



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA SPERIMENTALE E
NEUROSCIENZE CLINICHE (BIONEC)
Dottorato in Fisiopatologia Neurosensoriale

**DISTURBI DEL SONNO REM E NON-REM IN SOGGETTI
AFFETTI DA DEMENZE DEGENERATIVE TAU-CORRELATE**

Settore scientifico disciplinare (SSD MED/26)

TUTOR: **Dott. P. Ragonese**

TESI DI **Dott.ssa Valentina Baiamonte**

COORDINATORE DEL DOTTORATO
PROF. GIUSEPPE FERRARO.

XXIII CICLO - ANNO ACCADEMICO 2010-2011

DOTTORATO



INDICE

INTRODUZIONE	
Disturbi del sonno NREM	2
Disturbi del sonno REM	7
RBD in sinucleinopatie e taupatie	10
OBIETTIVI DELLO STUDIO	12
METODI	
Scale di valutazione clinica	13
Valutazione mediante video-PSG	16
Analisi statistica	18
RISULTATI	
Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti	19
Valutazione clinica dei disturbi del sonno	21
Valutazione mediante video-polisonnografia dei disturbi del sonno	23
DISCUSSIONE	27
Disturbi del sonno REM e taupatie	28
Disturbi del sonno NREM e taupatie	29
Terapia farmacologica	30
Limiti dello studio	31
CONCLUSIONI	32
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUZIONE

I disturbi del sonno rappresentano un gruppo di patologie piuttosto ampio ed eterogeneo, per i quali è spesso difficoltoso riuscire a porre una diagnosi differenziale tra i diversi tipi. Sempre più frequentemente viene descritta da vari autori una associazione tra i disordini del sonno e diverse malattie neurodegenerative, fra cui le demenze, dove tali disturbi non costituiscono sintomi ma piuttosto disordini primari concomitanti, espressione del processo degenerativo (Chokroverty 2009).

In base alla International Classification of Sleep Disorders (ICSD, 2005 e ultima revisione 2007) da parte della American Academy of Sleep Medicine, è possibile distinguere 85 tipi di disordini del sonno raggruppati in 8 categorie principali: le insonnie, i disturbi respiratori in sonno (SBD), l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS), i disturbi del ritmo circadiano, le parasonnie, i disturbi motori in sonno - che includono tra gli altri la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e i movimenti periodici agli arti (PLM) - sintomi isolati, varianti apparentemente non patologiche e questioni non ancora risolte, altri disturbi del sonno.

Disturbi del sonno NREM.

I movimenti periodici degli arti durante il sonno - Periodic limb movements during sleep (**PLMS**) o mioclono notturno - consistono in movimenti degli arti inferiori involontari, altamente ripetitivi e stereotipati, di breve durata, che si manifestano generalmente con dorsiflessione dell'alluce e apertura a ventaglio delle altre dita, flessione del piede, della gamba o della coscia. Essi compaiono con una certa periodicità (ogni 20-40 secondi) e raramente possono anche coinvolgere gli arti superiori.

I PLMS possono manifestarsi in soggetti sani nel 5-6% dei casi ma la sua prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età (Ancoli-Israel, 1991): il 45% dei soggetti di età superiore ai 65 anni può presentare un PLMS index (numero di PLMS per ora di

sonno) superiore a 5 alla valutazione polisonnografica (PSG). Frequentemente però i PLMS non compaiono come disturbi isolati ma si associano a RLS (80%), narcolessia, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), anche se la prevalenza e le caratteristiche dei PLMS nei pazienti con OSAS e la loro relazione con gli eventi respiratori rimane ancora da definire (Carelli et al, 1999). Esiste inoltre una elevata frequenza di associazione con REM sleep behavior disorder (RBD) (Lapierre O et al, 1992), insonnia ed ipersonnia diurna; sono stati anche riportati nel 30% dei pazienti con malattia di Parkinson e in corso di atrofia multisistemica (Wetter et al, 2000). Il mioclono notturno è stato descritto anche in patologie quali la sclerosi multipla, la spondilosi cervicale, le radiculopatie, lesioni midollari, la siringomielia. I PLMS possono presentarsi con due differenti patterns: nel primo tipo, compaiono nella prima parte della notte (fasi 1 e 2 NREM) per poi ridursi nel sonno profondo e scomparire in fase REM (come nei PLMS isolati o associati a RLS); nel secondo pattern, caratteristico dei pazienti narcolettici e con OSAS, i PLMS possono presentarsi durante l'intera durata del sonno. Può associarsi un arousal e modificazioni della frequenza cardiaca e dell'elettroencefalogramma, suggerendo così il coinvolgimento di un generatore comune di questi fenomeni a livello del tronco cerebrale. Pertanto i PLMS, più che semplici fenomeni motori causa di frammentazione del sonno, sarebbero l'espressione di un disturbo dell'arousal, dovuto ai network oscillatori che regolano ciclicamente la "risvegliabilità" cerebrale. La patogenesi dei PLMS non è ancora nota. Gli studi neurofisiologici e di neuroimaging funzionale supportano l'ipotesi di una origine a livello pontino o più rostrale, forse con fluttuazioni dell'eccitabilità reticolare (Parrino et al, 1996). La frequente associazione tra PLMS, RLS, narcolessia e RBD induce a ipotizzare un comune meccanismo di alterazione della trasmissione dopaminergica. Tuttavia PLMS possono essere generati direttamente nel midollo spinale, come conseguenza di un'ipereccitabilità spinale patologica. Molti ricercatori hanno suggerito che il mioclono notturno non abbia di per sé uno specifico significato clinico rimanendo spesso un'osservazione polisonnografica occasionale (Mahowald et al, 2001) in pazienti che riferiscono insonnia (13%), eccessiva

sonnolenza diurna (7%) o in soggetti asintomatici, e non è stato dimostrato il loro ruolo causale nell'insonnia.

Il mioclono notturno non richiede terapia se non particolarmente disturbante per il pazienti. Nei casi in cui sia opportuno trattarlo farmacologicamente, la L-dopa/benserazide controlla anche gli arousal ad esso associati sia nei pazienti con RLS che nei pazienti narcolettici, i dopaminoagonisti vengono utilizzati sia nel trattamento della RLS che del mioclono notturno, anche gli oppiacei riducono il numero dei PLMS, gli arousals e migliorano l'efficienza del sonno. Vi sono controversie sull'effetto terapeutico delle benzodiazepine, poiché il clonazepam non sempre riduce il numero dei PLMS, ed il triazolam sembra essere più efficace nel controllo dei PLMS associati ad arousals. Fra gli antiepilettici, la carbamazepina ha dato risultati contrastanti, la lamotrigina, il valproato ed il gabapentin sembrano efficaci.

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, **OSAS**) è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da ripetuti episodi di parziale o completa ostruzione delle vie aeree superiori che si verificano durante la fase inspiratoria. Questa ostruzione si manifesta come una riduzione (ipopnea) o cessazione completa (apnea) del flusso di aria con persistenza di movimenti respiratori toraco-diaframmatici, con conseguente riduzione della saturazione di ossigeno del sangue arterioso (SaO₂) e, nel caso di sforzi prolungati, in un aumento della pressione arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂). Questi eventi respiratori spesso terminano con un arousal. La ICSD definisce l'interruzione del flusso aereo in grado di provocare episodi di apnea o ipopnea quella che si verifica con una durata non inferiore ai 10 secondi. L'OSAS è una patologia frequente e spesso sottostimata, che interessa rispettivamente il 2% ed il 4% delle donne e degli uomini di mezza età (Ferini-Strambi et al., 2004) e oltre il 42% dei soggetti di età superiore ai 65 anni (Ancoli-Israel et al., 1991). I principali fattori di rischio sono l'obesità, la predisposizione genetica ed un alterato controllo neuro-muscolare stato dipendente (sonno-veglia) delle vie aeree superiori (McNamara et al., 1994).

Nelle tabelle 1 e 2 sono riportati i criteri diagnostici e di severità dell'OSAS secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) Task Force (1999).

Il paziente deve soddisfare il criterio A o B, oltre al criterio C	
A.	Eccessiva sonnolenza diurna non meglio spiegata da altri fattori
B.	Due o più dei seguenti elementi non meglio spiegati da altri fattori:
	-sensazione di soffocamento e respiro affannoso durante il sonno
	-frequenti risvegli dal sonno
	-sonno non ristoratore
	-stanchezza diurna
	-difficoltà di concentrazione
C.	Dimostrazione con il monitoraggio notturno di 5 o più eventi inspiratori ostruttivi per ora di sonno.

