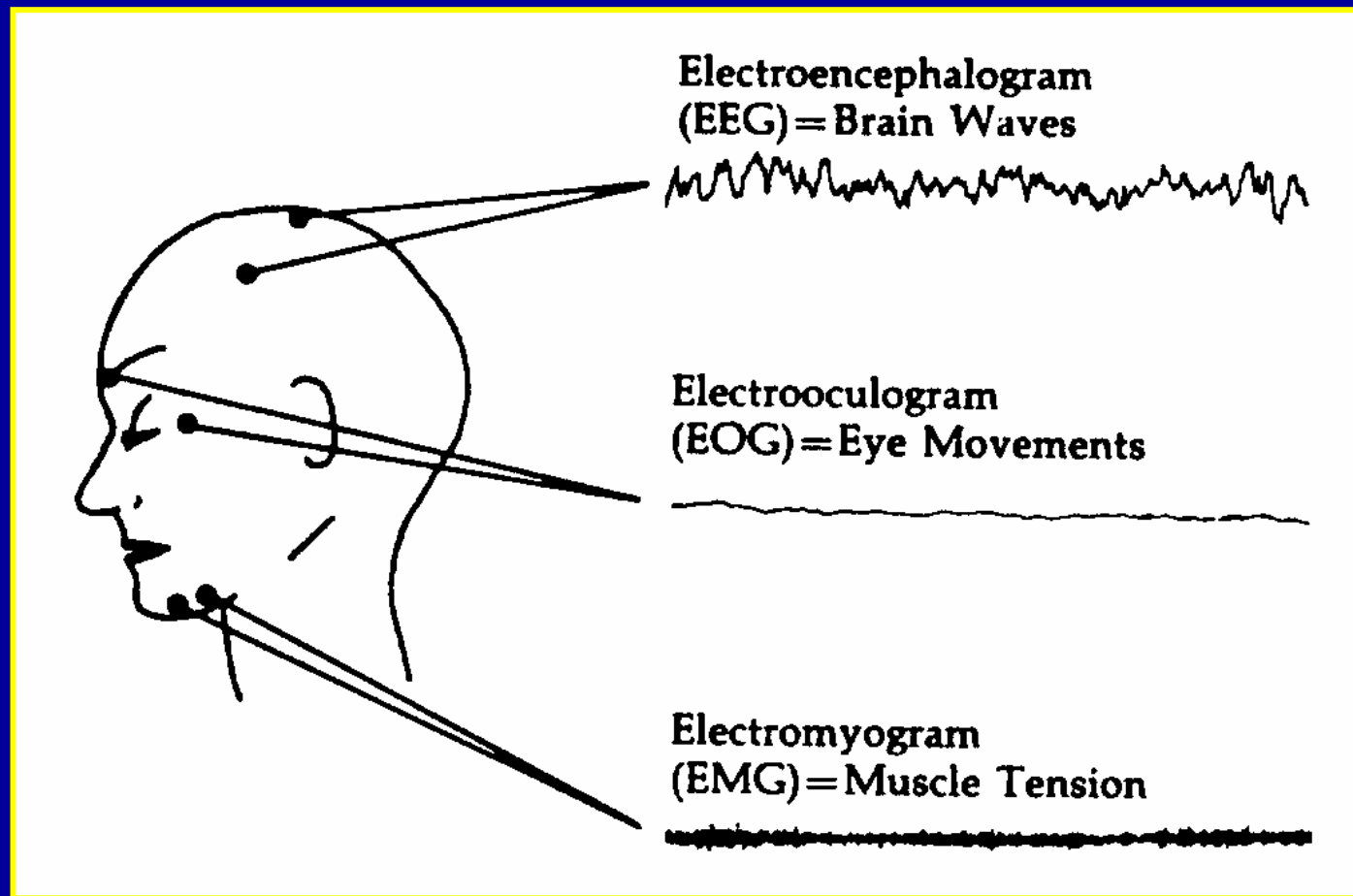


Generalità sul sonno fisiologico

WWW.FISIOKINESITERAPIA.BIZ

Polygraphic Monitoring





EEG

Awake: low voltage – random, fast



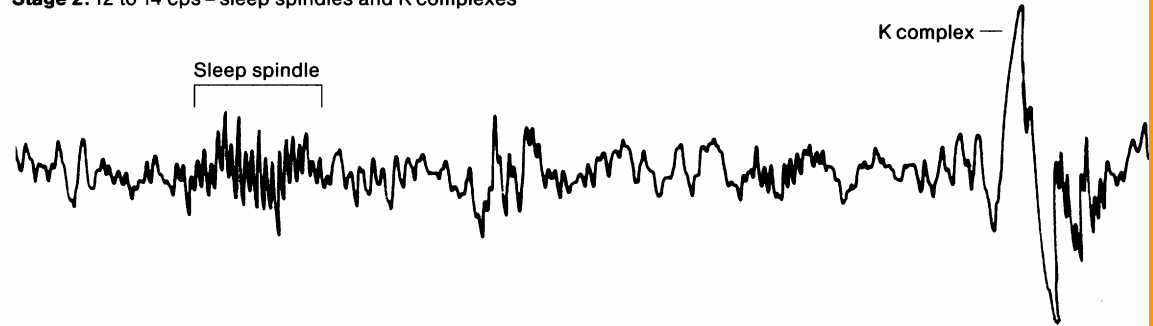
Drowsy: 8 to 12 cps – alpha waves



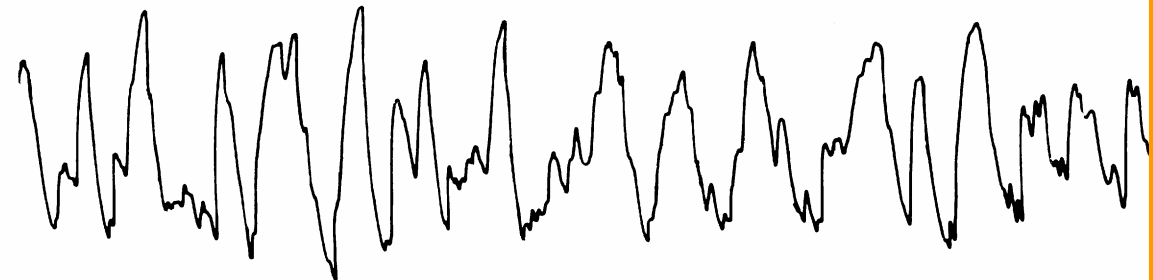
Stage 1: 3 to 7 cps – theta waves



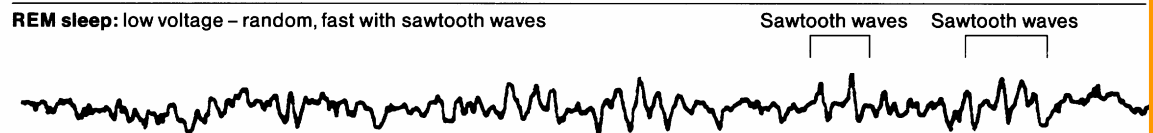
Stage 2: 12 to 14 cps – sleep spindles and K complexes



