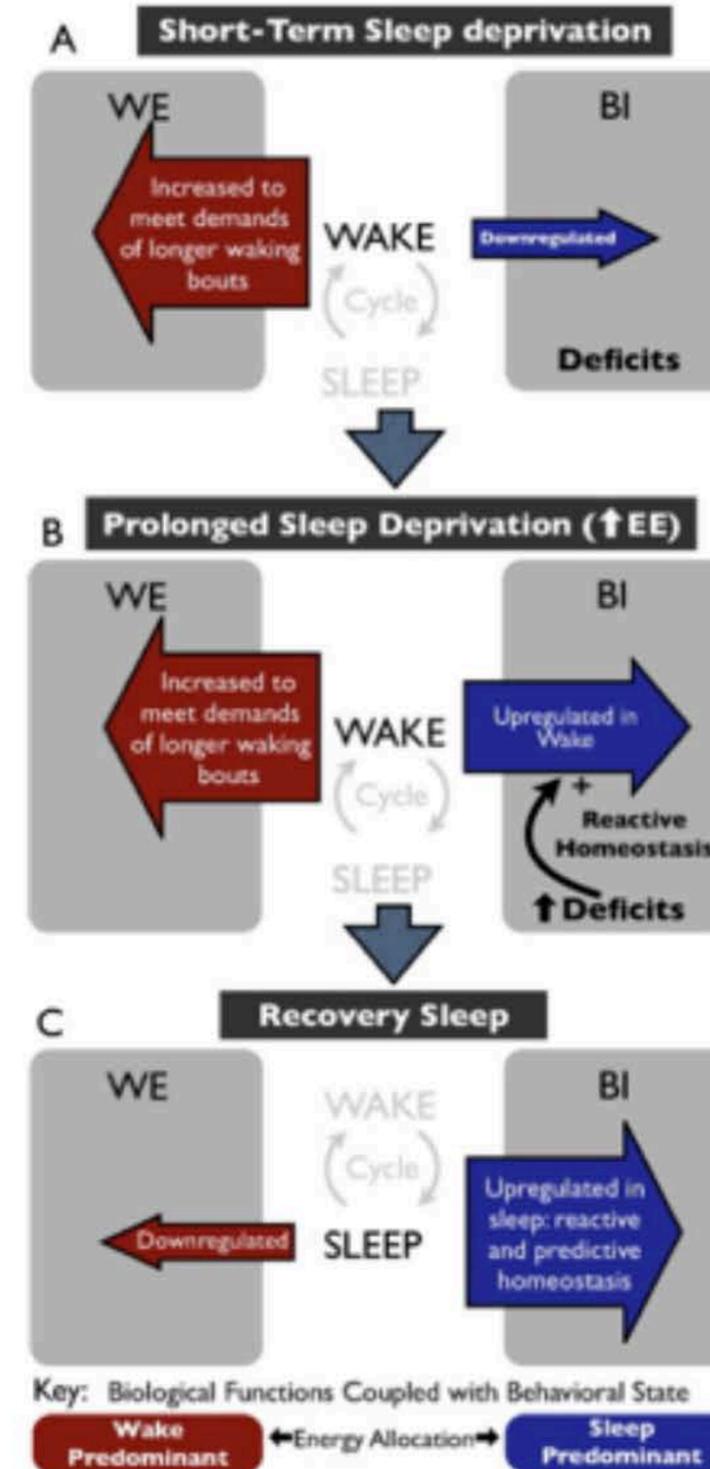


Nat Rev Neurosci 20:49–65 (2019)