Tabella 1. Criteri diagnostici per l'OSAS (AASM Task Force, 1999)

A. Sonnolenza diurna	
1.	<u>Lieve</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono poca attenzione (e.g. guardare la televisione, leggere, viaggiare come passeggero). Minima compromissione del rendimento socio-lavorativo.
2.	<u>Moderata</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono un livello medio di attenzione (e.g. assistere ad un concerto, ad una rappresentazione teatrale, ad una conferenza). Moderata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
3.	<u>Severa</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono molta attenzione (e.g. guidare, camminare, conversare). Marcata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
B. Indice di Apnea-Ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI): eventi/ora sonno	
	<u>Lieve</u> : 5-15
	<u>Moderata</u> : 15-30
	<u>Severa</u> : >30

Tabella 2. Criteri di severità dell'OSAS (AASM Task Force, 1999)

Le conseguenze fisiopatologiche notturne più immediate dell'OSAS sono la frammentazione del sonno, l'aumento dello sforzo respiratorio, l'ipossia e l'ipercapnia intermittenti. Queste alterazioni possono, a loro volta, condurre a ipertensione arteriosa sistemica e polmonare, aumento di incidenza di patologia cardiovascolare e cerebrovascolare, aritmie cardiache (Bradley, 2000; Guilleminault et al., 1994). I principali sintomi diurni dell'OSAS sono l'eccessiva sonnolenza, i disturbi del tono dell'umore (depressione, apatia, ansia, irritabilità) ed i deficit cognitivi (Guilleminault, 2005). Le cause dell'ipersonnia diurna sono riconducibili alla frammentazione del sonno causata dai frequenti arousal, mentre le cause delle alterazioni cognitivo-comportamentali nell'OSAS sono ancora da chiarire. Si ipotizza che la frammentazione ipnica, l'ipossia e l'ipercapnia notturne intermittenti indurrebbero uno stress cellulare e biochimico con compromissione dell'omeostasi funzionale, che determinerebbe una alterazione dell'attività neuronale e gliale specie a livello della corteccia prefrontale (Beebe e Gozal. 2002) con conseguente disturbo disesecutivo frontale e alterazioni comportamentali quali labilità emotiva e impulsività. Il deficit cognitivo nell'OSAS potrebbe pertanto essere in parte reversibile, attraverso la correzione della destrutturazione del sonno, ma in parte no poiché secondaria a un danno metabolico di tipo ipossico/ipercapnico. Il trattamento di scelta per l'OSAS è la ventilazione notturna a pressione positiva con la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure).

L'eccessiva sonnolenza diurna (**EDS**) può essere costante durante tutto il giorno o presentarsi in forma di "attacchi di sonno", spesso si associa a patologie neurodegenerative, come la malattia di Parkinson dove è presente nel 15% dei pazienti, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia e dopo molti anni di trattamento con levodopa. Può ovviamente essere influenzata dalla terapia farmacologica (benzodiazepine, antiepilettici, antidepressivi, neurolettici). Spesso non è presente come disturbo isolato ma si associa ad altri disordini del sonno, come PLMS e le apnee notturne. Diversi autori (Arnulf et al 2002, Rye et al 2000) hanno dimostrato che l'insorgenza di EDS nelle malattie neurodegenerative non rappresenta

esclusivamente una conseguenza della frammentazione del sonno notturno, ma piuttosto costituisce un disturbo primario, riflettendo il grado di estensione del processo neurodegenerativo a strutture come la formazione reticolare pontina, deputata alla organizzazione della architettura del sonno e alla regolazione della fase REM. Pertanto la EDS viene considerata anche un indice di disfunzione della fase REM.

Disturbi del sonno REM.

Le **parasonnie**, distinte in primitive e secondarie (organiche, da abuso di farmaci o altre sostanze, etc), comprendono numerosi tipi di manifestazioni: incubi, sogni terrifici, sonnambulismo, vocalizzazioni notturne, somniloquio, sogni vividi, allucinazioni, disturbo comportamentale in sonno REM (RBD). Tutte le forme di parasonnia possono potenzialmente evolvere col tempo in RBD, suggerendo un comune substrato fisiopatologico (Schenck et al 2002).

Il **RBD** è stato descritto per la prima volta nel 1986 da Schenck e Mahowald. Rappresenta un disturbo specifico della fase REM, caratterizzato dalla perdita dell'atonìa tipica e clinicamente da parossismi verbali e motori, che si manifestano come episodi motorio-comportamentali improvvisi durante il sonno, spesso violenti in quanto l'espressione motoria ricalca l'esperienza onirica vissuta, in genere a contenuto minaccioso e spiacevole (Olson et al 2000, Ferini-Strambi et al 2000, Schenck et al 2002). La severità di tale quadro clinico varia da forme lievi (REM senza atonia – **RWA** – accompagnato o meno da vocalizzazioni, minimi movimenti degli arti o del tronco) a severe (gesticolazioni complesse, movimenti bruschi e violenti come calci o pugni, movimenti organizzati e finalistici, risa, urla, imprecazioni). In alcune forme particolarmente gravi il paziente può compiere atti estremamente violenti contro se stesso e/o il bedpartner. La frequenza degli episodi può essere molto variabile sia tra pazienti diversi che in uno stesso paziente, andando da molte volte nella stessa notte fino ad uno o due episodi l'anno. Spesso gli episodi

di RBD sono preceduti da movimenti periodici e/o aperiodici agli arti inferiori durante le fasi di sonno NREM, inoltre si associa frequentemente un'eccessiva sonnolenza diurna conseguenza della alterazione della qualità del sonno e della sua frammentazione.

La reale prevalenza del RBD risulta sottostimata, per la difficoltà a rilevare e caratterizzare clinicamente gli episodi di lieve entità, in quanto il RWA non si accompagna al riferito di comportamenti notturni violenti o bizzarri (Comella et al 1998). Si ritiene che la prevalenza del RBD si aggiri intorno al 0.5% nella popolazione generale, interessando maggiormente il sesso maschile (più dell'80% dei casi) di età superiore a 50 anni. La predominanza per il sesso maschile potrebbe avere una base biologica ed essere legata al ruolo degli ormoni sessuali maschili nell'induzione di un comportamento aggressivo; un'altra possibile spiegazione sarebbe invece che l'RBD si presenti con minore severità e quindi in assenza di comportamenti aggressivi nei soggetti di sesso femminile, rimanendo pertanto spesso misconosciuto.

Caratteristica fondamentale del RBD è l'assenza della atonia fisiologica della fase REM. L'atonia durante la fase REM rappresenta una paralisi attiva che coinvolge specifici circuiti neuronali e non un semplice rilassamento passivo dei muscoli somatici. I meccanismi soprasspinali responsabili dell'atonia originano a livello dei centri pontini presenti nell'area intorno al locus coeruleus (peri-LC) capaci di eccitare i neuroni del nucleo reticolare magnocellulare del bulbo attraverso il tratto tegmento-reticolare laterale, i quali a loro volta presentano proiezioni inibitorie discendenti ai motoneuroni alfa (attraverso il tratto reticolospinale ventrolaterale). Tuttavia, diversi studi hanno mostrato che la semplice perdita dell'atonia di per sé è insufficiente a generare l'RBD. È probabile quindi che debba essere contemporaneamente presente una disinibizione dei generatori motori a livello ponto-mesencefalico per produrre l'ipereccitazione motoria fasica con conseguente manifestazione comportamentale durante il sonno REM. Lai e Siegel hanno infatti dimostrato una colocalizzazione dei sistemi responsabili dell'atonia in sonno REM e del sistema locomotore nel ponte, fornendo una base anatomica per la simultanea

disregolazione di questi due sistemi nell'RBD.

La diagnosi di RBD si avvale sia della valutazione clinica che del supporto strumentale della polisonnografia (PSG). I criteri clinici per la diagnosi di RBD presentano un'alta specificità (90%) che li rende uno strumento diagnostico valido (Eisensehr et al 2001, Comella et al 1998), tuttavia essi presentano una bassa sensibilità a causa della difficoltà a diagnosticare clinicamente la condizione di RWA, per la quale è necessario ricorrere all'esame polisunnografico, che pertanto è stato incluso tra i criteri diagnostici (ICSD 2005).