Delta sleep: (stages 3 and 4) $1/2$ to 2 cps – delta waves $>75 \mu$ V

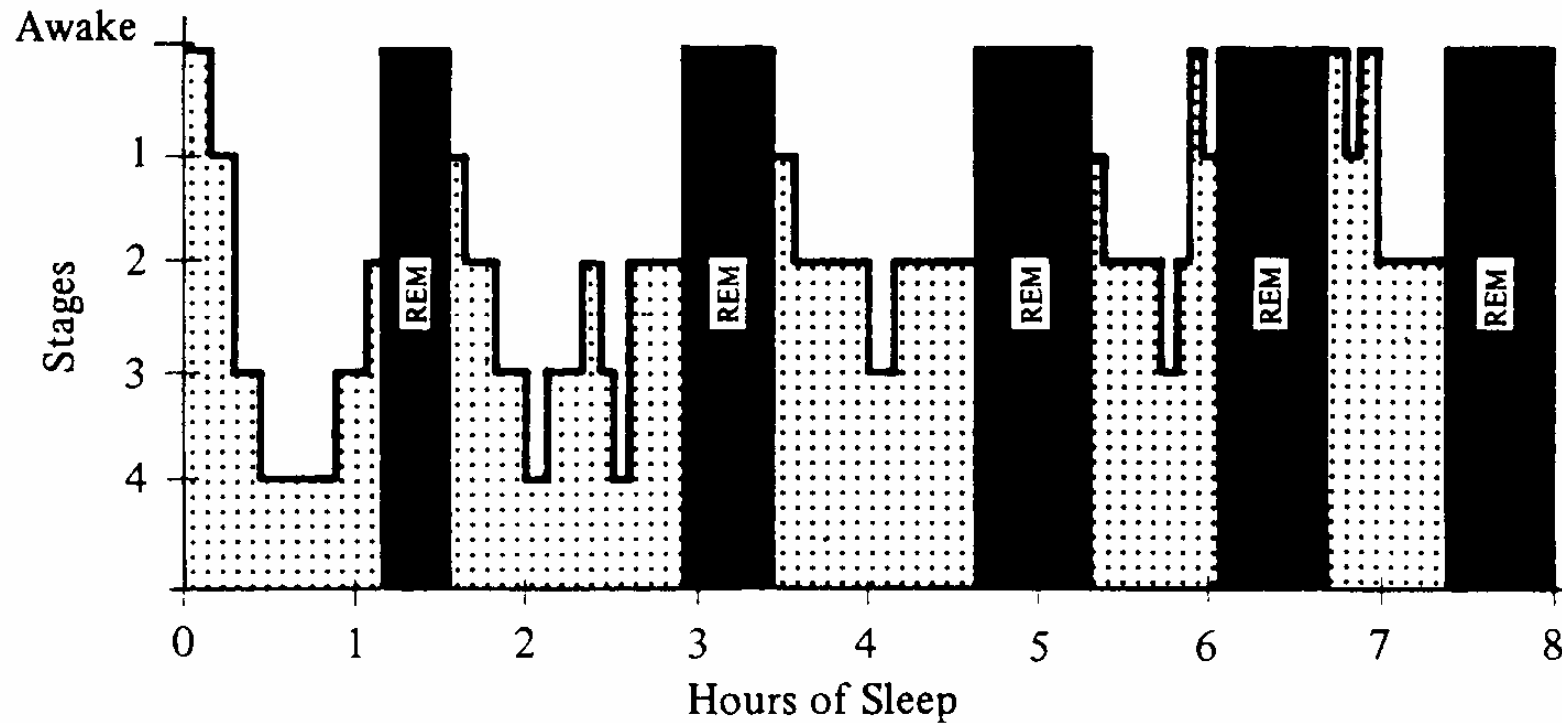


REM sleep: low voltage – random, fast with sawtooth waves



Normal Sleep Histogram

SEQUENCES OF STATES AND STAGES OF SLEEP ON A TYPICAL NIGHT



VARIAZIONI CIRCADIANE DELLA PROPENSIONE AL SONNO

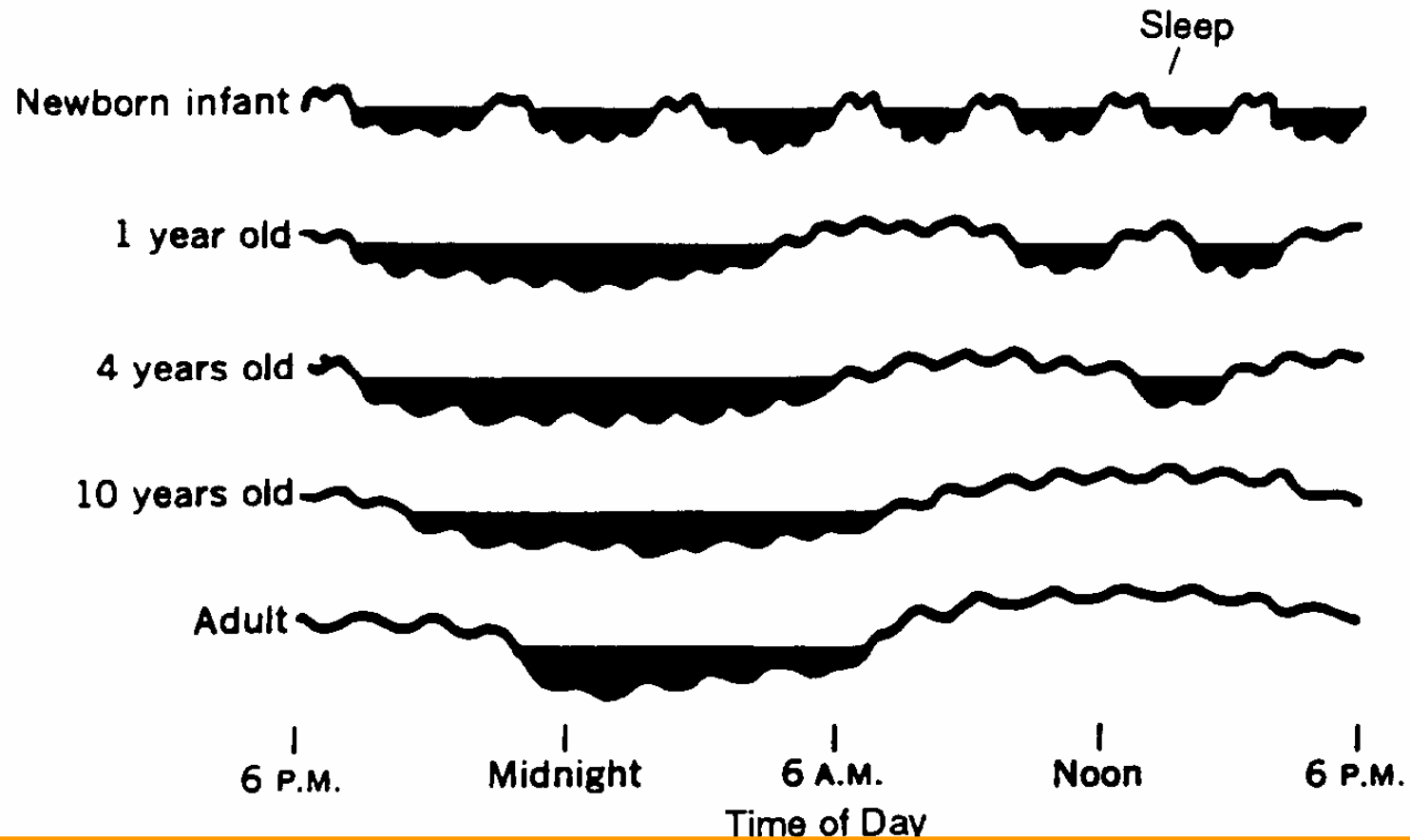


Sonno Normale

- Bisogno di sonno medio 8.3 ore
- Latenza normale di sonno: 10 minuti
- Normale struttura del sonno
 - 5% stadio 1 NREM
 - 50% stadio 2 NREM
 - 15-25% stadi 3 e 4 NREM (“slow wave sleep”)
 - 25% REM
- Sonnellini all’inizio e fine della vita

