

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Statistiche

Corso di Laurea Triennale in
Statistica Per l'Economia e L'impresa



RELAZIONE FINALE

Macrostruttura e Microstruttura:

un'analisi statistica sulla qualità del sonno

Relatore:

Prof. Livio Finos

Laureando:

Andrea Pizzeghello

Matricola N: 2068738

Anno Accademico 2025/2026

Indice

1	Introduzione	4
2	La Macrostruttura del Sonno	6
2.1	Cenni di fisiologia: Onde, ritmi cerebrali e Grafoelementi	6
2.2	Polisonnografia e la rilevazione dei segnali	9
2.3	Composizione del sonno e cicli	11
2.4	Stadiazione	15
2.4.1	La veglia	16
2.4.2	Il sonno NREM	17
2.4.3	Stadio S1 - Sonno leggero	17
2.4.4	Stadio S2 - Sonno Intermedio	18
2.4.5	Stadio S3 e S4 - Sonno profondo	19
2.4.6	Fase REM	20
2.4.7	Stadio MT - Movimenti Corporei	21
3	Microstruttura del sonno	22
3.1	Introduzione alla microstruttura del sonno	22
3.2	Definizione e caratteristiche del CAP	23
3.3	Eventi Fasi A	26
3.3.1	FASE A1	27
3.3.2	FASE A2	27
3.3.3	FASE A3	27
3.3.4	La relazione tra CAP e Arousals	28
3.4	Relazione tra CAP e macrostruttura	29

3.5	Applicazioni cliniche del CAP	30
4	Materiale e Metodi	31
4.1	Composizione e fonti dei dati	31
4.2	Analisi dei valori mancanti	33
4.3	Descrizione del dataset	33
4.4	PCA	38
5	Risultati	43
5.1	Analisi descrittiva della Macrostruttura	43
5.1.1	Qualità del Sonno	43
5.1.2	Architettura del sonno	50
5.2	Analisi Inferenziale della Macrostruttura	60
5.2.1	Analisi ANCOVA	60
5.3	Analisi descrittiva della Microstruttura	65
5.4	Analisi Inferenziale Microstruttura	74
5.4.1	Analisi ANCOVA	74
5.4.2	Test Chi-Quadro	77
5.5	Analisi combinata della Macrostruttura e Microstruttura	78
6	Conclusioni	91

Capitolo 1

Introduzione

La ricerca neurofisiologica ha permesso di fare notevoli progressi nello studio del sonno, superando la credenza originaria che lo descriveva come un processo passivo in cui il corpo cade in uno stato di assenza di veglia, per riconoscerlo invece come un processo attivo, dinamico e finemente regolato. I primi studi sulla qualità del riposo si sono concentrati sulla sua macrostruttura, che definisce l'alternanza ciclica e il periodo di permanenza, degli stadi NREM e REM. Tuttavia, gli approcci classici con i quali si procede alla stadiazione presentano forti limiti, tra cui la possibilità di mascherare micro-eventi in grado di peggiorare il riposo notturno attraverso la sua frammentazione. Per una comprensione più precisa sulla continuità e stabilità del sonno, specialmente in presenza di patologie, è stato necessario integrare lo studio della microstruttura. Affinché si possa analizzare l'alternanza tra fasi dinamiche e statiche dell'attività cerebrale durante gli stadi notturni, sono stati individuati dei marcatori specifici per l'instabilità, tra cui il principale è il CAP (Cyclic Alternating Pattern). Il presente elaborato, dopo un approfondimento teorico della macrostruttura e microstruttura del sonno, si pone l'obiettivo di analizzare le registrazioni polisonnografiche di una popolazione composta da soggetti di controllo e pazienti affetti da differenti disturbi del sonno (tra cui insonnia, narcolessia, epilessia del lobo frontale, disturbi respiratori e motori). L'obiettivo è comprendere come queste patologie si differenzino non solo nell'alterare l'architettura globale del riposo, ma soprattutto nel comprometterne la continuità a livello microstrutturale. Attraverso un'analisi statistica descrittiva e inferenziale, supportata dall'Analisi delle Componenti Principali (PCA),

verranno esplorate le relazioni tra gli indici macrostrutturali (come l'efficienza del sonno e i tassi di frammentazione) e la distribuzione delle fasi CAP. L'elaborato si articola descrivendo gli aspetti fisiologici e la macrostruttura nel suo complesso (Capitolo 2), gli aspetti della microstruttura (Capitolo 3), per poi illustrare i materiali e i metodi di indagine applicati al dataset (Capitolo 4) e infine presentare e discutere i risultati emersi dall'analisi quantitativa (Capitolo 5).

Capitolo 2

La Macrostruttura del Sonno

2.1 Cenni di fisiologia: Onde, ritmi cerebrali e Grafoelementi

Il sonno è un complesso processo attivo mediato da strutture cerebrali che ne determinano l'architettura e le fluttuazioni. Per questo motivo, lo studio del segnale polisonnografico deve cominciare dai meccanismi neurofisiologici. L'elettroencefalogramma (EEG) percepisce impulsi elettrici scaturiti dall'attività spontanea della corteccia cerebrale. I potenziali elettrici cerebrali, possono essere classificati in 3 categorie [2]:

- **Attività spontanea:** continuamente presente nel cervello;
- **Potenziali evocati:** componenti del segnale EEG che si presentano in risposta ad uno stimolo.
- **Eventi bioelettrici provocati dai singoli neuroni.**

I due emisferi sono suddivisi in 4 lobi: frontale, parietale, temporale e occipitale. In ogni lobo si collocano delle aree di proiezione, che controllano funzioni specifiche dell'organismo. Il cervello rappresenta il nucleo della vita cognitiva e relazionale di un individuo. Percepisce stimoli sensoriali provenienti dagli organi periferici che vengono convertiti in percezioni coscienti, e da cui traggono origine le risposte motorie. Nonostante svolga il proprio compito come un organo unitario, la corteccia è organizzata in aree funzionali

specializzate, ma il concetto di localizzazione non è rigido, in quanto le differenti aree si integrano tra loro per un coordinamento generale [2]. I **Neuroni** sono l'unità funzionale del sistema nervoso. Presenti nell'ordine dei miliardi (circa 10^{11}) svolgono il compito di ricevere, condurre e trasmettere, grazie alle loro caratteristiche di eccitabilità e conducibilità, l'impulso nervoso attraverso il quale gestiscono il controllo di funzioni cognitive. I neuroni sono composti da un corpo cellulare, dai dendriti che rappresentano dei prolungamenti ricettivi e l'assone che si tratta di un ulteriore prolungamento al termine del quale abbiamo i bottoni sinaptici che permettono la comunicazione con gli altri neuroni. Sono organizzati in **Reti neuronali** interconnesse, all'interno delle quali possono comunicare attraverso un meccanismo elettrochimico: il segnale viaggia lungo l'assone sotto forma di impulsi elettrici (potenziale d'azione) e viene trasmesso ad altri neuroni attraverso le sinapsi. Subito dopo la sinapsi si trova l'albero dendritico del neurone ricevente. Questo riceve da migliaia di cellule differenti, e in vari momenti, una serie di segnali (potenziali post-sinaptici) che possono essere eccitatori (EPSP) o inibitori (IPSP). I primi si occupano di depolarizzare il neurone, portandolo vicino al potenziale di soglia (il livello necessario affinché il neurone si attivi) e aumentando la probabilità che avvenga il passaggio di informazioni verso il neurone successivo. I secondi, al contrario, lo iperpolarizzano, allontanandolo dalla soglia e portandolo ad una disattivazione [2].

