

Il sonno e l'insonnia: fisiopatologia e trattamenti

Alessandro Cicolin, Gianluca Miglio, Riccardo Torta

Il sonno, fenomeno misterioso e al contempo riconosciuto come evento profondamente connesso a ogni forma di vita animale, è un processo indispensabile alla sopravvivenza stessa. Costituisce uno dei più complessi e dinamici fenomeni di pura origine cerebrale, risultante dalla combinazione o alternanza di molteplici processi attivi, neurofisiologici e neurobiochimici. Grazie all'applicazione di tecniche di studio più moderne ed allo sviluppo della medicina del sonno, nel corso degli ultimi decenni sono state acquisite molte nozioni in merito alla sua genesi e natura, alle modalità e ai tempi secondo i quali si svolgono e si susseguono i suoi processi, alle sedi anatomiche e quindi ai sistemi neuronali differenti e sinergici che li sottendono e che sono promotori dell'induzione, approfondimento, mantenimento e interruzione del sonno stesso.

Sulle basi della presenza o assenza di movimenti oculari rapidi, si riconoscono differenti tipi di sonno, rispettivamente sonno REM (rapid eye movements, REM) e sonno NREM (not rapid eye movements, NREM). Il sonno NREM a sua volta, in base alla minore o maggiore profondità, si distingue in NREM 1, NREM2 e NREM3 (altrimenti N1, N2, N3). Nonostante ad oggi non sia completamente chiarita la funzione (o meglio, le funzioni) del sonno, le fasi REM e N3 sembrano essere quelle più rilevanti e tanto da essere le sole quasi completamente recuperate in termini temporali a fronte di una restrizione del tempo di sonno (ad es dopo una notte di veglia). Entrambe queste fasi sono caratterizzate da un'elevata soglia per il risveglio, ma sono profondamente differenti sul piano neurofisiologico, essendo la prima caratterizzata da un'attività elettroencefalografica sovrapponibile a quella del sonno N1 o della veglia, mentre nella seconda predomina un'attività lenta (da cui il nome di sonno ad onde lente, slow waves sleep, SWS). Le fasi del sonno si articolano nel corso della notte in cicli successivi della durata di 70-90 minuti, secondo una sequenza relativamente preordinata (N1 > N2 > N3 > N2 > N1 > REM).

Ad oggi si riconoscono quattro sistemi principali che, interagendo tra loro, regolano il sonno. L'oscillatore circadiano responsabile dell'organizzazione del ciclo sonno-veglia nelle 24 ore è costituito dal nucleo sovrachiasmatico ed è posto a livello ipotalamico. L'oscillatore ultradiano, a livello del tronco encefalico (popolazioni neuronali REM-off e REM-on), fa sì che il sonno si articoli in cicli secondo una precisa alternanza NREM-REM. Il sistema omeostatico, che regola la propensione all'addormentamento, trova una stretta correlazione (anche se non l'unica) con l'andamento della concentrazione di adenosina nella corteccia frontobasale, direttamente proporzionale al numero di ore trascorse in veglia. Il sistema dell'arousal regola la stabilità del sonno (addormentamenti e risvegli), sul piano anatomico è costituito dalla sostanza reticolare attivante ascendente e dal suo complesso sistema di integrazione basato sulle oressine, famiglia di neurotrasmettitori prodotti a livello dell'ipotalamo laterale.

L'insonnia è il più frequente fra i disturbi del sonno poiché, se si considerano anche le forme transitorie, interessa una percentuale superiore al 40% della popolazione generale, con una prevalenza nettamente più elevata nelle fasce di età più avanzata e nel sesso femminile. Tuttavia solo nel 10% dei soggetti il problema compromette significativamente il funzionamento dell'individuo e necessita quindi di trattamento.

La diagnosi di insonnia non può fondarsi sul numero di ore di sonno nel corso della notte o del tempo impiegato ad addormentarsi. Il fabbisogno di sonno ha infatti una grande variabilità individuale e non esistono dei valori assoluti di durata ottimale. Con il termine di insonnia si deve pertanto intendere la sensazione puramente soggettiva di un sonno insufficiente o poco ristoratore e tale da determinare usualmente una compromissione delle attività diurne. La diagnosi non può inoltre prescindere da un'accurata anamnesi volta ad evidenziare la presenza di contestuali (o sottesi) disturbi del ritmo sonno-veglia (disturbi da anticipo o ritardo del ciclo di sonno), disturbi motori (quali la sindrome delle gambe senza riposo) o disturbi respiratori nel sonno (sindrome delle apnee ostruttive nel sonno) che possono talora simulare un'insonnia.