Sonno ed età della vita

AS A CHILD DEVELOPS, ITS SLEEP GRADUALLY BECOMES RESTRICTED TO THE NIGHT



La regolazione del sonno dipende da tre ordini di fattori:

- 1) un processo circadiano, controllato dall'orologio biologico interno;
- 2) un processo omeostatico determinato dalla durata della veglia precedente;
- 3) un processo ultradiano che regola l'alternanza del sonno NREM e REM.

Principali quadri

Insonnia: difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno o nella sensazione di sonno non ristoratore, che compromette il funzionamento diurno.

Ipersonnia: tendenza ad addormentarsi durante il giorno in luoghi e tempi inappropriati, associati a fatica, incapacità a concentrarsi, compromissione delle performance psicomotorie.

Disturbi del ritmo circadiano del sonno: incapacità a dormire e a rimanere svegli nei periodi appropriati.

Parasonnie : movimenti o comportamenti anormali durante il sonno.

Insonnia - Definizione

- ✓ Sensazione di sonno insufficiente, disturbato, o poco ristoratore.
- ✓ Inadeguato a mantenere le comuni attività quotidiane.

Insonnia - Classificazione in base al periodo di comparsa nella notte

- Iniziale: difficoltà all'addormentamento (maggiore di 30 minuti)
- Centrale: risveglio prolungato o frequenti risvegli nel corso della notte.
- Terminale: risveglio mattutino precoce.

Insonnia – Classificazione in base alla durata

- ✓ Transitoria: alcuni giorni.
- ✓ A breve termine: meno di 4 settimane.
- ✓ Cronica: più di 4 settimane.

Insonnia - Prevalenza (USA)

Indagine su 5622 soggetti:

Insonnia cronica 10%

- ✓ Insonnia legata a cause psichiatriche 10,3%
- ✓ Insonnia primaria 1,3%
- ✓ Insonnia legata a cause mediche 0,5%
- ✓ Disturbi del ritmo circadiano 0,3%
- ✓ Uso di sostanze 0,2%

(Ohayon, 1997)

Insonnia - Epidemiologia

- Più frequente nelle femmine.
- Aumenta con il progredire dell'età.
- Nei maschi primo picco tra i 24 e i 34 anni e secondo picco dopo i 65 anni.
- Nelle femmine in coincidenza della menopausa e dopo i 65 anni.
- Fattori predisponenti: sesso femminile, classi sociali meno elevate, single, pensionato, casalinga

Gli effetti dell'insonnia durante il giorno

- ✓ Stanchezza;
 - ✓ difficoltà di concentrazione;
 - ✓ tensione, irritabilità;
 - ✓ riduzione dell'efficienza lavorativa;
 - ✓ cefalea, nausea, dolori muscolari;
 - ✓ disturbi della memoria.
-
- ✓ Sonnolenza diurna

IPERSONNIE

- IPERSONNIE ESSENZIALI:
 - Narcolessia
 - Ipersonnia idiopatica
- IPERSONNIE PERIODICHE
 - S. di Kleine-Levin
 - Ipersonnia catameniale
 - Ipersonnie ricorrenti sintomatiche
 - Stupor endozepinico
 - Ipersonnia associata a infarto talamico paramediano

NARCOLESSIA

- Attacchi di sonno
- Cataplessia
- Paralisi del sonno
- Allucinazioni ipnagogiche

Narcolessia- Epidemiologia

- Prevalenza:
 - 2-5 casi/10000 (Europa, USA)
 - 59 casi/ 10000 (Giappone)
 - 0,02 casi/10000 (Israele)
- M=F
- Età di comparsa
 - Media: 18-25 anni
 - Il picco: 35-45 anni
 - 10% dei casi prima dei 10 anni
 - 4% dei casi oltre i 50 anni

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno- Diagnosi

- Valutazione clinica
- Polisonnografia (PSG)
- Diagnostica per immagini (endoscopia con manovra di Muller, cefalometria, RMN collo)

Spettro di Disturbi respiratori nel sonno (Sleep Disordered Breathing, SDB)

Russamento “non-patologico” da quello “patologico” non può essere distinto su base esclusivamente anamnestica

Russamento vs.
semplice ↓

Assenza di anomalie ventilatorie
(ipercapnia, ipossia) “benigna”
ma a rischio di OSAS

Ipopnea ↓

Ostruzione parziale delle vie aeree superiori (riduzione 50% flusso aereo)
Pattern più **comune** nel bambino

vs.

Apnea ↓

Durata:
10 secondi
2 cicli respiratori

OSAS: Clinica

Sintomi notturni

- Russamento abituale (in tutte le posizioni, per la maggior parte della notte)
- Pause respiratorie riferite dal partner
- Risvegli con sensazione di soffocamento
 - Movimenti corporei (al termine dell'apnea)
 - Nicturia - enuresi

Sintomi diurni

- Eccessiva sonnolenza diurna
 - Cefalea mattutina
 - Secchezza delle fauci al risveglio
 - Difficoltà di concentrazione (comportamenti automatici)
 - Deterioramento cognitivo

OSAS: Clinica

Segni

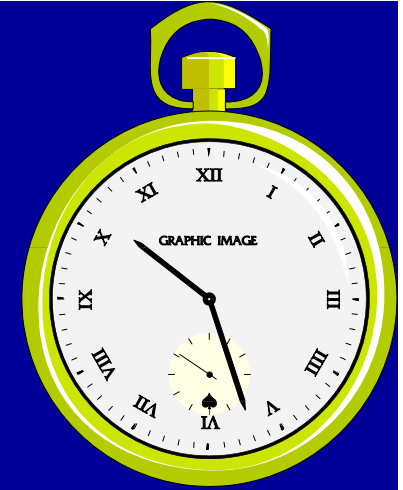
- **Obesità** → BMI >30 kg/m²
- **Distribuzione** → circonferenza collo >43 cm (M)
>41 cm (F)
- **Anomalie craniofaciali** → (micrognazia, macroglossia, retrognazia)
- **Ostruzioni delle vie aeree superiori** → (ipertrofia linfatica)