I potenziali elettrici misurati in superficie dall'EEG non corrispondono ai potenziali d'azione degli assoni (impulso inviato) ma, sono originati dalla media spaziale dei campi elettrici generati proprio sugli alberi dendritici negli strati superficiali della corteccia, e rappresentano la sommatoria di tutti questi EPSP e IPSP simultanei [2]. Affinché le variazioni di voltaggio non si annullino a vicenda a causa di fasi opposte (fenomeno che produrrebbe un tracciato piatto), è necessaria un'azione coordinata. Se l'attività sinaptica avviene in maniera asincrona, i campi elettrici si annullano, producendo un segnale EEG di bassa ampiezza. Al contrario, quando vaste popolazioni di neuroni si attivano in modo sincronizzato, le correnti si sommano, generando oscillazioni ampie e ben definite. L'osservazione di ritmi fisiologici ricorrenti dimostra che l'attività neuronale non è anarchica, ma sottoposta a rigorosi meccanismi regolatori. Questa sincronizzazione corticale è modulata in primis dai circuiti talamo-corticali: durante la notte, il talamo funge da filtro, riducendo le risposte agli stimoli e inducendo le oscillazioni caratteristiche del sonno [2].

In base allo stato psicofisico, le strutture cerebrali definiscono un **ritmo** dominante osservabile attraverso le oscillazioni del tracciato EEG. I ritmi si definiscono in base a due parametri fondamentali [5]:

- **Frequenza:** Misurata in Hertz (Hz), rappresenta il numero di cicli d'onda al secondo. Definisce la "velocità" dell'attività cerebrale: valori più elevati, onde rapide, indicano un'attività più veloce ed elaborativa.
- **Ampiezza (o Voltaggio):** Misurata in microvolt (μV) rappresenta la differenza di potenziale tra il picco negativo e quello positivo (ampiezza picco-picco).

La relazione tra questi due parametri descrive lo stato di attività della corteccia cerebrale la quale può essere:

- **Desincronizzazione:** caratterizzata da Onde veloci (alta frequenza) e poco ampie (basso voltaggio). In questa condizione i neuroni elaborano informazioni in maniera indipendente e caotica; I loro potenziali elettrici si sommano in modo disordinato, facendo risultare il tracciato basso, fitto e molto confusionario ("low voltage", "mixed frequency"). Ogni neurone quindi genera una scarica elettrica in un momento differente rispetto agli altri, tipico di un cervello attivo che sta elaborando informazioni non permettendo all'organismo di riposare.
- **Sincronizzazione:** caratterizzata da onde lente (bassa frequenza) e ampie (alto voltaggio), un esempio sono le onde Delta. Il cervello risulta isolato da stimoli esterni, i neuroni non elaborano più informazioni in maniera indipendente, ma iniziano a sincronizzarsi evidenziando di conseguenza un pattern lento, ritmico e ben organizzato. I loro potenziali si sommano in modo ordinato, tutti emettono una scarica elettrica all'unisono creando quindi fasi di attivazione e deattivazione, il mantenimento di questo ritmo ordinato permette al soggetto di non elaborare informazioni e mantenere il sonno.

Le principali oscillazioni che si possono definire sono [5]:

- **Delta:** La banda di frequenza si estende da 0.5-4 Hz, si tratta delle onde più lente e caratterizzano il sonno profondo S3 e S4.

- **Theta:** Banda di frequenza compresa tra 4-8 Hz, presenti principalmente nelle fasi 1 e 2 del sonno NREM e nel sonno REM.
- **Alpha:** Banda di frequenza compresa tra 8-13 Hz, e un'ampiezza che può variare da 20-100 μV in relazione all'età (adulti <50 μV , giovani 50-100 μV); Si registra in particolare nelle fasi di veglia ad occhi chiusi e prima dell'addormentamento.
- **Beta:** Banda di frequenza compresa tra 14-30 Hz, la sua ampiezza non supera i 30 μV , si verificano principalmente durante la veglia, e rappresentano forte attività.
- **Gamma:** Banda di frequenza compresa tra 30-80 Hz.

2.2 Polisonnografia e la rilevazione dei segnali

La **Polisonnografia** permette di avere un quadro completo sulle caratteristiche del riposo notturno di un paziente. Si definisce come: "la registrazione continua e simultanea di più parametri fisiologici ed è una metodica standard con cui monitorare e descrivere la macrostruttura del sonno, controllare gli effetti di manipolazioni sperimentali, diagnosticare e descrivere le patologie del sonno" [6]. Nel 1968, Allan Rechtschaffen and Anthony Kales, diedero una svolta fondamentale nella ricerca del sonno, standardizzando per la prima volta la terminologia e le tecniche di studio e valutazione degli stadi del sonno, attraverso la pubblicazione della storica opera: "*MANUAL OF STANDARDIZED TERMINOLOGY, TECHNIQUES AND SCORING SYSTEM FOR SLEEP STAGES OF HUMAN SUBJECTS*". Questo manuale ha rappresentato per decenni le basi per lo scoring del sonno a livello internazionale. Sebbene sia stato sostituito nel 2007 da nuove linee guida definite dal American Academy of Sleep Medicine (AASM). Nonostante l'introduzione dei nuovi criteri, gli standard provenienti dal R&K detengono una certa rilevanza e spesso vengono utilizzati in ambito di ricerca. La sua applicazione dipende principalmente dalla minore complessità strumentale richiesta, infatti, si possono conseguire ottimi risultati attraverso un singolo canale EEG centrale, rispetto ai 3 richiesti dalle nuove linee guida. Secondo i criteri R&K, per una corretta acquisizione polisonnografica (registrazione del sonno) sono necessari [8]:

- **EEG:** Almeno 1 canale di Elettroencefalogramma (derivazione centrale C3 o C4).
- **EOG:** 2 canali di Elettrooculogramma (per registrare i movimenti oculari).
- **EMG:** 1 canale di Elettromiogramma sottomentoniero (per valutare il tono muscolare).

A questo setup essenziale possono essere integrati ulteriori parametri fisiologici, quali l'Elettrocardiogramma (ECG), la saturazione di ossigeno (SpO_2) e l'EMG tibiale per i movimenti degli arti.

- **Elettroencefalogramma (EEG):** misura l'attività elettrica cerebrale registrando la differenza di potenziale (derivazione) tra due elettrodi posizionati sullo scalpo. Il posizionamento non ha particolare influenza per la rilevazione degli stadi del sonno purché, si riescano a rilevare specifici grafoelementi (tra cui complessi-K, *Sleep Spindles* e Onde al vertice), ma un numero elevato di elettrodi permette di acquisire maggiori informazioni [8]. Quando la registrazione avviene attraverso un unico canale, il manuale R&K raccomanda l'utilizzo della derivazione C4/A1 o C3/A2, poiché attraverso questi poli è possibile rilevare le caratteristiche sopra citate, e offrono contemporaneamente una buona approssimazione per la lettura dei ritmi Alpha. L'utilizzo dei lobi auricolari o delle mastoidi (A1 e A2) come elettrodi è consigliato poiché forniscono lo stesso punto di riferimento per la rilevazione dei movimenti oculari rapidi. L'uso simultaneo di entrambi i canali garantisce una migliore qualità dell'analisi: qualora il segnale di derivazione venisse oscurato da artefatti notturni (movimenti del paziente), la seconda derivazione eviterebbe la perdita di dati [8].
- **Elettrooculogramma (EOG):** "consente di misurare la differenza di potenziale tra la cornea e la retina durante i movimenti oculari" [6]. L'analisi di questo segnale è fondamentale per individuare la fase REM e discriminare i diversi stadi del sonno, qualora il tracciato EEG fosse di dubbia interpretazione. Il posizionamento consigliato dal manuale, prevede un elettrodo collocato lateralmente e leggermente al di sopra del canto esterno di un occhio, e un secondo elettrodo posto al di sotto dell'occhio opposto; l'utilizzo di questi due canali permette di rilevare correttamente i movimenti oculari rapidi e differenziarli da eventuali artefatti o rumori derivanti

da altri segnali. Gli occhi sono binocularmente sincroni, ovvero si muovono simultaneamente nella stessa direzione. Quando lo sguardo si rivolge verso l'alto, la cornea si avvicina all'elettrodo posto sulla parte superiore dell'occhio creando una variazione di potenziale positiva; contemporaneamente, si allontana dall'elettrodo posto nella parte inferiore sull'occhio opposto, generando di conseguenza una variazione di potenziale negativa. Sul tracciato EOG si produrranno due segnali in opposizione. I disturbi provenienti da rumori esterni, produrranno sui due canali dei segnali sincroni entrambi diretti verso la stessa direzione.