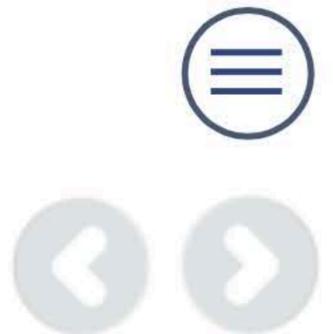
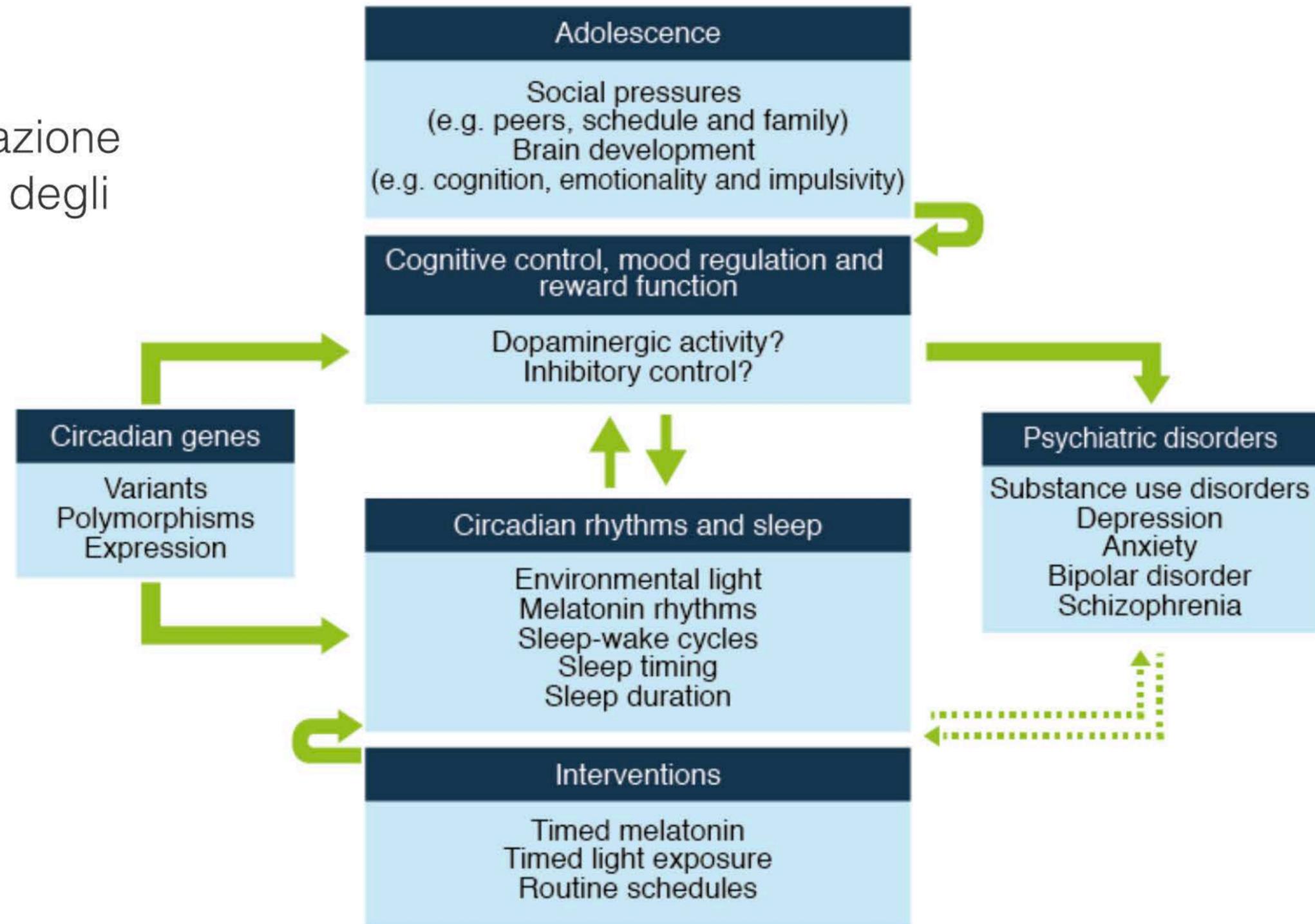
Perdita del sonno: rischi o benefici?

- La perdita della fisiologica struttura e durata del sonno si associa ad un ampio spettro di conseguenze negative per la salute, non adeguatamente bilanciate con gli aspetti positivi legati alla produttività o al piacere
 - Aumento del rischio di malattie cardiovascolari (ipertensione, infarto miocardico, stroke)
 - Aumento del rischio di malattie metaboliche (diabete, obesità)
 - Aumento del rischio di alterazioni psichiche (ansia, depressione)
- I soggetti con problemi di sonno hanno una minore capacità produttiva, un più intenso utilizzo delle risorse sanitarie, un aumentato rischio di incidenti
- Ad oggi i problemi del sonno sono ancora sottovalutati e quindi sottodiagnosticati