L'International Classification of Sleep Disorders 3 (2014) classifica le insonnie sulla base della durata (superiore od inferiore ai 3 mesi) in croniche e transitorie con differenti sottotipi, anche se su un piano eziopatogenetico si distinguono forme primarie e secondarie; sempre meno valore assumono i descrittori clinici quali "di addormentamento", "intermedia" e "tardiva-risveglio precoce".

Nelle forme primarie, che vedono un'importante predisposizione genetica, ad essere "fragile" è il sistema biologico che regola il sonno, indipendentemente dal fatto che possano trovare sul piano anamnestico un fattore scatenante. Usualmente esordiscono in età giovane-adulta e, se non trattate, hanno andamento cronico, peraltro con possibili fasi di remissione. Sul piano neurofisiologico, oltre ad un'aumentata latenza di addormentamento, un'incremento della veglia infrasonno ed una riduzione del tempo totale di sonno, appare tipicamente carente la rappresentazione del sonno ad onde lente.

Le forme secondarie possono dipendere da fattori fisici e ambientali (ad es presenza di dolore, ambiente non confortevole), medici (ad es ipertiroidismo, disturbi respiratori), mentali (ad es disturbi d'ansia, dell'umore), farmacologici (ad es caffeina, benzodiazepine, alcol) e situazionali (ad es lutti, perdita di lavoro). Le insonnie

secondarie, per essere tali, devono intrattenere una stretta relazione (temporale e quantitativa) con il disturbo primario e non essere semplicemente in comorbidità.

La terapia delle insonnie prevede un approccio sia farmacologico che non farmacologico, clinicamente indissolubili.

Sul piano farmacologico la terapia si può avvalere di classi farmacologiche diverse, interagenti con differenti sistemi neurotrasmettitoriali.

I farmaci attualmente più utilizzati nel trattamento delle insonnie sono i composti benzodiazepinici (triazolam, lormetazepam, brotizolam, ecc) e i nuovi ipnoinducenti non-benzodiazepinici a cui appartengono le imidazopiridine (zolpidem) ed i ciclopirroloni (zopiclone) interagenti con il sistema GABAergico. Trovano impiego nelle forme di insonnia occasionale o transitoria (6-9 settimane) e, in corso di terapia, deve essere monitorizzata la comparsa di tollerance (progressiva perdita di efficacia non necessità di incremento della dose), sonnolenza mattutina residua, disturbi respiratori nel sonno, disturbi cognitivi (memoria, attentività).

Recentemente l'attenzione della comunità scientifica ipnologica si è spostata verso farmaci in grado di potenziare il sonno ad onde lente, quindi di rispondere, almeno su un piano razionale, meglio alle caratteristiche neurofisiologiche delle insonnie primarie (caratterizzate appunto da un deficit di questo tipo di sonno). Sono piuttosto eterogenee sia sul piano delle indicazioni d'impiego (antidepressivi, neurolettici, antiistaminici, antiepilettici) sia farmacodinamico (antagonisti del recettore 5HT_{2a}, bloccanti del canale Ca₂ voltaggio dipendenti, agonisti del recettore malatoninico, antagonisti del recettore oressinico). Alcune di queste molecole sono da tempo in commercio (ad es trazodone, agomelatina, mirtazapina, pregabalin, quetiapina) e, non trovando autorizzazione ministeriale, vengono impiegate off label, altre sono in fase più o meno avanzata di studio e/o autorizzazione (ad es ramelteon, eplivanserina, suvorexant).

Sul piano non farmacologico la terapia deve essere volta a ripristinare, se alterata, la corretta igiene del sonno e ricreare un'adeguata pressione omeostatica mediante tecniche cognitivo-comportamentali (educazionali).

Una corretta igiene del sonno costituisce il presupposto essenziale per il trattamento dell'insonnia indipendentemente dall'adozione di altri approcci terapeutici, verificando in corso di anamnesi che le abitudini del paziente e l'ambiente in cui dorme siano corrette.

Le principali tecniche comportamentali per il trattamento dell'insonnia sono la restrizione di sonno, la terapia del controllo dello stimolo e le tecniche di rilassamento come il training autogeno. Queste tecniche, in modi diversi, sono in grado da un lato di potenziare la spinta omeostatica verso il sonno ad onde lente e di ridurre l'iperarousal cognitivo (frequentemente associato all'insonnia), favorendo quindi addormentamento, durata e profondità del sonno, dall'altro consentono di decondizionare il paziente, rendendolo parte attiva del trattamento.