<i>CRITERI DIAGNOSTICI DEL RBD</i>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Presenza di sonno REM senza atonia</u>: documentato alla PSG• <u>Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri</u><ol style="list-style-type: none">1) Riferito anamnestico di comportamenti violenti o potenzialmente tali durante il sonno, con sogni che appaiono "recitati"2) comportamenti anomali durante il sonno REM documentati da registrazione polisunnografica (PSG)• Assenza di attività epilettica all'EEG durante il sonno REM• Assenza di altri disturbi del sonno, patologie neurologiche o psichiatriche, farmaci, abuso di sostanze, che possano giustificare il disturbo del sonno REM

Tabella 3. Criteri diagnostici per RBD secondo ICSD 2005

RBD può manifestarsi in forma idiopatica o secondaria, quest'ultima può essere di tipo acuto o cronico. Le forme secondarie acute di RBD sono rare e conseguenti in genere ad un evento tossico e/o farmacologico, come l'astinenza alcolica o da amfetamine, cocaina, imipramina o barbiturici, oppure essere legata all'assunzione di alcuni farmaci psicotropi come gli antidepressivi triciclici (soprattutto clomipramina), inibitori del reuptake della serotonina e di altri farmaci monoaminergici (per esempio selegilina). I farmaci anticolinesterasici sembrano avere un ruolo controverso, poiché alcuni studi riportano un loro ruolo terapeutico nel RBD. In merito alle forme secondarie croniche di RBD, ad esse sono state associate diverse patologie neurologiche, quali la narcolessia, malattie cerebrovascolari, tumori troncoencefalici, sclerosi multipla, sindrome di Guillain-

Barré, idrocefalo normoteso, encefalopatia mitocondriale, sinucleinopatie.

RBD in sinucleinopatie e taupatie

Negli ultimi anni, è stata confermata una forte associazione tra RBD e la presenza di patologie neurodegenerative (38-75%, Olson et al 2000), in particolare le **sinucleinopatie**, caratterizzate dalla deposizione intracellulare della proteina α -sinucleina, quali la *malattia di Parkinson* (PD) nel 25-50% dei casi (Gagnon et al 2006), la *malattia a Corpi di Lewy* (LBD) nel 50-80% dei casi (Boeve et al 2004), l'*Atrofia multisistemica* (MSA) nel 80-95% dei casi (Tachibana et al 1997, Olson et al 2000). La spiegazione di tale associazione deriva dall'esistenza di un substrato fisiopatologico comune, rappresentato dal coinvolgimento di strutture sottocorticali quali i nuclei dorsali del rafe mediano, il nucleo peduncolopontino (PPN), il locus coeruleus, e pertanto le forme definite "idiopatiche" di RBD potrebbero in realtà in parte rappresentare la fase prodromica di una sinucleinopatia (Boeve et al 2001), dato che il 30% dei pazienti con una diagnosi iniziale di RBD idiopatica sviluppa un parkinsonismo dopo un periodo variabile di 5-10 anni dall'esordio (Schenck et al 1996).

La presenza di disturbi del sonno e in particolare di RBD sembrerebbe essere meno frequente nelle **taupatie**, patologie correlate alla deposizione intracellulare della proteina tau iperfosforilata (proteina funzionalmente legata ai microtubuli) che forma degli aggregati neurofibrillari insolubili. Le taupatie includono la *malattia di Alzheimer* (AD), la *paralisi soprannucleare progressiva* (PSP), la *degenerazione corticobasale* (CBD) e la *demenza frontotemporale* (FTD) (Boeve et al 2001, Gagnon et al 2006), tutte accomunate la deposito intracellulare di proteina tau alterata.

La prevalenza dei disturbi del sonno in questo gruppo di patologie non è molto nota, sono stati riportati solo pochi studi condotti su piccole casistiche di pazienti o descrizioni di alcuni casi clinici. Mentre per la PSP è stata descritta una associazione

con RBD nel 30% dei pazienti (Schenck et al 1996), per quanto riguarda invece AD, CBD e FTD i dati della letteratura sono piuttosto frammentari. Per quanto riguarda i disturbi del sonno nella CBD, ad oggi sono descritti e documentati mediante polisonnografia quattro casi di RWA (Kimura et al 1997, Wetter et al 2002, Gatto et al 2007), mentre uno studio condotto su altri 5 pazienti non ha evidenziato RBD, bensì la presenza di disturbi del sonno di tipo diverso, quali RLS, PLMS e OSAS (Roche et al 2007). I disturbi del sonno in corso di AD consistono principalmente nella sua frammentazione con perdita della ritmicità e frequenti risvegli. Frequente è il fenomeno del “sundowning” che può definirsi come una esacerbazione notturna dei disturbi comportamentali e dello stato di agitazione psicomotoria. Le caratteristiche del sonno nei pazienti con AD sono l’elevata frequenza e durata dei risvegli, la riduzione del sonno a onde lente e del sonno REM, l’ipersonnia diurna che comunque non compensa la perdita del sonno notturno poiché consistente essenzialmente nelle fasi 1 e 2 di sonno NREM. E’ anche possibile trovare una associazione con OSAS dal 33% al 53% dei casi. Questi disturbi del sonno possono essere negativamente influenzati da una scarsa igiene del sonno, da fattori ambientali e terapie farmacologiche. L’associazione tra AD e RBD/ RWA è stata riportata solo in uno singolo studio dove 15 soggetti con AD lieve-moderata sono stati sottoposti a video-PSG e confrontati con 15 soggetti di controllo (Gagnon et al 2006b); i risultati dimostravano un aumento della fase 1 di sonno NREM e una diminuzione del numero di episodi di sonno REM nei soggetti con AD rispetto ai controlli. Inoltre 4 pazienti con AD presentavano RWA e uno di essi RBD tuttavia l’assenza di una conferma anatomopatologica della diagnosi non permette di escludere una comorbilità con una patologia a corpi di Lewy.

In merito ai disturbi del sonno REM nelle FTD, ad oggi è stato riportato un unico caso clinico di RBD in un paziente con FTD sporadica (Lo Coco et al 2011).

La specificità della sede del processo neurodegenerativo, piuttosto che il tipo di danno istopatologico, potrebbe essere responsabile della differente frequenza ed espressione clinica dei disturbi del sonno che sembra emergere tra sinucleinopatie e

taupatie: infatti in corso di PD, LBD, MSA e PSP, si ha un coinvolgimento più esteso e precoce dei centri ponto-mesencefalici deputati alla modulazione del sonno REM, che potrebbe essere responsabile del più frequente manifestarsi del RBD in queste patologie (Gagnon et al 2006, Boeve et al 2007).

Tuttavia uno studio sistematico e una caratterizzazione clinica e funzionale dei disturbi del sonno nelle patologie neurodegenerative tau-correlate appare essenziale, e le possibili implicazioni in ambito clinico verterebbero sia su una migliore definizione diagnostica che conseguentemente su un approccio terapeutico mirato alla patologia.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente studio è di individuare e caratterizzare i disturbi del sonno REM e NREM in una popolazione di soggetti affetti da forme di demenza degenerativa tau-correlate, con particolare riferimento alla Degenerazione cortico-basale (CBD), alla Malattia di Alzheimer (AD) e alla Demenza fronto-temporale (FTD), attraverso un approccio sia clinico sia neurofisiologico, volto principalmente allo studio e alla caratterizzazione dei disordini del sonno REM.

METODI

Sono stati reclutati 12 pazienti affetti da CBD (4 maschi), 56 pazienti con AD (17 maschi), e 14 pazienti affetti da FTD (11 maschi), tutti consecutivi e afferenti presso l'Ambulatorio per le demenze e i disturbi della memoria del Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (Bio.Ne.C.) della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo. Inoltre 150 soggetti di controllo (CTR, 70 maschi), non affetti da alcuna patologia neurodegenerativa nota, sono stati confrontati con la popolazione dei pazienti studiata.

Per tutti i pazienti è stata effettuata da parte di un neurologo una dettagliata raccolta anamnestica e farmacologica, un esame obiettivo neurologico, una valutazione delle capacità cognitive attraverso il Mini Mental State Examination (**MMSE**) e la Clinical Dementia Rating Scale (**CDR**).

Scale di valutazione clinica

A tutti i pazienti e ai soggetti di controllo sono state somministrate scale cliniche standardizzate esploranti la qualità e i disturbi del sonno:

- 1) Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI);
- 2) Epworth Sleepiness Scale (ESS);
- 3) REM Behavioral Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ);
- 4) International RLS Study Group Criteria e Restless Leg Syndrome Rating Scale (RLS-RS).

La **PSQI** (Buysse et al 1989) (*figura a*) rappresenta un metodo standardizzato per misurare la qualità del sonno, permettendo di discriminare tra “good sleepers” e “bad sleepers”. Sono presenti 19 items raggruppati in 7 items compositi, ad ognuno dei quali viene assegnato un punteggio da 0 a 3. Pertanto il punteggio globale varia da 0 a 21, con un cut off pari a 5, per cui punteggi totali maggiori a tale valore sono considerati indicativi della presenza di disturbi del sonno.

La **ESS** (Johns et al 1991) (*figura b*) rappresenta uno strumento rapido per stimare la

presenza e l'entità della ipersonnia diurna, attraverso 8 items che considerano varie situazioni quotidiane che possono indurre sonnolenza. A ciascuna di queste condizioni viene attribuito un punteggio da 0 a 3, il totale varia quindi da 0 a 24, con un valore cut off pari a 10 (risultati al di sopra di tale valore suggeriscono la presenza di ipersonnia diurna).