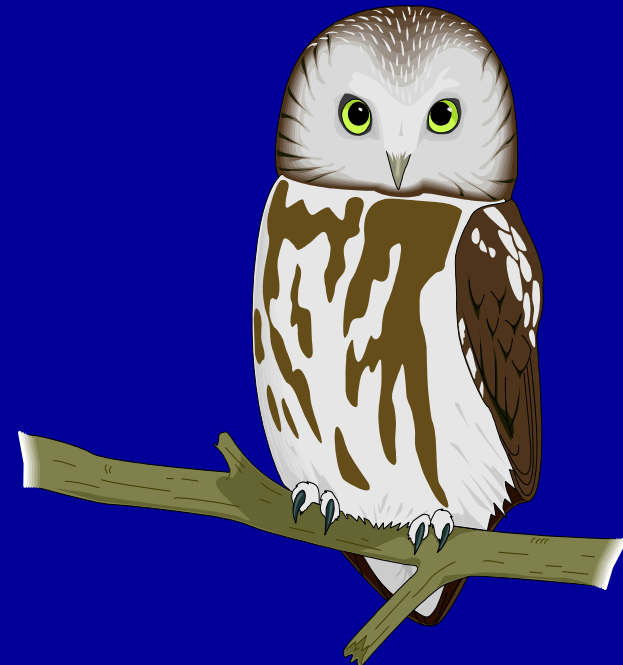
Opzioni terapeutiche

- Terapia comportamentale
- Ventiloterapia
- Terapia chirurgica (ORL, chirurgia maxillofaciale)
- Avanzamento mandibolare

Disturbi del ritmo circadiano



- Orologio interno per il ciclo sonno-veglia che contrasta con le aspettative sociali



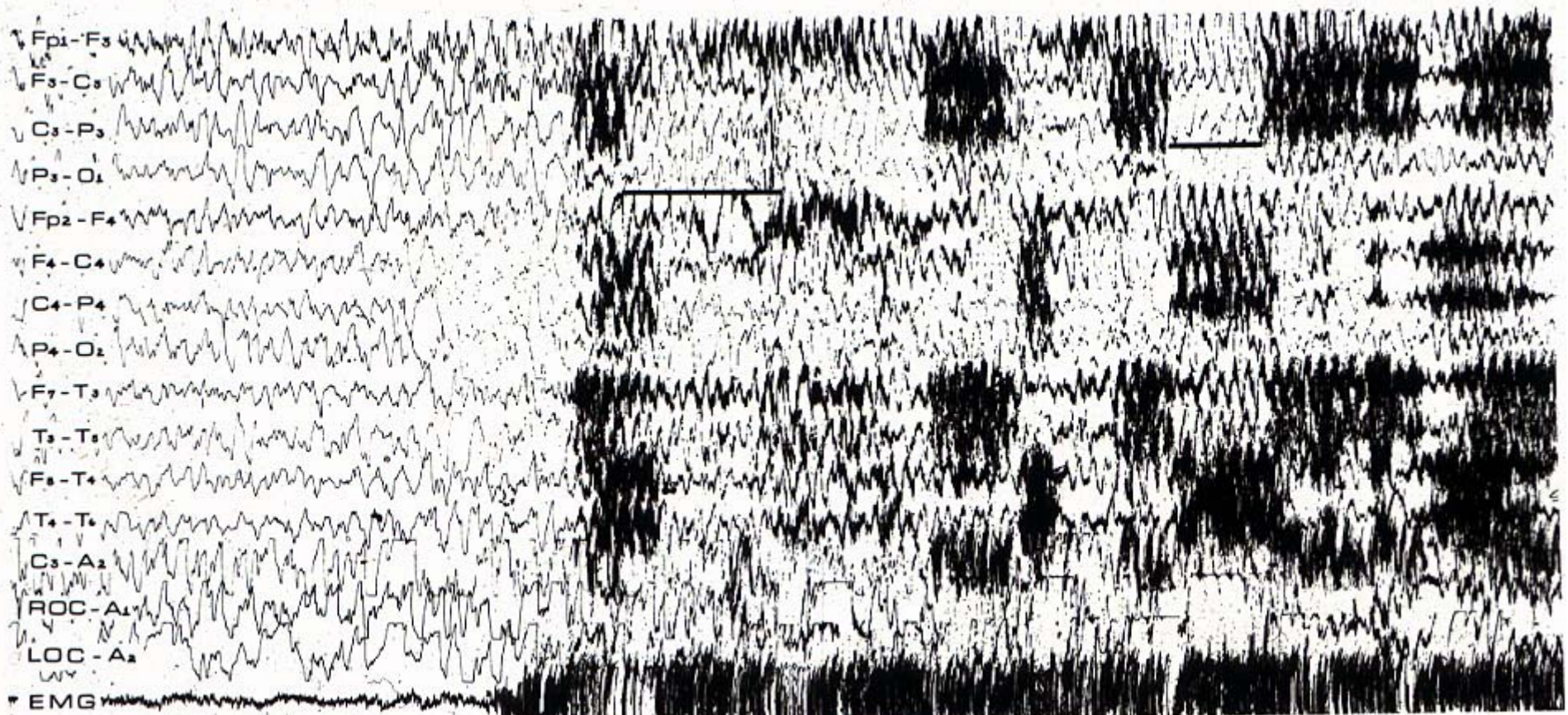
Disturbi del ritmo circadiano

- ✓ Jet lag
- ✓ Disturbo del sonno legato ai turni di lavoro
- ✓ Sindrome da sonno anticipato
- ✓ Sindrome da sonno ritardato
- ✓ Pattern sonno – veglia irregolare
- ✓ Pattern sonno – veglia non di 24 ore (sindrome ipernictemerale)

Parasonnie:

- Comportamenti episodici notturni
 - Quando il cervello si organizza tra gli stati: nei periodi di transizione tra uno stato e l'altro
 - Evoluzione benigna (tendenza alla risoluzione spontanea)
-
- Disturbi dell'arousal
 - Disturbi della transizione sonno-veglia
 - Parasonnie associate al sonno REM
 - Altre parasonnie

Esempio di sonnambulismo dallo stadio 4 NREM



Guilleminault et al., 1995

Caratteristiche comuni delle parasonnie dell'arousal

- ✓ Storia familiare positiva nell'80-90% (componente genetica)
- ✓ Comuni nell'infanzia, si riducono con l'età
 - ✓ Pavor >5 anni
 - ✓ Risvegli confusionali 5-7 aa
 - ✓ Sonnambulismo 12 aa 0,7-2% adulti
- ✓ Non associati a psicopatologia
- ✓ Parziale risveglio dal sonno profondo

Caratteristiche comuni delle parasonnie dell'arousal

- Tendenza ad insorgere durante il sonno profondo (77 % dagli stadi 3-4 NREM)
- Più frequenti nel primo terzo della notte (63%)
- Favoriti da situazioni che determinando un sonno più profondo (es. deprivazione di sonno, età giovanile, febbre) o più frammentato (es. dolore, cefalea, situazioni ambientali)
- Provocabili con somministrazione di stimoli esterni durante il sonno profondo

INCUBI

Sogni terrifici e vividi

Determinano il risveglio

Nell'ultima parte della notte

Spaventato ma ben orientato e riesce a raccontare il sogno

Prevalenza variabile tra il 10% e il 50 % tra i 3-6 anni

PSG: risveglio in REM

Se ricorrenti indagine per eventuale rischio psicopatologico

Farmaci soppressori del REM; Imipramina (

Disturbi del passaggio sonno-veglia

- Movimenti ritmici nel sonno
- Movimenti periodici degli arti inferiori
- Mioclonie ipniche (60-70% dei bambini)
- Sonniloquio
- Crampi notturni