- **Elettromiogramma (EMG):** svolge un ruolo fondamentale per la registrazione della fase REM, durante la quale si verifica una fisiologica atonia muscolare. Le contrazioni dei muscoli si visualizzano sul tracciato con forti aumenti di ampiezza del segnale rispetto al ritmo di base, che durante le fasi di sonno NREM è contraddistinto da livelli ridotti. Gli standard R&K suggeriscono di registrare le attività EMG dei muscoli antigravitari collocati nella regione mentoniera o sottomentoniera. Infine, per un'ottima registrazione EMG, rappresentano dei fattori chiave la tipologia di elettrodi, il loro posizionamento e il contatto stretto con la pelle.

2.3 Composizione del sonno e cicli

Le funzioni del sistema nervoso centrale durante il sonno sono finalizzate primariamente al **recupero cognitivo**; tuttavia, il sonno svolge un ruolo fondamentale anche per il **recupero fisiologico** dell'intero organismo. Durante questo stato, infatti, si attivano dei processi biologici che non si possono attivare durante la veglia a causa delle continue richieste da parte dell'organismo. Come verrà evidenziato dall'analisi della macrostruttura, il sonno non si configura come uno stato unitario, ma si articola secondo un'architettura ben organizzata in diversi stadi (NREM e REM), ognuno dei quali è contraddistinto da un pattern elettroencefalografico e specifiche funzioni metaboliche. Quindi, il riposo notturno si sviluppa attraverso cicli di 90-120 minuti, in ciascuno dei quali si verifica una successione ordinata degli stadi NREM, seguita da un episodio di fase REM. Il fabbisogno medio di sonno in un adulto (Total Sleep Time - TST) è stimato in 7-8 ore, corrispondenti

tipicamente a 4-6 cicli completi [3]. Si definisce **architettura del sonno**: "la struttura globale di questa organizzazione temporale, ovvero la distribuzione, la continuità e la progressione degli stadi attraverso i vari cicli notturni" [3]. Tale struttura viene rappresentata graficamente tramite l'**ipnogramma**. Relativamente all'architettura del sonno nei soggetti adulti sani, è possibile stabilire 5 generalizzazioni fondamentali [3]:

1. L'esordio del sonno (*Sleep Onset*) avviene tipicamente attraverso una fase NREM (nello specifico S1);
2. Gli stadi NREM e la fase REM si alternano ciclicamente ogni 90-120 minuti;
3. Il sonno a onde lente (S3 e S4), e dunque il sonno profondo, predomina il primo terzo della notte;
4. La fase REM è prevalente nella seconda metà della notte;
5. Le fasi REM si verificano dalle 4 alle 6 volte per notte, la loro durata aumenta con il progredire della notte.

Sebbene la composizione del ciclo del sonno possa variare a seconda dell'individuo, è possibile definire un percorso ideale nel ciclo di sonno: Il processo comincia con la comparsa del primo stadio NREM (S1) che rappresenta una breve transizione tra la fase di veglia e la fase intermedia (S2), la quale si protrae per più tempo rispetto alla fase precedente. Successivamente, avviene il passaggio nella fase di sonno profondo (S3) che viene rapidamente sostituita dalla fase dominata da un quantitativo maggiore di onde lente (S4). Raggiunta la massima profondità, il ciclo non passa direttamente in fase REM, ma in una "fase ascendente" durante la quale il soggetto ritorna verso gli stati più superficiali. Raggiunta nuovamente la fase S2, il soggetto entrerà per la prima volta nella fase REM. Nei soggetti adulti sani sono stati rilevati dei valori standard, rispetto a differenti variabili [3]:

1. L'efficienza del sonno, ovvero la percentuale di ore passate a letto in una fase di sonno rispetto al totale, si aggira tra 90 e 95%;
2. L'apparizione del primo stadio di sonno (S1), addormentamento, dovrebbe avvenire circa dopo 15-20 minuti;

3. La fase del sonno intermedio (S2), dovrebbe occupare circa la metà della durata totale del sonno;
4. La fase REM occupa il 20-25% del sonno totale, la parte restante è invece occupata dalle fasi NREM.
5. 1-5% della fase S1 è distribuito tra addormentamento iniziale e riaddormentamento, il primo si verifica all'inizio del processo, il secondo avviene durante la notte dopo un micro-risveglio oppure nel passaggio da fase REM a fase NREM.
6. La restante porzione del sonno, quantificabile approssimativamente nel **15-25%**, è costituita dagli stadi ad onde lente.

Sebbene questi parametri facciano spesso riferimento a studi su soggetti maschili, dati analoghi sono stati riscontrati nella popolazione femminile, la quale presenta un'architettura del sonno sostanzialmente sovrapponibile, pur con lievi variazioni fisiologiche [3]. L'età rappresenta un fattore determinante per la qualità del sonno, evidenziando una correlazione negativa con l'efficienza del riposo. Con l'avanzare dell'età, la durata media del sonno notturno tende a diminuire, con una progressiva frammentazione della sua architettura, caratterizzata dall'aumento dei risvegli e le transizioni tra sonno e veglia. Diversi studi hanno potuto constatare che nei soggetti più anziani si verifica una riduzione della **Sleep Efficiency** con un aumento delle ore spese a letto e una diminuzione del tempo effettivo di sonno. Tale deterioramento non è dovuto solo a modificazioni fisiologiche dell'orologio biologico, ma anche per l'alterazione delle normali funzioni dell'organismo, causate da disturbi specifici del sonno, come apnee notturne o movimenti periodici degli arti, la cui presenza aumenta con l'età e causano una frammentazione del sonno. Il processo di invecchiamento modifica in maniera sostanziale anche la durata delle fasi del sonno [3]:

- **Fase REM:** Subisce un'importante riduzione durante lo sviluppo. Nei neonati rappresenta circa il 50% del sonno totale, per poi scendere gradualmente fino a stabilizzarsi intorno al 20-25% durante l'adolescenza. Nell'età adulta e anziana, la percentuale di sonno REM tende a rimanere piuttosto stabile, subendo un lieve declino dopo i 65 anni.

- **Fase S3-S4:** Il sonno profondo subisce un effetto leggermente diverso e più marcato rispetto allo stadio REM. Queste fasi a Onde lente cominciano il loro declino a partire dall'età adolescenziale, e proseguono linearmente con l'invecchiamento. In alcuni casi, si verifica una completa sparizione delle fasi profonde, le quali al fine di *scoring*, vengono rimpiazzate con stadi più leggeri (S2) e frammentati.

Il sonno e la veglia vengono coordinati e governati da tre meccanismi fondamentali [3]:

1. **Equilibrio del sistema nervoso autonomo**
2. **Impulso omeostatico al sonno**
3. **Ritmi circadiani**

Questi sistemi operano in costante sinergia per garantire un equilibrio dinamico, permettendo all'organismo di adattarsi alle variazioni ambientali e ai ritmi di vita **Equilibrio del sistema nervoso autonomo:** Questo meccanismo regola l'alternanza di due sistemi che gestiscono l'attivazione fisiologica:

- Il **sistema simpatico**, predominante durante la veglia e nella fase REM fasica, è responsabile dell'attivazione dell'organismo.
- Il **sistema parasimpatico**, predomina le fasi NREM specialmente il sonno profondo, si occupa di rallentare il battito cardiaco, abbassare la pressione e favorire il rilassamento per favorire l'addormentamento e il mantenimento del sonno.