La **RBDSQ** (Stiasny-Kolster et al 2007) (*figura c*) è una scala clinica volta alla identificazione di sintomi suggestivi di disturbi del sonno REM, costituita da 10 items, a ciascuno dei quali viene attribuito un punteggio di 0 o 1, con uno score massimo di 13 punti. Il valore cut-off è 5.

L'**International RLS Study Group Criteria** e la **Restless Leg Syndrome Rating Scale** (Walters 2003) rappresentano dei semplici strumenti clinici per l'identificazione e la quantificazione della RLS. Ai pazienti che incontrano i criteri per la diagnosi di RLS viene somministrata la RLS-RS ai fini di quantificare la severità del disturbo.

<i>PSQI</i>	
Qualità soggettiva del sonno	
Latenza del sonno	
Durata del sonno	
Efficienza abituale del sonno	
Disturbi del sonno	
Uso di farmaci per dormire	
Alterazioni diurne	
Punteggio globale: 0-21 Cut-off: 5	
<i>Ogni componente ha un punteggio da 0-3</i>	

Figura a

<i>ESS</i>
Situazioni in cui esiste la possibilità di appisolarsi durante il giorno
Punteggio globale: 0-24 Cut-off: 10 <i>Ogni componente ha un punteggio da 0-3</i>

Figura b

<i>RBDSQ</i>
<p>I sometimes have very vivid dreams</p> <p>My dreams frequently have an aggressive or action-packed content</p> <p>The dream contents mostly match my nocturnal behavior</p> <p>I know that my arms or legs move when I sleep</p> <p>It thereby happened that I (almost) hurt my bed partner or myself</p> <p>I have or had the following phenomena during my dreams: speaking, shouting, swearing, laughing loudly sudden limb movements, "fights" gestures, complex movements, useless during sleep or falls off the bed, things that fell down around the bed, e.g., bedside lamp, book, glasses</p> <p>It happens that my movements awake me</p> <p>After awakening I mostly remember the content of my dreams well</p> <p>My sleep is frequently disturbed</p> <p>I have/had a disease of the nervous system</p>
Punteggio globale: 0-13 Cut-off: 5

Figura c

La valutazione della funzione motoria è stata eseguita mediante la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (**UPDRS**) parte III (Fahn et al 1987).

Valutazione mediante video-PSG

Tra i soggetti reclutati, 8 pazienti con CBD, 6 con AD, 4 affetti FTD e 26 soggetti di controllo (CTR) si sono sottoposti ad esame video-polisonnografico (**video-PSG**) presso il laboratorio del sonno dell'U.O. di Neurofisiopatologia del Dipartimento di Neuroscienze dell'A.R.N.A.S. O. Civico Di Cristina e Ascoli di Palermo.

Tutti i soggetti sono stati studiati per almeno una notte, utilizzando un'apparecchiatura per la video-registrazione poligrafica digitale (Micromed Brainquik). La registrazione video-polisonnografica utilizzata comprende almeno 6 canali EEG unipolari (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1); gli elettro-oculogrammi destro e sinistro; gli elettrodi di superficie per la derivazione elettromiografica a livello dei muscoli miloioideo, tibiale anteriore bilateralmente ed estensore comune delle dita; l'elettrocardiogramma; il flusso nasale e orale; le escursioni toraciche e addominali; la saturazione di ossigeno; la registrazione video sincrona all'EEG; il microfono ambientale.

Gli stadi del sonno, gli eventi respiratori patologici e i movimenti periodici degli arti inferiori in sonno (PLMS) sono stati valutati secondo i criteri proposti dall'AASM, usando epoche di 30 secondi (AASM manual for scoring sleep; 2007).

La presenza di una registrazione video-audio sincrona alla PSG è necessaria per poter porre una diagnosi di RBD (Figura 1). Le caratteristiche video-polisonnografiche da ricercare sono rappresentate da:

- eccessivi “scatti” muscolari a livello del corpo o degli arti;
- movimenti semplici o complessi;
- sonniloquio, verbalizzazioni, urla, etc.

Secondo i criteri dell'AASM, le caratteristiche polisonnografiche del disturbo comportamentale in sonno REM sono:

- Presenza di attività muscolare sostenuta (attività tonica) durante il sonno REM: presenza in un'epoca di sonno REM (30 secondi) di incremento dell'ampiezza della derivazione EMG del muscolo sotto-mentoniero rispetto alla minima ampiezza registrata durante il sonno NREM, per almeno il 50% della durata dell'epoca stessa.

- Oppure presenza di eccessiva attività muscolare transiente (attività fasica) durante il sonno REM: riscontro, in un'epoca di 30 secondi (ulteriormente divisa in 10 sequenziali mini-epoche di 3 secondi), della presenza in almeno il 50% di essa (5 mini-epoche) di scoppi di attività muscolare transiente.

Soltanto i soggetti che presentavano una adeguata quantità di sonno REM all'esame polisomnografico notturno, tale da poter permettere di valutare l'assenza o meno della fisiologia atonia muscolare, sono stati valutati ai fini di una diagnosi di RBD/ RWA.

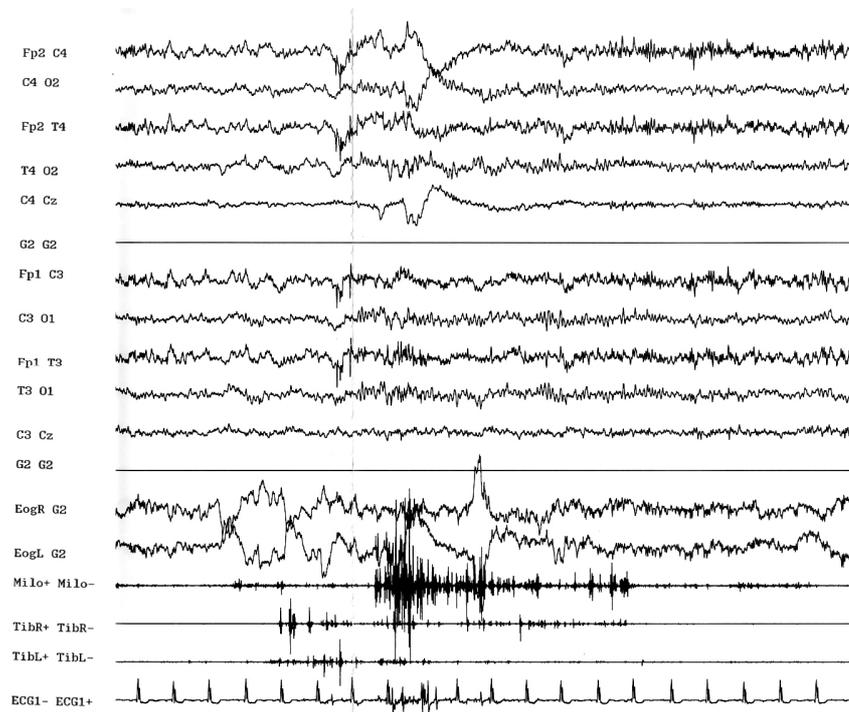


Fig 1. Tracciato polisomnografico durante il sonno REM in un paziente con RBD. Si noti la presenza contemporanea di movimenti oculati rapidi, EEG simile a quella della veglia e attività muscolare sia a livello sottomentoniero che agli arti inferiori, senza modificazioni della frequenza cardiaca.

I criteri diagnostici polisomnografici per i PLMS sono i seguenti (AASM 2007):

- durata dei movimenti agli arti compresa tra 0,5-10 secondi
- aumento di ampiezza del tracciato EMG rispetto al riposo di almeno 8 μ V
- ampiezza del tracciato EMG tra un movimento e l'altro di massimo 2 μ V
- minimo 4 movimenti degli arti consecutivi per definire il periodismo

- intervallo tra un movimento e il successivo compreso tra 5-90 secondi

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando test non parametrici. Il confronto dei parametri clinici e polisonnografici fra pazienti e i controlli è stato eseguito con il Test U di Mann-Whitney, è stato accettato come statisticamente significativo un valore di $P < 0.05$. I calcoli sono stati eseguiti con il sistema operativo SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

RISULTATI

Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti

I soggetti partecipanti allo studio affetti da CBD hanno un'età media pari a 70.7 ± 7.4 , i pazienti con AD 77.2 ± 7.4 ; i pazienti con FTD 70.6 ± 7.8 e i CTR 68.1 ± 5.4 . La durata media di malattia è pari a 4.3 ± 2.1 per i soggetti con CBD, 6.1 ± 2.8 anni per quelli con AD, 5.1 ± 2.3 per i pazienti affetti da FTD. Nelle figure sottostanti (2, 3) vengono riportate le caratteristiche clinico-demografiche delle popolazioni oggetto dello studio.