Diagnosi differenziale parasonnie-epilessia

	NFLE	Parasonnie
Età di insorgenza	12-14aa	>10 aa
Attaachi/mese	36 ±12	1-4
Frequenza	↑ =	↓
Semeiologia motoria	Stereotipata	Polimorfica
Epoca della notte	Qualunque	Primo terzo
Durata	In genere <1min	>1min
Presenza di posture distoniche	Si	No

DISTURBO COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM (RBD)

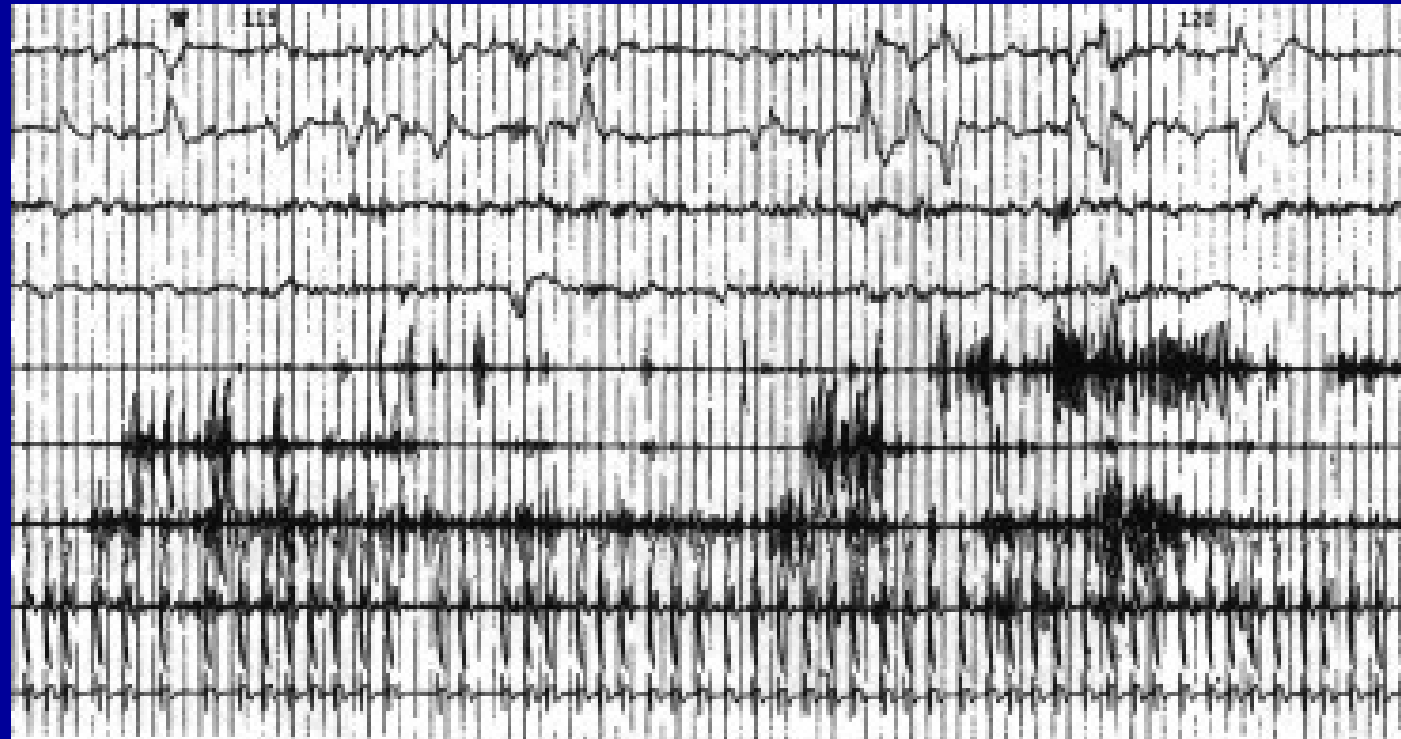
- Assenza dell'atonia muscolare del sonno REM
- Intensa attività motoria (in genere esplosiva)
- Spesso (>70%) ferite a sé o a compagni di letto
- Correlata all'attività onirica (sogni paurosi, vividi, sgradevoli >90%; il più ricorrente è essere aggrediti da animali o persone sconosciute)
- Disturbo di comportamento e sogno

RBD- EPIDEMIOLOGIA

- Età media di inizio dei disturbi >50 anni (52,6 anni; alla presentazione 59,3 aa (Schenck & Mahowald, 1990), range molto ampio)
- M/F 9:1
- Idiopatico in circa il 60% dei casi
- Associazione con patologie del sonno (narcolessia)
- Associazione con disturbi del movimento (atrofia multisistemica, malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy)

Disturbo Comportamentale del Sonno REM

L-OC-A1
R-OC-A1
C3-A2
O1-A2
Submental EMG
Ant Tibialis EMG
Scalene EMG
Diaphragm EMG
ECG



Schenck & Mahowald, 1986

Terapia: igiene del sonno

- Andare a letto e alzarsi sempre alla stessa ora
- Effettuare attività fisica la mattina; mai in tarda serata
- Esporsi alla luce del sole durante la giornata, soprattutto nel pomeriggio.
- Mantenere una temperatura ideale (18°C circa), un'oscurità ottimale ed un'atmosfera silenziosa nella stanza da letto.
- Utilizzare il letto soltanto per dormire o per l'attività sessuale.
- Non svolgere attività stimolanti prima di andare a letto.
- Se proprio non si riesce a dormire è meglio alzarsi dal letto ed aspettare di sentirsi veramente assonnati prima di coricarsi nuovo.

Terapia: Farmaci

- Ipnotici
- Ansiolitici e antidepressivi
- Antistaminici
- Ipnotici naturali

Scelta dei farmaci ipnoinducenti

I farmaci ipnoinducenti devono essere utilizzati sulla base della loro emivita plasmatica e della situazione clinica.

- per la difficoltà di addormentamento sono indicati farmaci ad azione breve;
- nell'insonnia caratterizzata da frequenti risvegli notturni quelli con durata d'azione intermedia;
- nell'insonnia con risveglio mattutino precoce quelli ad azione intermedio-lunga.

Quando e come usare gli ipnotici

- **Insonnie transitorie e occasionali:** assunzione quotidiana per non piu' di 3 settimane
 1. restituzione di un sonno simile a quello normale
 2. evita l'instaurarsi di condizionamenti negativi che potrebbero portare alla cronicizzazione del problema.
- **Insonnia cronica:** assunzione per un mese ogni sera o per 3-4 mesi in modo intermittente (3 notti su 7)

Ipnotici naturali

- Valeriana officinalis
- Passiflora incarnata
- Crataegus oxyacantha
- Anthemis nobilis
- Altri.....