L'addormentamento e la buona gestione del sonno richiede una disattivazione del sistema simpatico e un'attivazione di quello parasimpatico. Qualsiasi stimolo, interno o esterno, che possa creare un'attivazione simpatica creerà un disturbo nel sonno. Questa regolazione viene spesso associata all'istinto di sopravvivenza infatti, quando si verifica un'emergenza o una presunta tale, durante la notte, è necessario un meccanismo che si occupi della sua gestione e possa rispondere, mettendo il sistema in allerta, attraverso un micro-risveglio. Questa associazione ci permette di comprendere per quale motivo, il sistema nervoso autonomo si attiva con estrema velocità, e si va a dissipare molto lentamente. Può contribuire a problemi d'insonnia, per questo è importante regolarlo attraverso routine serali. **Impulso omeostatico del sonno:** È un sistema che aumenta nel nostro corpo il

livello di sostanze ipnogene e di conseguenza la stanchezza, durante le ore di veglia. Più a lungo il soggetto rimane sveglio, maggiore sarà la stanchezza e la necessità di riposo. Attraverso il sonno, il corpo si libera di queste sostanze. Il sonno ha un ruolo fondamentale nella vita di tutti i giorni e la sua privazione oltre a generare stanchezza, ha effetti anche su:

- **Sfera emotiva**, portando il soggetto ad essere maggiormente irritabile e frustrato.
- **Sfera cognitiva** con perdita di concentrazione, rallentamento dei tempi di reazione, riduzione delle performance di pensiero e in alcuni casi allucinazioni.

Ritmi Circadiani: Rappresentano l'orologio biologico interno. Questo sistema regola il ciclo sonno-veglia indipendentemente dalla stanchezza, inviando dei segnali che portano al risveglio (alla mattina) e all'addormentamento (alla sera). Il ritmo si basa principalmente sulla temperatura corporea, quando la temperatura è alta/in salita si verifica un picco di allerta e il conseguente risveglio, quando la temperatura è bassa/in discesa, viene favorito l'addormentamento.

2.4 Stadiazione

Lo studio del sonno si articola attraverso due strutture principali:

- **Macrostruttura**
- **Microstruttura**

La **Macrostruttura** definisce l'organizzazione globale del sonno in stadi ed il periodo di permanenza in ognuno di essi; tale architettura viene graficamente schematizzata attraverso l'ipnogramma, che evidenzia la progressione dei diversi *stage* nel corso della notte. Oltre ai ritmi cerebrali rilevati dall'elettroencefalogramma (EEG), ogni stadio presenta specifici correlati fisiologici e comportamentali [8]. Questi fenomeni, che sono osservabili principalmente con elettrooculogramma (EOG) e elettromiogramma (EMG), rappresentano delle variabili fondamentali per una corretta discriminazione delle fasi. Attualmente l'approccio **Epoca per Epoca** è il metodo standard per la stadiazione del sonno. Tale

metodo prevede una suddivisione del tracciato polisonnografico, in intervalli di tempo, definiti "epoche", della durata di 20 o 30 secondi ciascuna [8]. A ciascuna epoca viene assegnato uno *score* specifico, in base al pattern osservato nei segnali di EEG, EOG ed EMG. Qualora un'epoca presenti le caratteristiche appartenenti a stadi diversi, verrà applicata la regola della maggioranza: le caratteristiche di un determinato stadio, che prevalgono sulla durata totale dell'epoca, ne definirà lo score definitivo [8]. Solitamente le epoche prese in considerazione non si protraggono per più di 20 o 30 secondi, poiché l'utilizzo di epoche più lunghe potrebbe andare a "oscurare" la reale frammentazione del sonno, assorbendo gli eventi di breve periodo nello stadio dominante e illudendo sulla stabilità e continuità del sonno [8]. Proprio questo limite intrinseco dell'analisi macrostrutturale rende fondamentale lo studio della **microstruttura**: essa permette di indagare la dinamica fine del sonno, individuando microrisvegli e instabilità che sfuggono alla rigidità dello scoring per epoche. La macrostruttura si compone di 3 macrocategorie:

- **Veglia;**
- **Sonno NREM (non-REM):** privo di movimenti oculari rapidi;
- **Sonno REM:** con movimenti oculari rapidi.

2.4.1 La veglia

La fase **W** rappresenta lo stato di veglia. Nei soggetti sani, ad occhi chiusi, questo stadio è solitamente dominato da onde Alpha. Tuttavia, per una piccola percentuale della popolazione (circa il 10-20%), nei tracciati dell'EEG non vengono rilevati chiaramente i pattern tipici delle onde alpha [9]. In questi casi, si verifica un'attività di basso voltaggio a frequenza mista ("Low Voltage Mixed Frequency"), simile al pattern osservabile durante la fase di sonno leggero (S1). In assenza del ritmo che maggiormente rappresenta questo stadio e, in presenza di caratteristiche simili a quelle osservabili in S1, è possibile eseguire una corretta discriminazione tra la veglia e il sonno leggero, attraverso l'esaminazione dei tracciati EOG ed EMG. Le caratteristiche prevalenti sono [9]:

- **L'EOG:** rileva lo sbattere delle palpebre (ammiccamenti), rilevabili per il movimento sincrono dei tracciati; e i **movimenti del lettore**, ovvero delle fasi lente di movimento degli occhi seguite da un movimento molto rapido in direzione opposta.
- **l'EMG:** viene rilevato un tono muscolare sottomentoniero normale o elevato, rispetto alle fasi del sonno, spesso associato a movimenti rapidi irregolari degli occhi.

2.4.2 Il sonno NREM

La seconda macrocategoria è il **Sonno NREM (Non Rapid Eye Movement)** che costituisce la parte principale del riposo notturno e, secondo la classificazione classica (R&K), si suddivide in quattro stadi caratterizzati da una profondità crescente: Sonno leggero (S1), Sonno intermedio (S2), Sonno profondo (S3 e S4).

2.4.3 Stadio S1 - Sonno leggero

Lo stadio **S1** rappresenta la transizione tra la veglia (W) e il sonno vero e proprio (S2). Si tratta di uno stato instabile durante il quale il soggetto riduce la risposta agli stimoli esterni circa del 70%, mantenendo una soglia di risveglio molto bassa [9]. La durata fisiologica di questa fase è breve, circa 1-7 minuti, e si manifesta tipicamente all'inizio della notte o in seguito a brevi risvegli. Lo stadio S1 è caratterizzato da un tracciato EEG a basso voltaggio e frequenza mista ("Low voltage Mixed frequency"). Il ritmo alpha (8-13 Hz), dominante durante la veglia si frammenta progressivamente fino a scomparire (o ridursi a meno del 50% dell'epoca), venendo sostituito da un'attività di base appartenente alla banda Theta (4-7 Hz) [8]. La rottura del ritmo alpha, con il rallentamento delle onde e l'aumento dell'ampiezza, avviene attraverso la comparsa di specifici grafoelementi ed elementi fisiologici con i quali si sostiene un approfondimento del sonno avvicinandosi alle caratteristiche tipiche della fase S2. I grafoelementi che permettono un aumento della sincronizzazione e gli elementi fisiologici sono [8]:

- **Movimenti Oculari Lenti (SEM - Slow Eye Movements):** Visibili sui canali EOG, la loro presenza è cruciale per distinguere l'S1 dalla veglia (caratterizzata da

ammiccamenti e movimenti del lettore) e dallo stadio S2 (dove i movimenti oculari cessano).