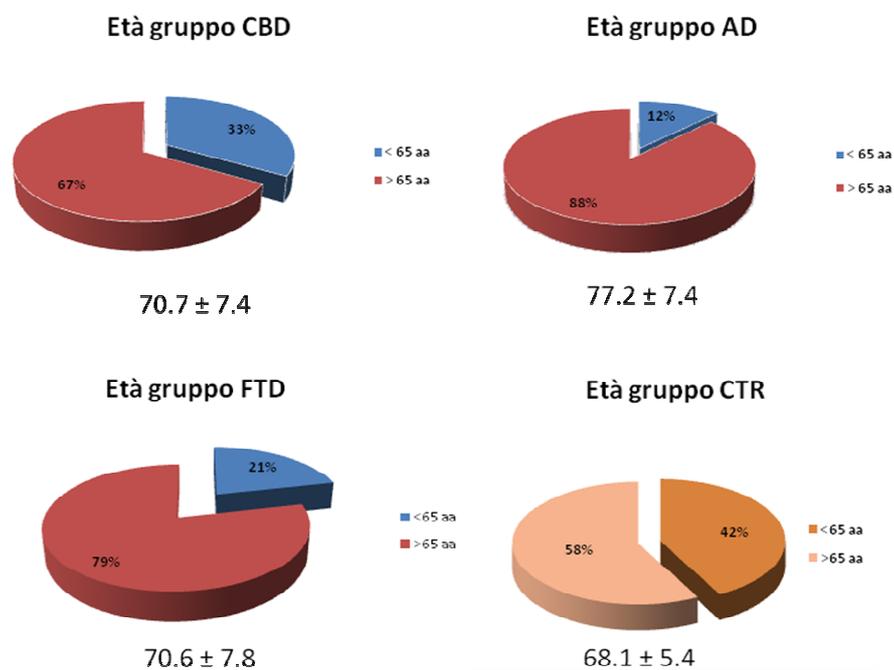


Figura 2. Età media dei soggetti con CBD, AD, FTD e CTR. Nei grafici vengono riportate le percentuali dei pazienti di età inferiore e superiore ai 65 anni.

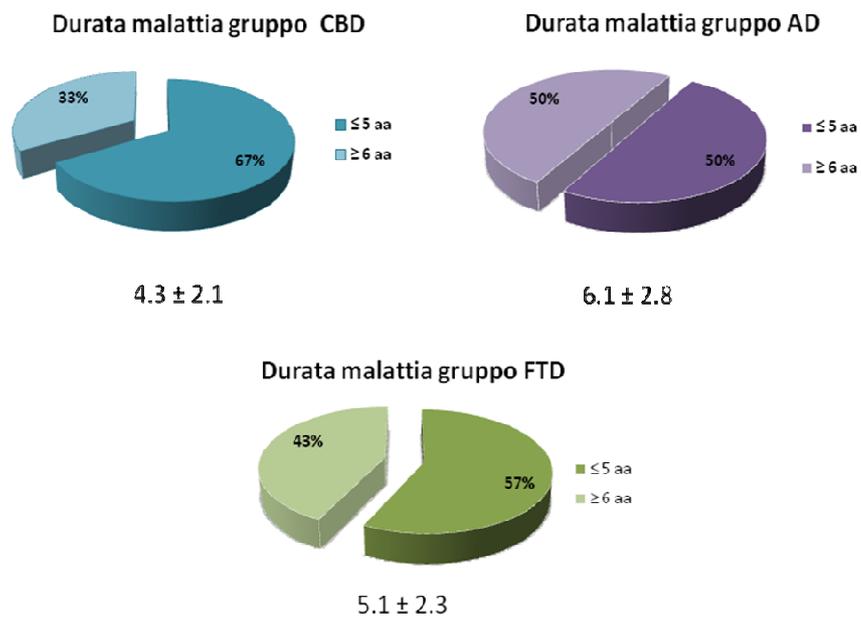


Figura 3. Durata media di malattia nei soggetti con CBD, AD e FTD. Vengono riportate le percentuali dei pazienti con una durata di malattia inferiore e superiore a 5 anni.

I risultati al MMSE e alla CDR depongono per una demenza di grado lieve-moderato in ciascuno dei tre i gruppi di pazienti (figura 4).

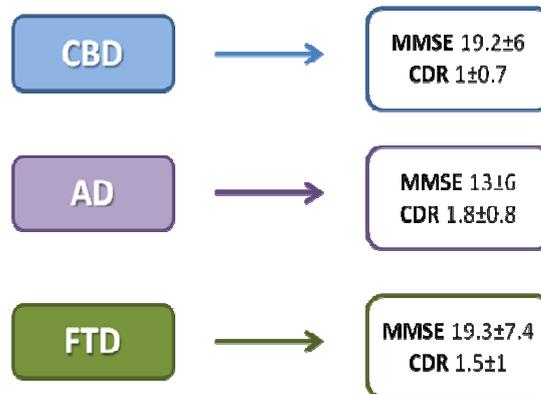


Figura 4. Punteggi medi ottenuti al MMSE e CDR dei pazienti con CBD, AD e FTD.

La valutazione motoria per la ricerca di segni extrapiramidali attraverso la scala

UPDRS parte III mostra la presenza di interessamento del sistema extrapiramidale solo nei pazienti con CBD, in linea con quanto atteso, mentre essi sono trascurabili nei pazienti con AD e FTD (figura 5).

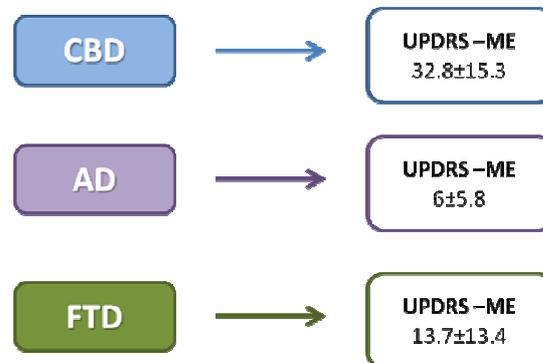


Figura 5. Punteggi medi alla scala UPDRS III nei soggetti con CBD, AD e FTD.

Valutazione clinica dei disturbi del sonno.

Il riferito clinico, da parte sia dei pazienti che dei loro caregiver, di disturbi del sonno è dell'83% nei pazienti con CBD, del 73% in quelli con AD e del 71% dei pazienti con FTD (figura 6), come indicato dai punteggi ottenuti all'item relativo della Neuropsychiatric Inventory (**NPI**, scala valutativa dei disturbi del comportamento). L'entità di tali disturbi varia da lieve a severa.

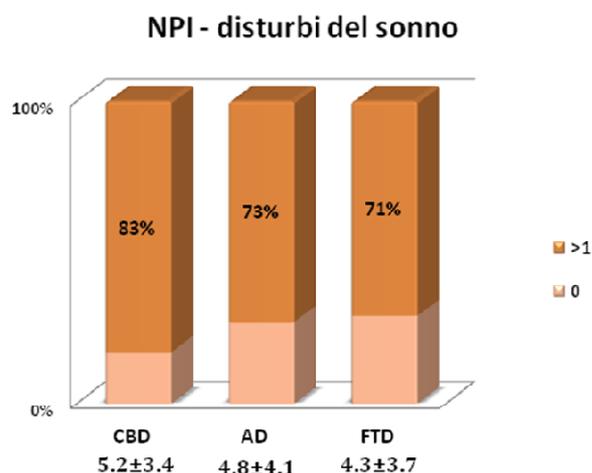


Figura 6. Punteggi medi all'item sui disturbi del sonno della NPI. Per ciascun gruppo di pazienti vengono riportate le percentuali dei punteggi >1

I risultati alla **PSQI** (figura 7) consentono, più specificatamente, di definire come “bad sleepers” il 58% (7/12) dei pazienti con CBD, il 57% (32/56) dei soggetti con AD e il 42% dei pazienti con FTD (6/14), mentre per quanto concerne i soggetti CTR, è il 30% (45/150) che lamenta una alterata qualità del sonno. Esiste una differenza statisticamente significativa tra i punteggi totali ottenuti alla PSQI da ciascuno dei tre gruppi di pazienti confrontati con i soggetti CTR (CBD vs CTR: $p=0.005$, AD vs CTR: $p<0.001$, FTD vs CTR: $p=0.015$). I risultati ai singoli items della PSQI, confrontati con il gruppo CTR, mostrano: per il gruppo CBD, una differenza significativa relativamente all’item 4 (efficienza del sonno, $p=0.011$) e all’item 5 (presenza di disturbi che interrompono il sonno, $p=0.004$); per il gruppo AD una significatività per l’item 4 ($p<0.001$), l’item 5 ($p<0.001$) e l’item 6 (uso di farmaci per dormire, $p<0.001$); per il gruppo FTD vi è una differenza significativa per l’item 5 ($p=0.026$) e l’item 6 ($p=0.021$).