Ansiolitici

Principio attivo

Nome commerciale

Alprazolam

Frontal, Mialin, Valeans, Xanax

Bromazepam

Compendium, Lexotan, Lexotan plus, Lexil

Buspirone

Axoren, Buspar, Buspimen

Clobazam

Frisium

Clorazepato

Transene

Clordemetildiazepam

En

Clordiazepossido

Librium, Psicofar, Reliberan

Clotiazepam

Rizen, Tienor

Diazepam

Valium, Aliseum, Ansiolin, Diazemuls, Noan,

Tranquirit, Vatan

Etizolam

Depas, Pasaden

Ketazolam

Anseren

Lorazepam

Tavor, Control, Lorans, Dorom,

Oxazepam

Serpax, Oxapam, Limbial

Pinazepam

Domar

Prazepam

Prazene, Trepidant

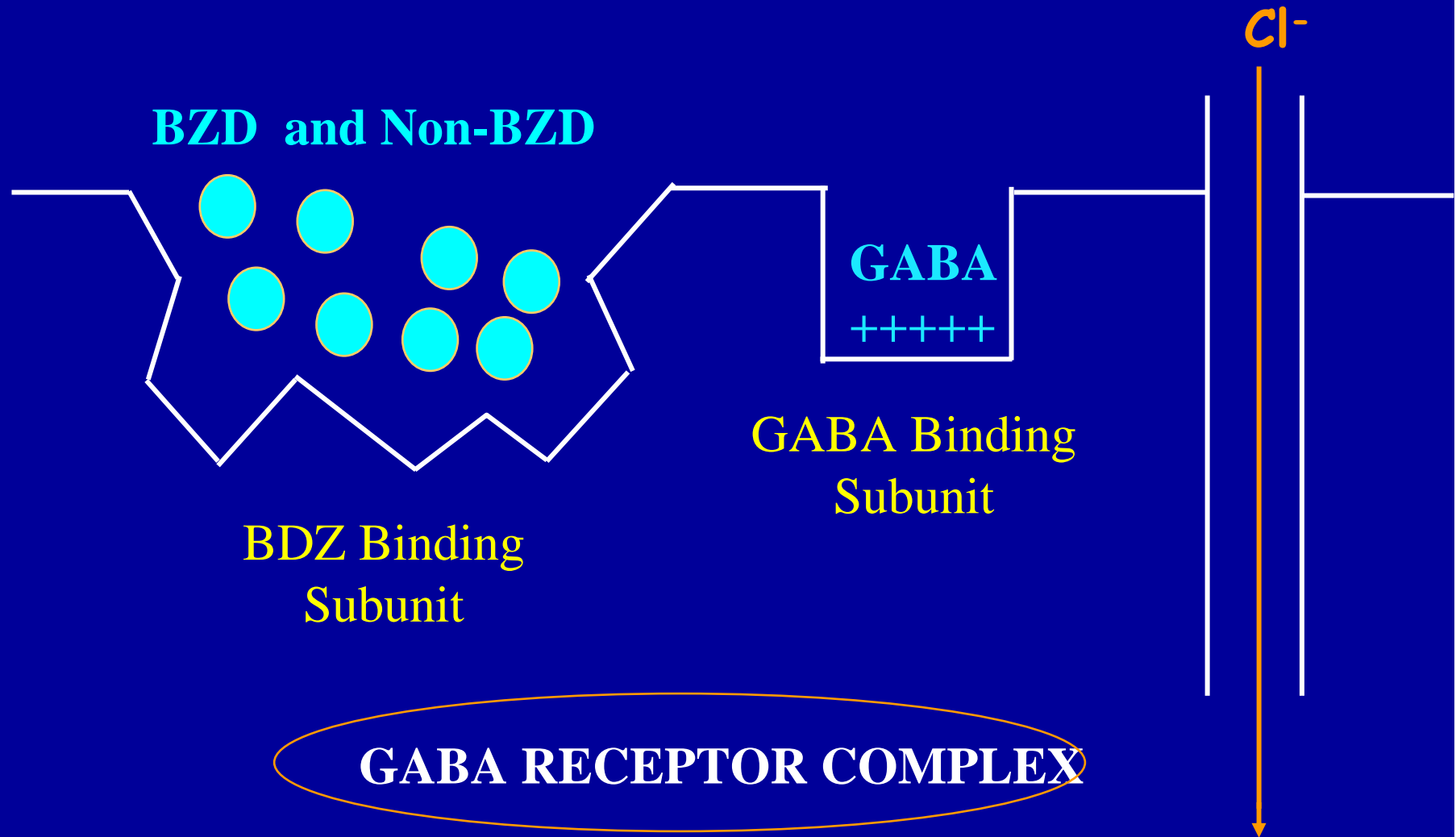
Antidepressivi

<i>Principio attivo</i>	<i>Nome commerciale</i>	<i>Principio attivo commerciale</i>	<i>Nome</i>
Amisulpride	Deniban, Sulamid	Maprotilina	Ludiomil
Amitriptilina	Laroxyl, Adepril, Amilit-IFI, Triptizol	Mianserina	Lantanon
Citalopram	Elopram, Seropram	Mirtazapina	Remeron
Clomipramina	Anafranil	Moclobemide	Aurorix
Desipramina	Nortimil	Nortriptilina	Noritren, Vividyl
Dotiepina	Protiaden	Paroxetina	Sereupin, Seroxat
Fluoxetina	Prozac, Diesan, Fluoxeren	Reboxetina	Davedax, Edronax
Fluvoxamina	Dumirox, Fevarin, Maveral	Sertralina	Zoloft
Imipramina	TofraniL	Trazodone	Trittico
		Trimipradina	Surmontil
		Venlafaxina	Efexor
		Viloxazina	Vicilan

Ipnotici e sedativi

<i>Principio attivo</i>	<i>Nome comm.</i>	<i>Emivita(met.attivo*)</i>
Brotizolam	Lendormin	4-7
Estazolam	Esilgan	10-30
Flunitrazepam	Darkene, Roipnol, Valsera	15-30*
Flurazepam	Dalmadorm, Felison, Flunox, Remdue, Valdorm	40-100*
Lormetazepam	Minias	9-15
Midazolam	Ipnovel	2-3
N demetildiazepam	MADAR notte	40-150
Niaprazina	Nopron	
Nitrazepam	Mogadon	24-31
Quazepam	Quazium	20-50
Temazepam	Euipnos/Normison intermedia	8-15
Triazolam	Halcion, Songar	2-5
Zolpidem	Stilnox/Nottem	1,5-4
Zopiclone	Imovane	3,5-6
Zaleplon	Sonata	1-1,5