- **Scariche in banda Theta (*Theta bursts*)**: comparsa di scariche irregolari di onde con frequenza 4-7 Hz e ampiezza moderata (tipicamente compresa tra i 50 e i 75 μV).
- **Onde al Vertice (*Vertex*)**: potenziali negativi appuntiti, di durata breve (< 0.5 secondi) ma di elevata ampiezza (fino a 200 μV).

Un criterio fondamentale per la definizione dello stadio S1 è l'assenza di elementi grafici che consolidano la stabilità del sonno tipici dello stadio successivo. In particolare[8]:

- Assenza di **Fusi del sonno (*Sleep Spindles*)**. Possono apparire attività simili ai fusi soprattutto a ridosso della fase S2, ma non vengono considerati come tali data la loro breve durata (inferiore a 0.5 secondi).
- Assenza di **Complessi K**.

In sintesi, la fase S1 costituisce un passaggio instabile tra la veglia e la struttura ordinata e sincrona dello stadio S2.

2.4.4 Stadio S2 - Sonno Intermedio

Lo stadio S2 è la fase di sonno intermedio. Si identifica grazie alla presenza di *K-complex* e *sleep spindles*, nella prima parte dell'epoca corrente o nell'ultima parte di quella precedente [9]. Questi grafoelementi conferiscono maggiore robustezza al riposo, portandolo verso fasi più profonde. È caratterizzata da onde lente e ampie, per un'ampia porzione del'epoca tuttavia, questa quantità non risulta sufficiente per interpretare lo stadio preso in esame, come sonno profondo S3 o S4.

- **K-Complex**: sono onde bifasiche, composte da una forte deflessione negativa seguita da una componente positiva più lenta, con una durata ≥ 0.5 secondi [5]. La loro funzione è quella di proteggere il sonno inibendo l'elaborazione corticale di stimoli esterni e promuovere la sincronizzazione neuronale (inducendo onde Delta). Possono definirsi in maniera spontanea oppure possono essere indotti

da degli **Arousals**: un passaggio improvviso nel tracciato EEG da livello di vigilanza più bassa (stadio di sonno più profondo) ad un livello di vigilanza più alta (micro-risveglio). Questi nascono da stimoli esterni oppure da fenomeni interni come apnee notturne. I K-complex associati ad arousals non rappresentano fasi di sonno più profonde, e di conseguenza non si possono tenere in considerazione per assegnare score S2 all'epoca presa in considerazione. Infatti, per poter definire un'epoca di sonno intermedio (S2) i K-complex devono essere spontanei [8].

- **Fusi del sonno (sleep Spindles)**: agglomerato di onde differenti con una frequenza tra 11-16 Hz, caratterizzate da una morfologia a fuso (crescendo-decrescendo) e una durata ≥ 0.5 secondi [5].

Entrambi garantiscono continuità nell'attività cerebrale, proteggendola dall'ambiente esterno e contribuendo al consolidamento del sonno profondo. I fusi del sonno e i K-complex sono fenomeni transitori, che si verificano ad intervalli irregolari. Affinché un'epoca possa essere assegnata alla fase S2, l'intervallo di tempo che intercorre tra gli eventi non deve eccedere i 3 minuti, contrariamente le verrà assegnato lo score S1 [8]. Nella fase S2 dunque, la persona incomincia effettivamente il riposo notturno ma, non consegue ad un sonno profondo totalmente ristoratore, tipico delle fase successive.

2.4.5 Stadio S3 e S4 - Sonno profondo

Questi stadi rappresentano il sonno profondo o ad onde lente **SWS (Slow Wave Sleep)**, caratterizzato da onde lente (<4 Hz) ad alto voltaggio ($> 75 \mu V$), tipiche della banda Delta.

- **Stadio S3**: è la fase d'ingresso nel sonno profondo. Le onde Delta occupano tra il 20 e il 50% della durata totale dell'epoca [8].
- **Stadio S4**: rappresenta il sonno profondo per eccellenza. Si distingue dalla fase S3 per la quantità di onde lente: le onde Delta devono occupare oltre il 50% del tracciato. Nella maggior parte dei casi l'attività lenta, ricopre quasi la totalità dell'epoca, lasciando uno spazio di pochi secondi disponibili per onde differenti, rendendo il tracciato continuo e molto ampio (sincronizzazione massima) [8].

Nella fase S3 e S4 possono essere presenti **Sleep Spindles** e **K-Complex**, ma non compromettono l'identificazione di tali stadi, poiché l'attività ad onde lente ha la priorità. Inoltre, l'ampiezza delle onde è correlata negativamente con l'età: nei soggetti anziani, le onde Delta possono non raggiungere la soglia di $75\mu V$, portando spesso a una sotto-stima del sonno profondo (che viene classificato come S2 pur essendo fisiologicamente profondo) [8].

Nota sulla Classificazione AASM e l'età Poiché la distinzione tra S3 e S4 basata sulla soglia del 50% si è rivelata clinicamente poco rilevante, la moderna classificazione AASM ha unificato questi due stadi in un'unica fase definita **N3** (Slow Wave Sleep), caratterizzata dalla presenza di onde lente per almeno il 20% dell'epoca[9].

2.4.6 Fase REM

Durante la fase **REM** si osserva un ritorno alla desincronizzazione dell'attività corticale. Tuttavia, a differenza della desincronizzazione tipica della veglia (fase W) e dello stadio S1, in cui si verifica un'elaborazione delle informazioni provenienti da stimoli esterni, nel sonno REM l'attività rapida viene generata dall'elaborazione di stimoli interni, attraverso la quale si verifica un recupero cognitivo. Dal punto di vista dei segnali EEG, la fase REM è caratterizzata da onde a basso voltaggio e frequenza mista (low voltage, mixed frequency), simili allo stadio S1, ma con una distinzione: le onde a dente di sega (sawtooth waves) e l'assenza delle tipiche onde al vertice (vertex sharp waves) della S1. È inoltre possibile visualizzare ritmi alpha, spesso più nitidi rispetto alla fase di sonno leggero [9]. L'EOG cattura movimenti oculari rapidi, mentre l'EMG sottomentoniero registra una profonda atonia muscolare, raggiungendo i valori di ampiezza più bassi in assoluto rispetto a qualsiasi altra fase del riposo notturno. Sebbene la fase REM non debba presentare complessi K o fusi del sonno (sleep spindles), questi elementi possono apparire, specialmente nelle transizioni tra gli stadi. In questi casi, per una corretta stadiazione, la presenza di movimenti oculari rapidi e l'assenza di tono muscolare, permette l'assegnazione di un'epoca alla fase REM, anche in presenza dei grafoelementi precedentemente elencati. Una volta

che viene registrato uno stadio REM, si mantiene lo stesso punteggio (scoring) finché non si verifica:

- Un cambiamento di stadio dovuto a pattern specifici.
- Un arousal o movimenti del corpo seguiti da movimenti oculari lenti.
- La comparsa di k-complex o fusi del sonno in assenza di movimenti oculari rapidi (anche se l'atonia persiste).

Possiamo constatare che per la fase REM, i movimenti oculari rapidi, insieme al tono muscolare, rappresentano dunque i pilastri fondamentali per la stadiazione di questa fase.

2.4.7 Stadio MT - Movimenti Corporei

Nel sistema di classificazione R&K, viene definito lo stadio **MT** (Movement Time), associato agli artefatti dovuti ai movimenti notturni del corpo o tensioni muscolari, i quali oscurano i segnali EEG ed EOG. In queste circostanze, l'intensità dell'attività elettromiografica (EMG) impedisce la distinzione dei pattern elettroencefalografici specifici (come complessi K, fusi o onde delta) [8]. Per una la rilevazione di quest'epoca, vengono seguite due regole:

- Viene assegnato a epoche che precedono o seguono immediatamente gli stadi del sonno, dove l'attività muscolare "nasconde" il tracciato cerebrale.
- Solitamente non viene conteggiato né come sonno né come veglia. Tuttavia, se lo stadio MT è preceduto e seguito dallo stadio W, l'epoca viene classificata direttamente come fase di Veglia (W).