Una eccessiva sonnolenza diurna, documentata alla scala **ESS**, è presente nel 17% (2/12) dei pazienti con CBD, nel 27% (15/56) di quelli con AD e nel 36% dei pazienti con FTD (5/14); tali risultati non differiscono in modo significativo con quelli dei soggetti CTR (35%; 52/150).

I punteggi alla scala **RBDSQ** sono suggestivi di disordine del sonno REM nel 33% (4/12) dei pazienti con CBD, nel 27% (15/56) di quelli con AD e nel 50% con FTD (7/14).

In base ai International RLS Study Group Criteria e **RLS-RS**, 1 paziente con CBD, 2 con AD e 12 CTR presentano un riferito clinico indicativo di sindrome delle gambe senza riposo.

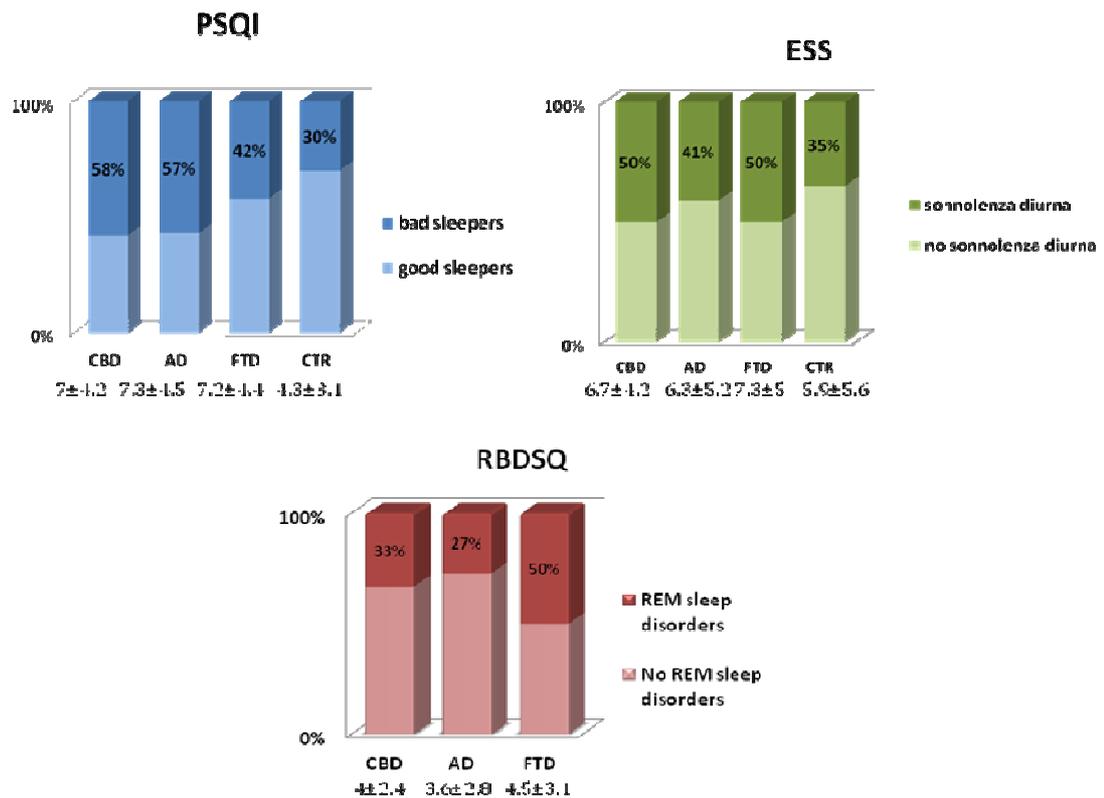


Figura 7. Medie e percentuali dei punteggi alle scale PSQI, ESS, RBDSQ.

Valutazione mediante video-polisonnografia dei disturbi del sonno.

Tra tutti i partecipanti allo studio, hanno accettato di sottoporsi alla video-PSG 8 soggetti con CBD, 6 con AD, 4 con FTD e 26 CTR.

Dei parametri polisonnografici analizzati, quelli per i quali sono presenti delle differenze significative ($p \leq 0.05$) rispetto ai CTR sono: l'efficienza del sonno (CBD, FTD), la durata in % della fase 1 (CBD, FTD), la durata in % della fase 3-4 (CBD, AD, FTD), la durata in % della fase REM (CBD, AD, FTD), il numero di risvegli infrasonno (% WASO; CBD, AD, FTD), l'indice di apnea/ipopnea (AHI; CBD, AD, FTD) (figura 8: tabelle 1, 2, 3)

I risultati ottenuti alla video-PSG suggeriscono quindi la presenza di una alterata architettura del sonno nelle tre popolazioni di pazienti, con aumento della durata della fase di addormentamento (fase 1) e riduzione delle fasi di sonno profondo (3 e

4) e di sonno REM, elevato numero di risvegli notturni, scarsa efficienza del sonno, presenza di disturbi respiratori in sonno tipo OSAS di entità variabile da lieve a severa (AHI ≥ 5).

	CBD	CTR	Test U di Mann-Whitney p\leq 0.05
TST	396.3 \pm 121.4	393.2 \pm 54.8	
% SLEEP EFFICIENCY	68.8 \pm 17.1	83.8 \pm 10.2	p=0.038
SLEEP LATENCY	23 \pm 26.7	16.4 \pm 133	
% STAGE 1	9.2 \pm 4.5	5.2 \pm 3.5	p=0.019
% STAGE 2	42.9 \pm 11.1	40.6 \pm 9.7	
% STAGE 3-4	13.5 \pm 5.2	31.3 \pm 12.2	p=0.001
% REM	8 \pm 5.5	18.4 \pm 5.1	p=0.001
REM LATENCY	119.7 \pm 37	111.6 \pm 48	
NW	26.4 \pm 17.4	19 \pm 8	
% WASO	26 \pm 14.2	57.3 \pm 43	p=0.013
AHI	13.5 \pm 6	6 \pm 4.5	p=0.004
PLM INDEX	22.5 \pm 20.5	7.9 \pm 7.9	

Tabella 1)

	AD	CTR	Test U di Mann-Whitney p\leq 0.05
TST	404.8 \pm 81.7	393.2 \pm 54.8	
% SLEEP EFFICIENCY	75.2 \pm 18.7	83.8 \pm 10.2	
SLEEP LATENCY	22 \pm 13.6	16.4 \pm 133	
% STAGE 1	7.6 \pm 2.7	5.2 \pm 3.5	
% STAGE 2	53.1 \pm 10.2	40.6 \pm 9.7	p=0.014
% STAGE 3-4	8.3 \pm 3	31.3 \pm 12.2	p<0.001
% REM	10 \pm 4.8	18.4 \pm 5.1	p=0.003
REM LATENCY	74 \pm 43.7	111.6 \pm 48	p=0.012
NW	21.2 \pm 11	19 \pm 8	
% WASO	17.4 \pm 9	57.3 \pm 43	p=0.004
AHI	23 \pm 24	6 \pm 4.5	
PLM INDEX	20.7 \pm 32	7.9 \pm 7.9	

Tabella 2)

	FTD	CTR	Test U di Mann-Whitney p ≤ 0.05
TST	411.6±139	393.2±54.8	
% SLEEP EFFICIENCY	73.5±6.8	83.8±10.2	p=0.05
SLEEP LATENCY	8.6±4.3	16.4±13.3	
% STAGE 1	10.1±5	5.2±3.5	p=0.04
% STAGE 2	47.1±8.3	40.6±9.7	
% STAGE 3-4	6.9±2.5	31.3±12.2	p=0.002
% REM	7.5±3.6	18.4±5.1	p=0.003
REM LATENCY	105±46.7	111.6±48	
NW	25±13	19±8	
% WASO	24.4±8	57.3±43	p=0.004
AHI	15.7±4	6±4.5	p=0.004
PLM INDEX	12.8±11.3	7.9±7.9	

Tabella 3)

Figura 8. Parametri PSG. I valori di $p \leq 0.05$ indicano una significatività statistica confrontati con la popolazione CTR. TST: total sleep time. NW: number of awakenings. WASO: wake after sleep onset. AHI: apnea-hypopnea index. Tabella 1) CBDvsCTR. Tabella 2) ADvsCTR. Tabella 3) FTDvsCTR

L'analisi dei PLMS (PLM index) nei vari sottogruppi non ha dimostrato delle differenze significative rispetto alla popolazione di CTR, a causa della ridotta numerosità del campione e dell'elevata deviazione standard. Vi è tuttavia un trend verso la significatività statistica per CBD vs CTR ($p=0.08$). La presenza di mioclono notturno è stata evidenziata in 6/8 pazienti con CBD, in 4/6 soggetti con AD e in 3/4 pazienti con FTD, mentre nei CTR in 13/26 soggetti.