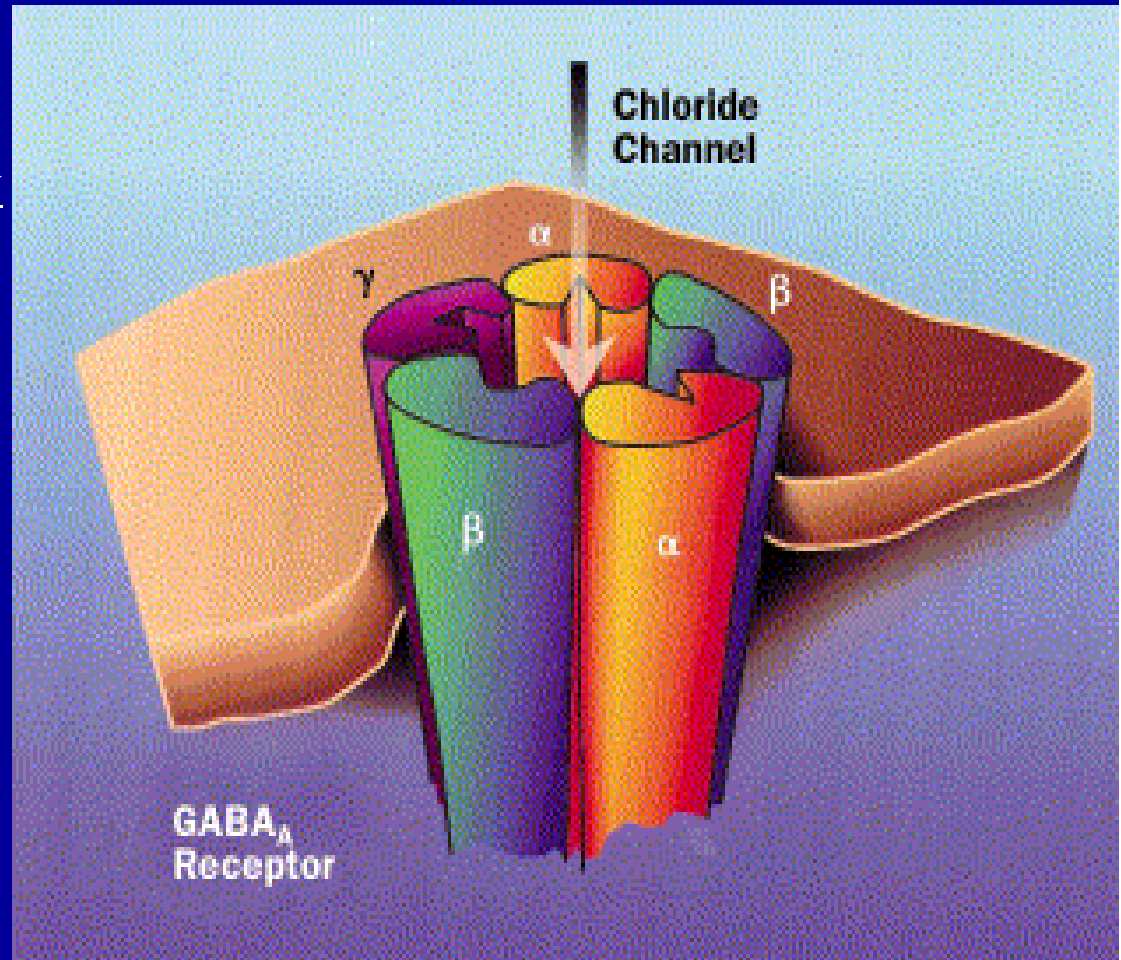
Hypnotic agents: Pharmacodynamics



Hypnotics BZD and Non-BZD

Pharmacodynamics

Classic BZD bind nonspecifically to all receptor subtypes while cyclopyrrolones (zopiclone), imidazopyridines (zolpidem) and pyrazolopyrimidines (zaleplon) bind selectively on the alpha-1 subunit of the gaba-receptor complex. Significance of this selective binding is not known.



Hypnotics BZD and Non-BZD

Pharmacokinetics

- ▲ $\frac{1}{2}$ half-life
- ▲ Active Metabolites
- ▲ Rapid Clearance [Concomitant diseases]
- ▲ Drug-drug Interactions [Concomitant (psychotropic) medications]



drug bioavailability [changes in absorption, distribution, metabolism, excretion, tissue sensitivity]

PKs of hypnotics commonly used for insomnia

half-life (h) metabolism active metabolites

Short-acting

Brotizolam	3-6	conjugation	no
Triazolam	2-5	oxidation	no
Zaleplon	1.0	oxidation	no
Zolpidem	1.4-3.5	oxidation	no
Zopiclone	3.5-6.5	oxidation	no

PKs of hypnotics commonly used for insomnia

	half-life (h)	metabolism	active metabolites
			Intermediate-acting
Estazolam	10-30	oxidation	no
Flunitrazepam	15-30	oxidation/nitroreduction	yes
Lormetazepam	7-11	conjugation	no

PKs of hypnotics commonly used for insomnia

	half-life (h)	metabolism	active metabolites
Long-acting			
Flurazepam yes	50-240		oxidation
Quazepam yes	20-75		oxidation

Ideal safety profile of a hypnotic agent

- No impairment of next-day functioning (residual effects)
 - No effect on learning & memory
 - No rebound-withdrawal symptoms with abrupt discontinuation
 - No tolerance-dependence after extended use
- Safe in either young and older age groups