Sebbene lo stadio MT sia una fase presente negli standard classici, le nuove regole di definizione degli stadi, definite dal AASM, hanno eliminato la rilevazione di questa fase. Attualmente MT viene integrato nello stadio di veglia (W) qualora siano soddisfatti i criteri della fase W dopo il movimento, oppure lo scoring prosegue con lo stadio precedente se non vi è evidenza di cambiamento di fase.

Capitolo 3

Microstruttura del sonno

3.1 Introduzione alla microstruttura del sonno

Come specificato in precedenza, lo studio del sonno si articola attraverso l'analisi congiunta della macrostruttura e della microstruttura, poiché la sola indagine macrostrutturale potrebbe oscurare eventi transitori intrinseci al singolo stadio. Con il termine microstruttura ci si riferisce alle caratteristiche EEG osservabili all'interno di un'epoca temporale. Ogni fase è costituita da un ritmo di fondo (*background*), definito da una specifica frequenza e da un'ampiezza delle onde elettriche, che caratterizzano l'attività cerebrale in un determinato momento [10]. Tuttavia, a causa di stimoli interni ed esterni a cui l'organismo è sottoposto durante la notte, questi ritmi di base possono subire fluttuazioni. Il sistema nervoso centrale, infatti, genera delle risposte a tali impulsi con l'obiettivo di mantenere l'integrità del riposo, smorzando l'intensità dello stimolo attraverso un momentaneo alleggerimento del sonno per evitare il risveglio completo. Queste interruzioni si evidenziano come forme d'onda EEG transitorie o, più generalmente, come eventi poligrafici fasici, che svolgono un duplice ruolo nell'analisi del sonno:

- Permettono di identificare dei grafo elementi necessario per attribuire un'epoca a un determinato stadio del sonno.
- Garantiscono la comprensione della dinamica del sonno.

Un'analisi della microstruttura e il riconoscimento delle sue specifiche componenti (come *arousal*, *K-complex* e *delta bursts*) forniscono ulteriori informazioni sulla regolarità e stabilità del sonno del paziente [1]. Attraverso questi parametri siamo in grado di arricchire i dati ricavati dalla macrostruttura, permettendo di comprendere come la continuità del riposo sia gestita dall'attività cerebrale basata su una continua alternanza tra stati dinamici e statici[1].

3.2 Definizione e caratteristiche del CAP

Il *Cyclic Alternating Pattern* (CAP) rappresenta il principale marcatore elettroencefalografico dell'instabilità del sonno [7]. Mentre la macrostruttura descrive i ritmi di base e l'architettura generale, la microstruttura definisce sia la componente statica (stabilità) sia quella dinamica (reattività) del riposo. I principali elementi EEG che alterano o interrompono il ritmo di base sono:

- **Arousal:** Uno spostamento brusco della frequenza EEG verso ritmi theta, alfa o beta (escludendo fusi del sonno **Sleep Spindles**), che deve avere una durata superiore a 3 secondi. Rappresenta un elevato livello di attivazione cerebrale, spesso correlato a forti stimoli interni o esterni [5].
- **CAP:** Un'attività EEG periodica tipica del sonno non-REM. È caratterizzata da sequenze di eventi elettrocorticali transitori che si distinguono chiaramente dall'attività EEG di fondo e che ricorrono a intervalli di tempo regolari [10].

Strutturalmente, il CAP si articola in cicli periodici in cui un evento fasico di attivazione (Fase A) è seguito da un evento tonico di ripristino (Fase B). Dunque i parametri che lo compongono sono [10]:

- **Fase A del CAP:** è l'attività EEG ricorrente. È composta dagli eventi transitori che si distinguono dal ritmo di base per variazioni di frequenza e ampiezza.
- **Fase B del CAP:** Costituisce la fase tonica posta tra due fasi A, ed è rappresentato dal ritorno al ritmo di fondo tipico dello stadio in cui si trova il paziente.

- **Il ciclo:** è la successione delle due fasi (A e B).

Ogni ciclo CAP e le relative fasi che lo compongono devono rispettare determinati criteri temporali. Il CAP si presenta principalmente negli stadi del sonno NREM, nei quali persistono anche in caso di transizione da uno stadio ad un altro. Le fasi A differiscono nettamente dal ritmo di fondo, assumendo caratteristiche frequenziali differenti a seconda dello stadio in cui sono collocate. Entrambe le fasi che compongono il ciclo CAP possono durare dai 2 fino ad un massimo di 60 secondi. Per questo motivo, la maggior parte delle fasi A (90%) sono separate da un intervallo di tempo inferiore al minuto [7]. La soglia temporale minima di 2 secondi, svolge un importante ruolo per la separazione degli eventi: se tra due eventi fasici intercorre un intervallo di tempo inferiore a 2 secondi, esse vengono combinate definendo un unico evento A; nel caso in cui l'intervallo sia superiore a tale soglia (e fino a un massimo di 60 secondi), esso costituisce una valida Fase B, separando dunque due Fasi A distinte. Si definisce **sequenza CAP** la successione di almeno due cicli CAP. Sebbene non siano presenti limiti superiori rispetto al tempo e nel numero di cicli da cui può essere composta la sequenza, essa deve sempre iniziare con una Fase A e terminare con una Fase B. Secondo alcuni studi, per un maschio adulto la durata media di una sequenza è di 2 minuti e 30 secondi, corrispondenti a circa 6 cicli totali. Una fase A viene riconosciuta all'interno di una sequenza CAP se precede o segue un'altra fase A con un intervallo di tempo tra 2 e 60 secondi [10]. In contrapposizione alla fase dinamica, il sonno presenta anche una fase statica definita non-CAP. Rispetto alla precedente, si caratterizza per una condizione di stabilità del sonno in cui vengono rilevate, nel tracciato EEG, attività regolari e ritmiche. Un evento viene definito Non-CAP in 3 casi [10]:

- **fase A isolata:** Comparsa di un singolo evento A che non viene seguito da un altro evento fasico entro il limite massimo di 60 secondi. In questo caso la sequenza non viene definita e in corrispondenza della precedente fase B si chiude la sequenza.
- **Assenza prolungata di attività fasiche:** In un tracciato EEG non sono presenti attività fasiche per un periodo di almeno 60 secondi.
- **Intervallo eccessivo tra eventi:** Una fase A è seguita da un'altra fase A ma, posta a più di 60 secondi dalla prima.

L'inizio di una sequenza CAP dev'essere preceduta da una fase NON-CAP ovvero, un pattern EEG continuo tipico di un determinato stadio del sonno, per una durata di almeno 60 secondi. Tale vincolo non viene applicato in tre casi [10]:

- Precedentemente alla prima sequenza CAP registrata nell'arco della notte;
- Dopo una transizione dallo stato di veglia a quello di sonno;
- Dopo il passaggio da fase REM a NREM.