Un quadro di sindrome da apnee ostruttive notturne è stato riscontrato in 7/8 pazienti con CBD, in 3/6 affetti da AD e in tutti e 4 i pazienti con FTD, mentre per i CTR su 9/26 soggetti. Nella tabella seguente vengono riportate le % di pazienti con PLMS e OSAS in base alla severità del quadro clinico (figura 9).

Per quanto concerne la valutazione polisonnografica del sonno REM, la video-PSG ha consentito di porre diagnosi di RBD in 2 pazienti con CBD, in 1 paziente con AD e in 1 paziente con FTD, che presentavano sia movimenti e gesticolazioni complesse notturni che vocalizzazioni e/o somniloquio, oltre alla perdita della atonia muscolare. Inoltre 1 paziente con AD e 1 paziente con FTD presentavano una condizione di RWA con la sola perdita della atonia fisiologica in fase REM in assenza di attività

motorio-comportamentale. Nessun soggetto di controllo, di contro, presentava RBD/RWA.

	<i>PLMS</i>		<i>OSAS</i>		<i>RBD</i>
CBD	50% mild (4/8)	25% severe (2/8)	37% mild (3/8)	50% moderate (4/8)	2 RBD
AD	50% mild (3/6)	17% severe (1/6)	17% moderate (1/6)	33% severe (2/6)	1 RBD 1 RWA
FTD	50% mild (2/4)	25% moderate (1/4)	50% mild (2/4)	50% moderate (2/4)	1 RBD 1 RWA
CTR	38% mild (10/26)	11% moderate (3/26)	15.4% mild (4/26)	19% moderate (5/26)	0

Figura 9. Percentuali di pazienti e CTR affetti da PLMS e OSAS distinte in base alla severità del quadro clinico. Nella colonna a destra sono riportati i pazienti con diagnosi di RBD/RWA.

DISCUSSIONE

Lo scopo dello studio condotto era di indagare e descrivere le caratteristiche del sonno e le sue alterazioni in una popolazione di soggetti affetti da taupatie, in relazione alle informazioni frammentarie fornite dai dati attuali della letteratura, consistenti in descrizioni di alcuni casi clinici o di piccole casistiche di pazienti.

I risultati del nostro lavoro mostrano la presenza di alterazioni del sonno nei pazienti studiati che non possono esser imputate alle modificazioni fisiologiche del sonno legate all'invecchiamento, poiché presenti con una frequenza e una severità maggiore rispetto alla popolazione di controllo di pari età analizzata.

I punteggi ottenuti alle scale cliniche (PSQI, ESS, RBDSQ, RLS-RS) evidenziano un riferito, da parte dei pazienti e/o dei loro caregiver, di alterazioni della quantità e della qualità del sonno, rappresentate da un aumento della latenza al sonno, una riduzione della sua durata complessiva con aumento dei risvegli, la presenza di disturbi notturni quali incubi, movimenti degli arti, dolori/crampi, russamento/disturbi respiratori, sonnolenza diurna, percezione di sonno non ristoratore. Rispetto ai CTR si evidenzia una differenza importante soprattutto in merito alla efficienza del sonno, alla presenza di disturbi notturni che alterano la continuità del sonno e alla necessità di assumere farmaci.

L'entità della ipersonnia diurna invece non differisce tra i gruppi di pazienti e i controlli.

Solo 1 paziente con CBD e 2 con AD soddisfano i criteri clinici per la diagnosi di RLS, al contrario tra i soggetti di controllo sono stati individuati 12 soggetti con RLS. Alcuni casi di RLS in pazienti con CBD sono già stati descritti (Roche et al 2007). Tuttavia nessuno dei pazienti con diagnosi clinica di RLS è stato sottoposto a video-PSG.

La video-PSG, nei pazienti che hanno accettato di sottoporsi a tale esame, ha fornito delle importanti informazioni aggiuntive consentendo di quantificare e analizzare in dettaglio i disturbi del sonno in questi soggetti rispetto ai controlli. Appare evidente dai risultati una importante alterazione della architettura del sonno nei pazienti

(CBD, AD e FTD) rispetto ai soggetti di controllo, con delle differenze significative relativamente ad alcuni parametri quali la efficienza del sonno, la durata della fase di addormentamento (fase 1), di sonno profondo (fase 3-4) e di sonno REM, il numero di risvegli infrasonno (% WASO), la presenza di disturbi respiratori notturni (AHI). Tali risultati sono in linea con i dati attualmente disponibili in letteratura (Kundermann et al 2011).

La registrazione polisonnografica ha inoltre consentito di individuare la presenza di parasonnie classificabili come RBD in 2 pazienti con CBD, 2 pazienti con AD (1 RBD e 1 RWA) e 2 pazienti con FTD (1 RBD e 1 RWA), mentre nessun soggetto di controllo presentava RBD/RWA.

Disturbi del sonno REM e taupatie

Dal punto di vista fisiopatologico l'associazione tra RBD/RWA e tali taupatie potrebbe essere spiegata dal coinvolgimento comune di alcune aree cerebrali, in particolare delle strutture ponto-mesencefaliche deputate alla regolazione del sonno REM e coinvolte anche nel processo neurodegenerativo delle taupatie. I meccanismi fisiopatologici ipotizzati per la comparsa di RBD prevedono infatti la disregolazione del sistema colinergico del PPN, del sistema serotoninergico dei nuclei del rafe e del sistema noradrenergico del locus coeruleus, normalmente responsabili della induzione e del mantenimento del sonno REM, insieme al sistema GABAergico del tegmento mesopontino e della via tegmento-reticolare ascendente e discendente. Queste stesse regioni sono frequentemente coinvolte anche nella patogenesi delle sinucleinopatie, pertanto è piuttosto frequente la copresenza di RBD in questa popolazione di pazienti (50-90%). Nella PSP, una taupatia, dove l'associazione con RBD si verifica nel 30% dei casi, la patogenesi del disturbo del sonno REM deriva verosimilmente dalla alterazione della via dopaminergica nigro-striatale con conseguente alterazione dell'output gangliare al PPN e quindi ridotta attivazione del REM generator e ridotta induzione dell'atonia muscolare, analogamente a quanto si verifica nella malattia di Parkinson.

Nella CBD il processo degenerativo può estendersi oltre la corteccia cerebrale e i

gangli della base, interessando anche il grigio tegmentale, il PPN, i nuclei del rafe, il locus coeruleus, i nuclei pontini. Queste stesse aree possono essere coinvolte anche nel processo degenerativo della malattia di Alzheimer, dove è peraltro possibile che si verifichi il deposito di corpi di Lewy. La disfunzione colinergica sembrerebbe la causa principale dei disordini del sonno REM nella AD, inclusa la riduzione della durata del sonno REM.

Nella demenza frontotemporale, invece, alcuni studi neuropatologici hanno evidenziato il potenziale coinvolgimento del talamo, dello striato e dei nuclei del rafe dorsale, fornendo così una possibile spiegazione della associazione con RBD, che rimane comunque un evento poco frequente. Gli studi attualmente disponibili hanno rilevato in generale una minore alterazione del sonno REM (latenza, durata fase REM) nella FTD rispetto alla AD, probabilmente per il minor grado di compromissione del sistema colinergico nella FTD.

Disturbi del sonno NREM e taupatie

Nei pazienti oggetto del nostro studio è stata evidenziata una alta frequenza di mioclono notturno con carattere di periodismo (PLM index >5), pur non evidenziandosi una differenza palese rispetto alla popolazione di controllo, soprattutto a causa delle limitate dimensioni del campione e del valore elevato di deviazione standard. Il mioclono notturno è piuttosto diffuso anche nella popolazione generale, con una prevalenza del 58% nei soggetti sopra i 65 anni, pur non essendo realmente nota la sua frequenza poiché spesso sottostimata, nonché in corso di demenza (Kundermann 2011). Di frequente si associa a RLS, sia nella popolazione generale che anche nella CBD (Roche et al 2007, Iriarte et al 2001, Wetter et al 2002), tuttavia nei nostri pazienti i due fenomeni non sono risultati correlati, anzi RLS è stata riscontrata solo in pochi soggetti. La eziopatogenesi dei PLMS non è stata ancora del tutto chiarita, pur essendo stata ipotizzata una perdita del controllo inibitorio da parte delle vie discendenti corticali e gangliari sui pacemaker truncali e spinali responsabili del mantenimento della atonia muscolare durante il sonno. Verosimilmente i PLMS dipendono anche da una disfunzione dopaminergica.