Schneider, 2001

Tolerance

Dependence

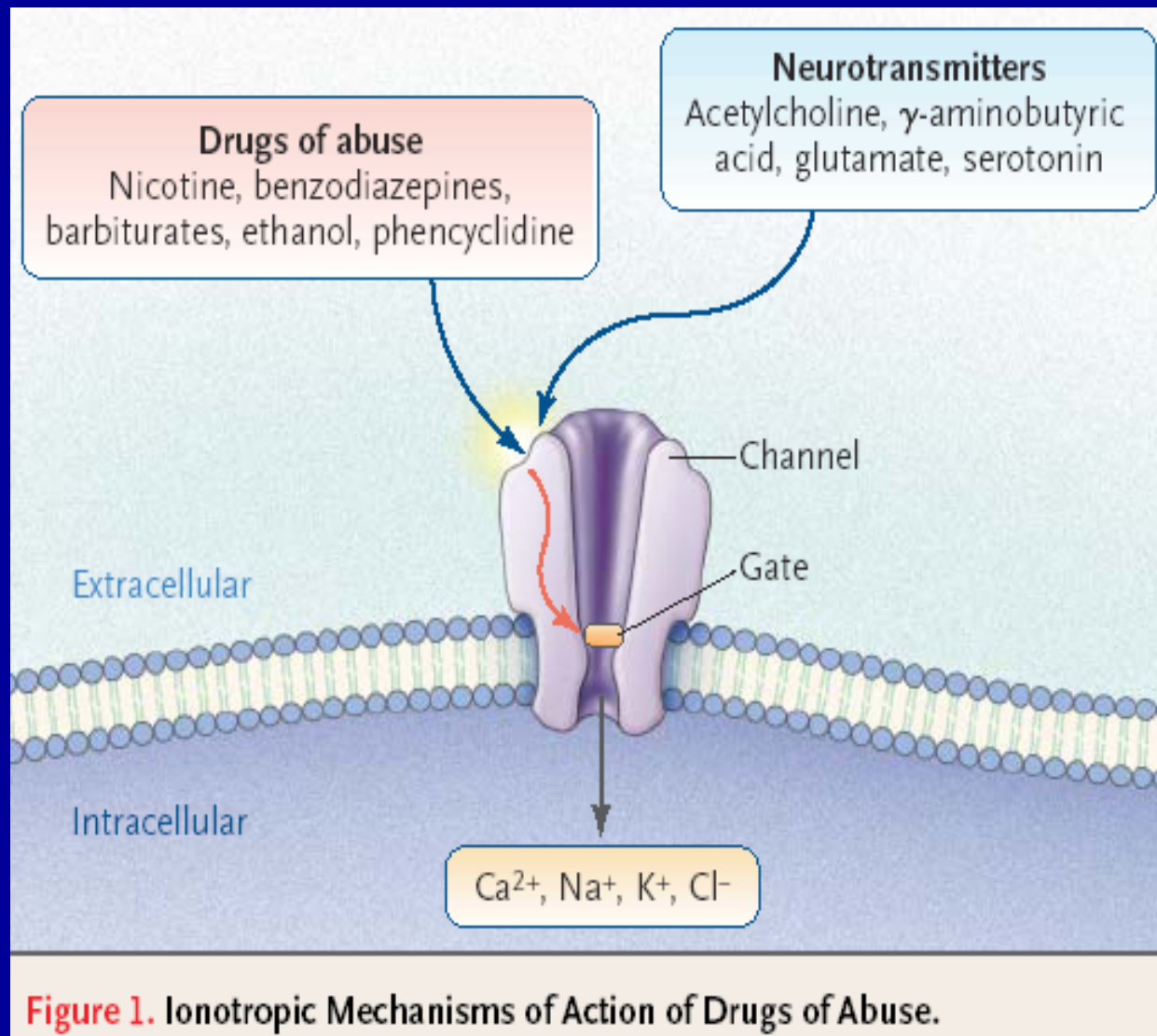
Withdrawal
syndrome

Rebound insomnia

Abuse potential



- ▲ Pharmacological/physicochemical properties of drugs
- ▲ Long-term drug use and neuroadaptation
- ▲ Personality and psychiatric disorders
- ▲ Genetic factors



Camì & Farrè, NEJM
Sept.2003

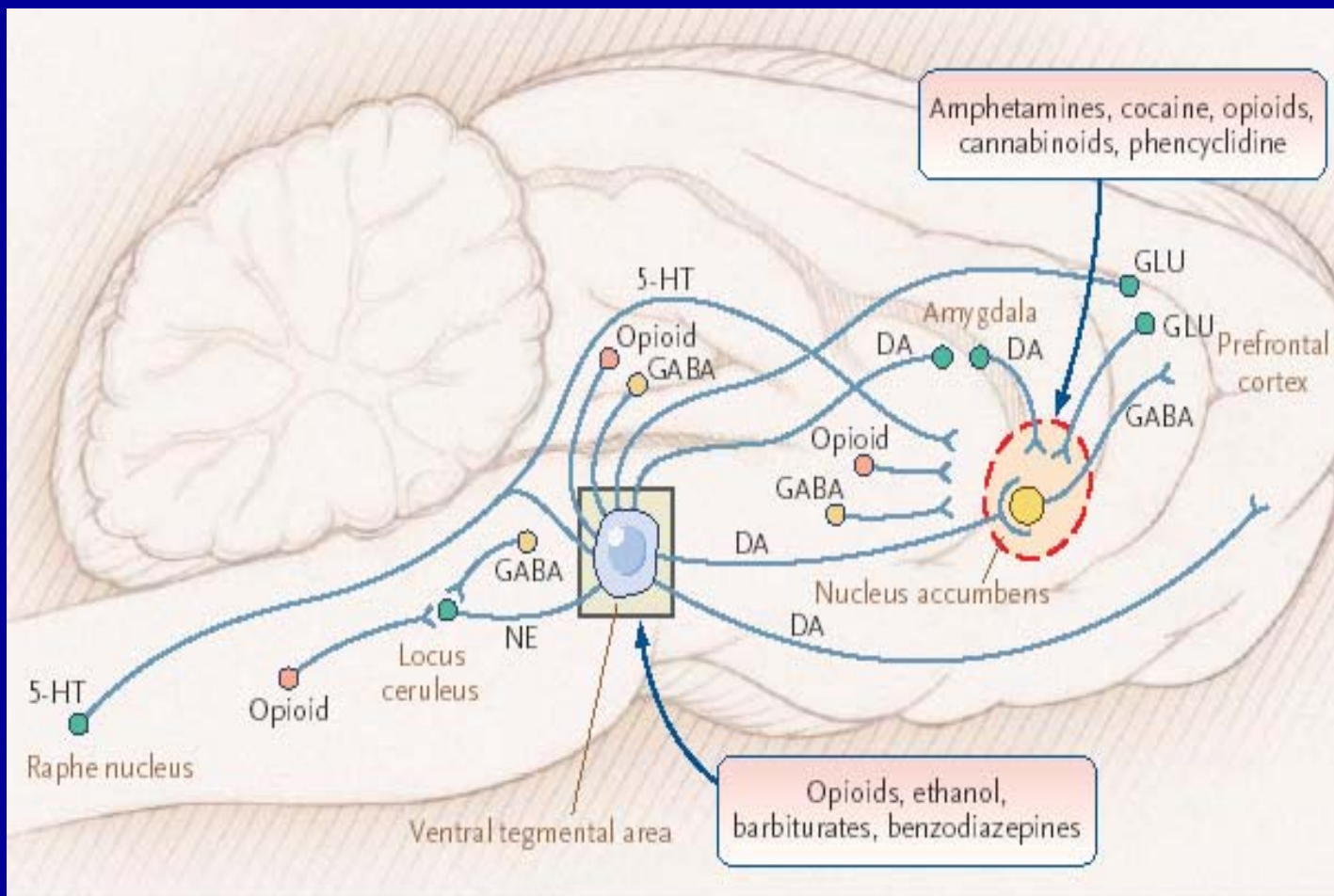


Figure 4. Neural Reward Circuits Important in the Reinforcing Effects of Drugs of Abuse.

Effetti residui	Conseguenze
Spossatezza	Facile affaticabilità nelle attività quotidiane
Diminuzione della vigilanza	Rischio di incidenti lavorativi e sulla strada
Alterazione psicomotoria	Riduzione delle prestazioni diurne
Alterazioni dell'apprendimento	Disturbi del rendimento scolastico e lavorativo
Amnesia	Difficoltà nelle relazioni interpersonali
Ansia	Riduzione delle attività prestazionali
Stato confusionale	Alterazione della qualità di vita

THE USE OF SEDATING MEDICATIONS

A number of studies indicate that using certain medications increases the risk of sleepiness-related crashes, particularly using prescribed benzodiazepine anxiolytics, long-acting hypnotics, sedating antihistamines (H1 class), and tricyclic antidepressants (Kozena et al., 1995; Van Laar et al., 1995; Ray et al., 1992; Leveille et al., 1994; Ceutel, 1995; Gengo, Manning, 1990).

The risks are higher with higher drug doses and for people taking more than one sedating drug simultaneously (Ray et al., 1992). Recreational drug use also may exacerbate sleepiness effects (Kerr et al., 1991).

“ RILUTTANZA “ o INERZIA TERAPEUTICA

NON PRESCRIVE
(per rischio assuefazione)

NON SOSPENDE
(per rischio withdrawal)

EFFETTO NOCEBO

PREVENZIONE verso i
farmaci neuropsicotropi

IPERVALUTAZIONE dei rischi
di assuefazione e dipendenza

Narcolessia-TERAPIA

- Sonnellini programmati diurni.
- Metilfenidato, amfetamine o pemolina.
Alternativamente: protriptilina, mazindolo, selegilina.
- Fluoxetina.
- *Modafinil (200-400 mg die), agonista alfa1 adrenergico: terapia di scelta.*
- Cataplessia, allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno: imipramina, clomipramina, o protriptilina.