Le fasi A sono correlate all'iperventilazione, aumento della frequenza del polso, maggiore attività muscolare, irrequietezza e variazioni di pressione. Queste funzioni vengono attenuate durante la fase B. La composizione ciclica del CAP, permette di comprendere come esso rappresenti un'oscillazione ripetuta tra stati di maggiore attivazione (durante la fase A) e minore attivazione o ripristino (durante la fase B). Il CAP quindi è un parametro che descrive l'attività cerebrale quando l'organismo si trova in uno stato di ridotta vigilanza, dove l'attivazione avviene per gestire dei momenti di instabilità attraverso il coinvolgimento di funzioni muscolari e comportamentali [7]. Al contrario, l'assenza di CAP coincide con una condizione di stabilità. Questo indicatore ha una particolare reattività: se un paziente viene sottoposto ad uno stimolo durante la fase B, quest'ultima assume le sembianze della fase A, quindi si verifica un'attivazione cerebrale durante un periodo di stabilità. Mentre se lo stesso stimolo viene indotto durante la fase A, non si osserva alcun cambiamento. Infine, se lo stimolo fosse indotto durante un momento non-CAP in maniera persistente, allora avremmo l'immediata comparsa di cicli CAP; questa dinamica descrive un alleggerimento momentaneo e controllato del sonno posto a prevenire un risveglio completo prima della successiva ristabilizzazione [7]. Per il corretto riconoscimento di una fase A è fondamentale la rilevazione di un cambiamento all'interno del tracciato EEG. Le oscillazioni legate alla definizione di un'attività fasica si contraddistinguono per un'ampiezza un terzo più elevata rispetto al ritmo di base. Dal punto di vista della distribuzione, le sequenze CAP si concentrano maggiormente nella parte finale di uno stadio NREM e poco prima di passare ad una fase REM. Sebbene il CAP sia per definizione un fenomeno tipico del sonno NREM, esistono casistiche in cui si formano all'interno delle fasi REM. In particolare i pazienti con alcune patologie, come apnee not-

turne, definiscono fasi A in intervalli inferiori a 60 secondi, portando di conseguenza il soggetto a sviluppare delle fasi CAP anche durante le fasi REM [7].

3.3 Eventi Fasi A

Ogni attività fasica del ciclo CAP può assumere caratteristiche differenti a seconda dello stadio NREM in cui si è sviluppata. Può quindi assumere ritmi lenti con un ampio voltaggio, veloci con un basso voltaggio oppure ritmi misti. Gli eventi principali che caratterizzano la fase A sono [10]:

- **Delta Bursts:** Sequenza composta da minimo 2 onde, con una frequenza tra 0.5 e 4 Hz e un'ampiezza almeno un terzo maggiore rispetto al ritmo di fondo. Si presentano principalmente nella fase S2 e negli stadi profondi S3 e S4 nei quali l'ampiezza risulta meno elevata a confronto con i ritmi di base.
- **Vertex Sharp Transients:** Potenziali elettroencefalografici di durata tra 50-200 ms e con ampiezza variabile. Si sviluppano in particolare nella fase S1.
- **K-complex Sequences:** Successione di 2 o più k-complex. Spesso sono seguiti da un fuso del sonno (*sleep spindle*). Le sequenze k-complex hanno una durata maggiore a 2 secondi e si manifestano in particolare durante le fasi S2, S3 e S4.
- **Polyphasic bursts:** Insieme di Onde Delta mescolato con onde Alpha, Beta o Theta. Si sviluppano principalmente nelle S2, S3 e S4; In particolare sono molto comuni nella fase S2 prima dell'inizio della fase REM.
- **K-Alpha:** K-complex seguito da una scarica di onde alpha con durata maggiore a 2 secondi.
- **Intermittent Alpha:** Trend crescente delle onde alpha prima della loro dissolvenza. Tipiche della fase S1.
- **EEG Arousals:** Cambi di frequenza, verso ritmi più alti, che interrompono momentaneamente la continuità del sonno (durata maggiore 3 secondi).

Sono riconosciute 3 categorie di attività fasica, in base alla percentuale di onde lente ad ampio voltaggio (sincronizzazione) e onde veloci a basso voltaggio (desincronizzazione), che compongono l'intero evento.

3.3.1 FASE A1

La sottocategoria A1 rappresenta una fase di sincronizzazione, in cui gli eventi si occupano di mantenere la continuità del sonno piuttosto che comprometterla con un micro-risveglio. Le onde lente con elevato voltaggio dominano questa categoria, lasciando libera una porzione inferiore al 20% per ritmi desincronizzanti. Delta Bursts, Vertex Sharp Transient, k-complex sequences e polyphasic bursts sono i principali grafoelementi che caratterizzano questa categoria [7].

3.3.2 FASE A2

La fase A2 evidenzia un tracciato EEG misto, ovvero sono presenti ritmi veloci e lenti. In particolare la desincronizzazione occupa una porzione compresa tra il 20% e il 50% del tracciato. Viene caratterizzata principalmente da polyphasic bursts, rappresentando un compromesso neurofisiologico tra le spinte di consolidamento e quelle di *arousal* [7].

3.3.3 FASE A3

A differenza della fase A1, la quale rappresenta un'attività di sincronizzazione, la fase A3 è composta da grafoelementi che causano desincronizzazione, portando conseguentemente ad un alleggerimento del sonno o ad un micro-risveglio. Le onde rapide e con basso voltaggio occupano una porzione superiore al 50% della durata della fase. Viene descritta principalmente da pattern *K-alpha*, *EEG arousals* classici e *polyphasic bursts*. Inoltre, è stato evidenziato come la maggior parte degli arousals che si formano durante le fasi NREM, coincidono con le fasi A2 e A3. La natura perturbante è supportata dalla correlazione negativa di questi eventi con l'età, con l'ammontare di sonno profondo e dalla correlazione positiva con la porzione di sonno leggero [7].

3.3.4 La relazione tra CAP e Arousals

Come definito in precedenza un arousal viene definito come un risveglio o un'attivazione transitoria, dettato da cambi di ritmo nel tracciato EEG. A questi variazioni EEG possiamo unire anche un aumento della pressione, del tono muscolare e della frequenza cardiaca. La loro funzione è quella di stimolare l'organismo nel momento in cui si dovessero verificare delle insufficienze respiratorie o cardiovascolari. Poiché queste attivazioni possono manifestarsi con gradi di coinvolgimento differenti (anche indipendentemente da evidenti variazioni del tracciato EEG), la letteratura riconosce tre tipologie distinte di *arousal* [7]:

- **Arousal comportamentale:** si tratta di un attivazione dovuta da un movimento. Un aumento dell'attività elettromiografica è accompagnata da un movimento elettroencefalografico.
- **Arousal corticale:** Associato ad un pattern EEG desincronizzato e transitorio, che interrompono il sonno. Rappresenta un breve risveglio della corteccia cerebrale indipendentemente da altre variazioni fisiologiche.
- **Arousal sottocorticale:** Pattern eeg transitorio accompagnato da variazioni fisiologiche.

Quando si verifica un arousals, la corteccia cerebrale può essere il punto di partenza o di arrivo del risveglio (non c'è subordinazione cronologica), poiché esso parte dal sistema che ha subito la perturbazione. Questa attivazione si può verificare in maniera fisiologica per favorire il passaggio da uno stadio ad un altro, oppure come risposta ad uno stimolo esterno. A fronte di tale stimolo, la corteccia cerebrale definisce una serie di risposte che vanno da pattern EEG lenti ad alta ampiezza (sottotipi CAP A1) a pattern rapidi a basso voltaggio (sottotipi CAP A3). Mentre i classici arousal desincronizzanti indicano una palese discontinuità transitoria del sonno, le attività EEG lente (come i complessi K e i *delta bursts*) indicano la possibilità di un'attivazione fisiologica senza interruzione del sonno. In sostanza, gli eventi EEG lenti (complessi K e burst delta) e gli arousal (ritmi rapidi) condividono lo stesso scopo funzionale, e pur avendo caratteristiche morfologiche differenti, convergono nel concetto unitario di "complessi attivanti" [7]. I diversi pattern EEG dipendono dal gate talamico-basale, che si occupa di fare resistenza contro gli impulsi

interni ed esterni. Inizialmente la corteccia cerebrale, cerca di preservare il sonno, con il rinforzo del gate che viene evidenziato dalla comparsa di K-complex e delta bursts nell'EEG. Se gli impulsi sono troppo elevati, l'attività EEG si traduce in polyphasic bursts, portando il paziente ad un breve risveglio. Quindi, l'evento fasico della Fase A può essere interpretato come un fenomeno "bifasico": una prima componente di attivazione prepara il cervello allo stimolo e cerca di attenuarlo per il mantenimento del sonno, e una potenziale seconda componente rapida (pro-arousal), che emerge nel caso in cui la preparazione non sia sufficiente. [7].