Diversamente da quanto si poteva attendere, non è stata riscontrata una elevata percentuale di pazienti con sonnolenza diurna rispetto ai controlli, probabilmente la spiegazione è legata al fatto che tale disturbo non è da intendersi solo come una conseguenza diretta della disorganizzazione della struttura del sonno, rappresentando piuttosto un disturbo a sé.

I disturbi respiratori notturni di tipo OSAS, di grado lieve-moderato (AHI compreso tra 5-30), sono stati rilevati in una elevata percentuale dei pazienti studiati, nettamente superiore rispetto ai soggetti di controllo, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio per OSAS (obesità, etc). Non è noto il meccanismo patologico alla base della associazione con tali malattie neurodegenerative, è stata ipotizzata una ipo/acinesia dei muscoli respiratori, analogamente a quanto accade nei soggetti con malattia di Parkinson. La coesistenza tra OSAS e CBD era stata descritta finora esclusivamente su due pazienti (Roche et al 2007).

Sia i PLMS che le OSAS giustificano già di per sé la elevata discontinuità del sonno notturno di questi pazienti (Kundermann 2011), pur non essendone l'unica causa, considerando anche l'aumento della durata della fase di addormentamento e la riduzione del sonno profondo e del sonno REM descritti in tutti e tre i gruppi di pazienti studiati.

Terapia farmacologica

Al momento della valutazione clinica e polisonnografica, è stata raccolta una anamnesi farmacologica dei pazienti e dei soggetti di controllo. La terapia con anticolinesterasici era praticata da 3/8 pazienti con CBD, 47/56 con AD e 5/14 con FTD, una terapia con neurolettici era assunta da 3/8 pazienti con CBD, 16/56 con AD e 8/14 con FTD, mentre assumevano benzodiazepine 4/8 pazienti con CBD, 9/56 con AD e 2/14 con FTD. Alcuni pazienti inoltre (4 pazienti con CBD, 1 paziente con AD e 1 con FTD) erano in terapia con bassi dosaggi di L-dopa (300-400 mg/die). Nessun paziente ha sospeso la terapia praticata durante lo studio. In merito agli inibitori delle colinesterasi, esistono dati contrastanti circa una loro potenziale influenza sui disturbi del sonno REM, uno studio ha dimostrato un possibile effetto terapeutico che però

non è stato ulteriormente confermato. Gli antipsicotici non sembrano modificare invece il sonno REM, mentre nessun paziente assumeva clonazepam. La levodopa invece avrebbe un ruolo terapeutico sui PLMS. Pertanto non è ipotizzabile che i disturbi del sonno, specie quelli della fase REM, possano essere negativamente influenzati dalla farmacoterapia, piuttosto si potrebbe ipotizzare che i farmaci assunti dai pazienti al momento dello studio abbiano teoricamente mascherato alcuni disturbi.

Limiti dello studio

Il principale limite di questo studio è la scarsa numerosità del campione, specie per quanto attiene la valutazione polisonnografica. La motivazione principale è legata alla scarsa compliance dei pazienti a sottoporsi alla PSG, per le problematiche intrinseche che tale metodologia comporta (trascorrere una notte in ambiente ospedaliero, mantenere per tutta la notte gli elettrodi posizionati correttamente, etc). Altro limite dello studio è l'impossibilità di mettere in relazione i disturbi del sonno, specie REM, in base allo stadio clinico di malattia, sempre a causa della scarsa numerosità del campione, pertanto non è possibile stabilire se i disturbi del sonno precedono o seguono, precocemente o tardivamente, l'esordio della taupatia. E' stata più volte evidenziata da vari studi una correlazione tra disturbi del sonno e entità del declino cognitivo, specie della memoria per l'AD.

CONCLUSIONI

I disturbi del sonno costituiscono un gruppo eterogeneo e complesso di disordini sia nell'ambito della popolazione generale che in diverse malattie neurodegenerative, dove talora ne rappresentano una fase prodromica.

Il nostro studio dimostra che anche nelle taupatie sono riscontrabili frequentemente disordini del sonno REM e NREM, la cui corretta individuazione può consentire un opportuno management terapeutico.

L'RBD è particolarmente frequente nelle sinucleinopatie (50-90% dei casi), mentre sembra meno comune in altre patologie neurodegenerative in cui non sono presenti inclusioni contenenti α -synucleina. I risultati di questo studio, che mostrano la presenza di RBD ed anomalie del sonno REM nei pazienti con demenza degenerativa tau-correlata, sono in accordo con l'ipotesi che nella patogenesi dell'RBD, più che essere importante il deposito intracellulare di una specifica proteina, come l' α -synucleina, sia fondamentale la localizzazione e l'entità delle lesioni che si verificano nel corso del processo neurodegenerativo, in particolare nelle strutture cerebrali sedi del controllo del tono muscolare in sonno REM.

I disturbi del sonno rimangono spesso misconosciuti soprattutto in corso di patologie severe, come le demenze, in cui i pazienti spesso non ne sono consapevoli e i loro caregiver sono più attenti ad altri aspetti clinici come il quadro cognitivo-comportamentale. Pertanto è importante conoscere e saper individuare i disturbi del sonno potenzialmente associati a tali malattie neurodegenerative, sia al fine di una migliore e più precisa loro caratterizzazione, sia per le implicazioni terapeutiche e le ripercussioni su numerosi aspetti della vita di relazione di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- American Academy of Sleep Medicine (AASM) Task Force. *Sleep* 1999. 22 (5): 667-689.
- American Academy of Sleep Medicine. Westchester: American Academy of Sleep Medicine 2005.
- American Academy of Sleep Medicine. Westchester: American Academy of Sleep Medicine 2007.
- Ancoli-Israel. *Sleep* 1991; 14, 486–495.
- Arens. In: *Clinical features, in sleep and breathing in children: a developmental approach*, Marcel Dekker, New York. 2000. 575–600.
- Arnulf I. *Neurology* 2002 Apr 9;58(7):1019-24
- Beebe and Gozal. *J Sleep Res.* 2002; 11(1):1-16.
- Boeve BF. *Mov Disord* 2001 16:622–630.
- Boeve BF. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004 Sep;17(3):146-57.
- Boeve BF. *Brain.* 2007 Nov;130(Pt 11):2770-88.
- Bradley and Floras. Dekker, New York. 2000.
- Buysse DJ. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213.
- Carelli G. *J Sleep Res* 1999; 8: 211-216
- Comella CL. *Neurology* 1998;51:526–9.
- Chokroverty S. *Seminars in Neurology* 2009;29:446e67.
- Eisensehr I. *Neurol Sci.* 2001 186:7–11.
- Fahn S. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, 153-163, 293-304.
- Ferini-Strambi L. *Clin Neurophysiol.* 2000 Suppl 2: S136–140.
- Ferini-Strambi L. *Minerva Med* 2004;95:187-202.
- Gagnon JF. *Lancet Neurol* 2006 May;5(5):424-32.
- Gagnon JF. *Sleep* 2006b Oct 1;29(10):1321-5.
- Gatto EM. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 Mar;13(2):130-2.

Guilleminault and Bassiri. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia:Saunders Company. 2005; 1043-1052.

Guilleminault et al. Sleep and Breathing. Dekker, New York. 1994; 557–574.

Iriarte J. Mov Disord 2001 Nov;16(6):1180-3.

Johns MW. Sleep 1991Dec;14(6):540-5.

Kimura K. Sleep 1997 Oct;20(10):891-4.

Kundermann B. J Psych Res 45 (2011) 1585-92

Lapierre O. Neurology 1992; 42: 1371-1374

Lo Coco D. Neurol Sci. 2011 Jul 13.

Mahowald MW. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1340-1341

McNamara. In:Saunders and Sullivan (Eds) Sleep and Breathing. Dekker, New York.1994;493–528.

Olson EJ. Brain 2000;123:331–339.

Parrino L. J Clin Neurophysiol 1996; 13: 314-323

Rye DB. J Sleep Res. 2000 Mar;9(1):63-9

Roche S. Neurophysiol Clin. 2007;37(4):261-4.

Schenck C. Neurology 1996;46:388–93.

Schenck CH. Sleep 2002; 25: 120–38.

Stiasny-Kolster K. Mov Disord. 2007 Dec;22(16):2386-93.

Tachibana N. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997 Nov;63(5):678-81.

Walters AS. Sleep Med. 2003 Mar;4(2):121-32.

Wetter TC. Sleep Med. 2002 Jan;3(1):33-6.

Wetter TC. Sleep 2000; 23: 361-367