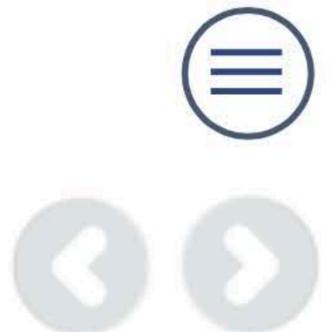
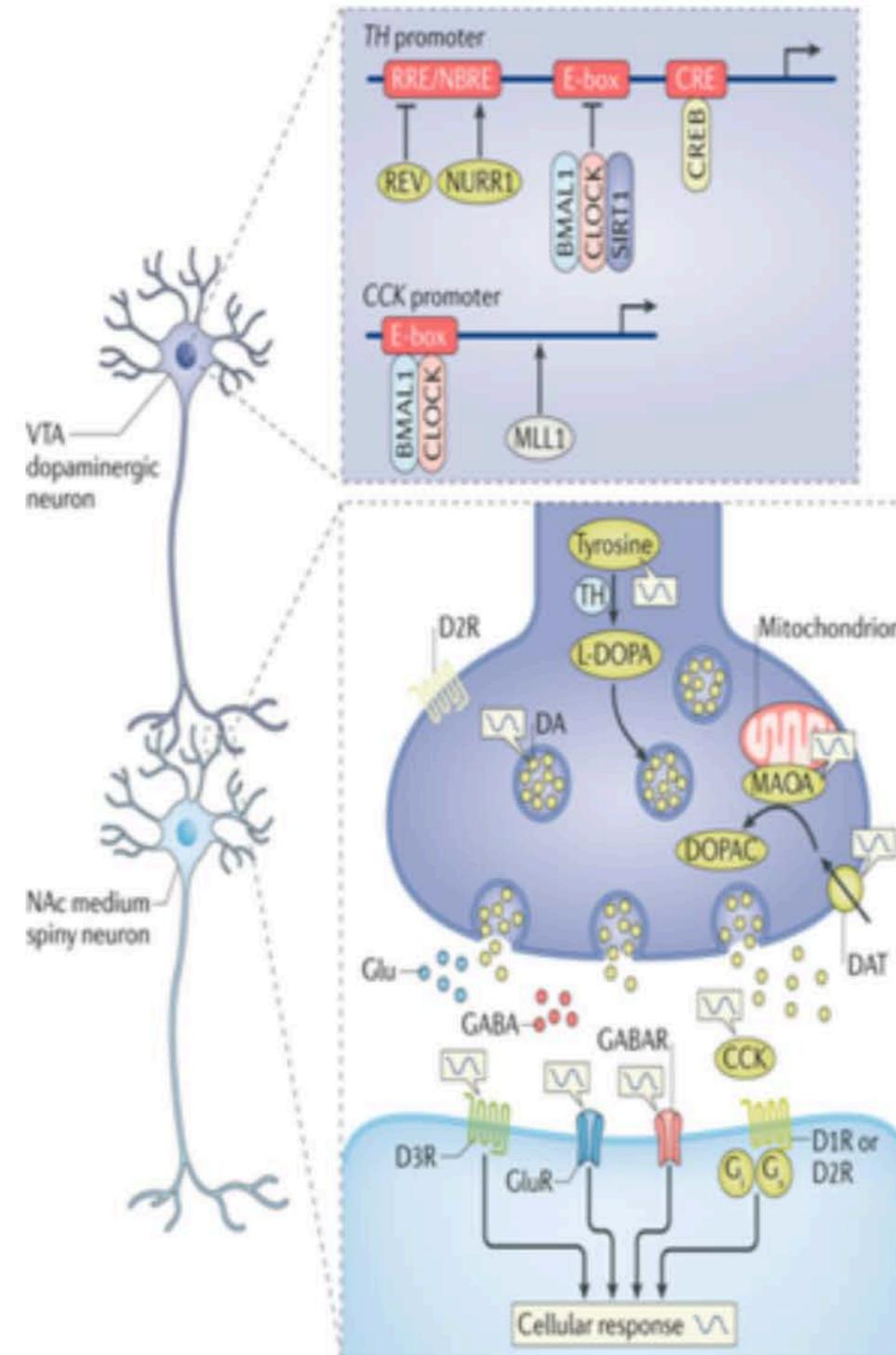
Costrizioni sociali, sonno e alterazione dei cicli: effetti sul cervello degli adolescenti

Effetti generali della desincronizzazione sui comportamenti degli adolescenti



Costrizioni sociali, sonno e alterazione dei cicli: effetti sul cervello degli adolescenti

Ciclo della regolazione dei circuiti dopaminergici



Deprivazione di sonno e conseguenze sistemiche