3.4 Relazione tra CAP e macrostruttura

Come abbiamo potuto constatare nel capitolo dedicato alla macrostruttura, l'architettura del sonno si basa sull'alternanza ciclica di due principali stati neurofisiologici: il sonno NREM e il sonno REM. All'interno della fase NREM, seguendo gli standard del manuale R&K, sono presenti 4 stadi la cui profondità aumenta in base alla sincronizzazione EEG. Al contrario, la fase REM rappresenta uno stadio caratterizzato da forte desincronizzazione. Durante il riposo, queste macrocategorie si alternano costituendo un ciclo del sonno, che comincia con una fase discendente (passaggio agli stadi più profondi), prosegue con una fase di mantenimento (stabilizzazione negli stadi profondi) e termina con una fase ascendente (passaggio agli stadi più leggeri), raggiungendo come stadio finale del ciclo la fase REM. Durante la fase discendente, il sonno viene accompagnato attraverso gli eventi A1, che con le loro caratteristiche di protezione si occupano di favorire il passaggio agli stadi profondi. Queste sottocategorie sono fondamentali anche nel mantenimento degli stadi a onde lente; infatti, all'interno del ciclo del sonno, il 90% delle fasi A rilevate nei rami discendenti e il 92% delle fasi A rilevate nella fase stabile sono sottotipi A1. Al contrario, durante l'ascesa, il sonno viene accompagnato dalle sottocategorie A2 e A3, che con le loro caratteristiche eccitatorie, riportano il sonno a uno stato maggiormente superficiale. Circa il 64% delle fasi A identificate nei rami ascendenti sono sottotipi A2 (45%) o A3 (19%) [7]. Da questi risultati, possiamo comprendere come le attività definite dal CAP, siano estremamente coinvolte nel definire la struttura del sonno. La definizione del sonno profondo è associata a pattern EEG sincronizzati stabiliti dalla fase A1; il

passaggio a stadi più leggeri per l'avvicinamento alla fase REM è invece costituito da pattern EEG desincronizzati e attivazione muscolare. Parliamo di attività **REM-off** quando l'organismo esce dalla fase REM e si avvicina alle fasi profonde. L'attività **REM-on** rappresenta il concetto opposto, e si verifica la predominanza dei sottotipi A2 e A3 [7]. I complessi attivanti sono caratterizzati, oltre a differenti caratteristiche EEG, anche da una distribuzione non casuale durante la notte, la quale assume periodicità nel sonno NREM all'interno della struttura del CAP. Per questo motivo, il CAP è considerato la principale espressione della microstruttura del sonno [7].

3.5 Applicazioni cliniche del CAP

Le attività CAP rappresentano componenti fisiologiche intrinseche alla struttura del sonno, esse si manifestano primariamente per definire la transizione tra uno stadio NREM e un altro. Tuttavia, questi eventi fasici possono scaturire anche in risposta a stimoli esterni di diversa natura. In condizioni di instabilità, come l'esposizione a rumori o la presenza di alcune patologie quali insonnia, sindrome delle apnee notturne, movimenti periodici degli arti, epilessia notturna del lobo frontale, la quantità di CAP subisce un forte aumento; Al contrario, si verifica una sua fisiologica diminuzione quando si è sottoposti a condizioni favorevoli: un ambiente silenzioso, narcolessia, somministrazione di farmaci e privazione prolungata del sonno. Il sistema CAP non si limita a riflettere passivamente la presenza di una patologia, ma partecipa attivamente alla modulazione delle sue manifestazioni durante il riposo notturno [7]. Le due fasi vanno ad alimentare o meno alcuni episodi patologici, nello specifico: la fase A innesca gli episodi di bruxismo, gli eventi epilettici, i movimenti periodici degli arti e i differenti ritmi durante il sonno NREM. Invece, la fase B è correlata con gli eventi respiratori ripetitivi di chi soffre di ostruzioni delle vie aeree; in questo caso solamente la successiva fase A è in grado di ripristinare il corretto flusso d'aria. Di conseguenza, sia gli *arousal* spontanei sia quelli provocati da disturbi intrinseci assumono una natura ciclica, seguendo un'oscillazione periodica dettata dalla microstruttura. Il CAP, attraverso la sua ritmicità, funge da elemento in grado di favorire, o inibire, la manifestazione di molteplici eventi patologici correlati al sonno[7].

Capitolo 4

Materiale e Metodi

4.1 Composizione e fonti dei dati

Il dataset utilizzato nelle seguenti analisi si compone di 108 registrazioni polisonnografiche (PSG), relative a una singola notte, acquisite presso il Centro per i Disturbi del Sonno dell’Ospedale Maggiore di Parma e messe a disposizione da *PhysioNet*, un archivio di segnali fisiologici gestito dal Laboratory for Computational Physiology del MIT. I segnali polisonnografici sono stati rilevati attraverso tre canali EEG, due canali EOG, un canale EMG sottomentoniero, un canale EMG tibiale anteriore bilaterale, segnali respiratori (flusso d’aria, sforzo addominale e toracico) e il segnale ECG. Inoltre, l’archivio in questione mette a disposizione la stadiazione del sonno delle registrazioni effettuate sui pazienti, ottenuta attraverso un’elaborazione sui segnali grezzi acquisiti dalla strumentazione e seguendo il metodo *Epoch-by-Epoch* basato sugli standard definiti dal manuale Rechtschaffen & Kales (R&K). Le analisi verranno effettuate su i dati suddivisi in stadi. Per ogni paziente sono presenti due tipologie di file:

- Un file `.edf` contenente i segnali grezzi;
- Un file `.txt` con la stadiazione e gli eventi correlati.

Per l’estrazione della matrice di dati dal file `.txt`, è stata rimossa l’intestazione posta nelle righe iniziali di ciascun documento, in cui venivano definite le modalità delle variabili e la data di registrazione. È stato invece preservato il codice identificativo del paziente,

composto dall'acronimo del gruppo patologico e da un numero progressivo (da 1 fino alla dimensione del gruppo). Tale identificativo è stato inserito in una nuova colonna denominata **Patient**, per avere una chiara traccia dei valori registrati da ciascun paziente. L'ID del gruppo dei controlli è stato ricodificato in *control*. Successivamente, per consentire le future analisi comparative tra i diversi gruppi, i pazienti sono stati raggruppati in base alla loro patologia attraverso la definizione di un'ulteriore variabile categoriale, denominata **Group**, indicante lo specifico gruppo clinico di appartenenza. I dataframe così ottenuti sono stati aggregati, e ordinati rispetto al numero progressivo del codice identificativo, posizionando il gruppo di controllo a capo della tabella. Le variabili finali del dataset sono:

- **Sleep Stage:** Stadi NREM (S1, S2, S3, S4), REM (rinominato **R**), veglia (**W**) e movimenti notturni (**MT**).
- **Event:** Indica l'evento specifico dell'epoca. Se il ritmo di fondo coincide con quello dello stadio, allora l'evento corrisponde alla fase del sonno (SLEEP-MT, SLEEP-W, SLEEP-REM, SLEEP-S1, SLEEP-S2, SLEEP-S3, SLEEP-S4). Nel caso in cui sia stato rilevato un pattern che si distingue dal ritmo di base (fase A del CAP), l'evento viene classificato in base alla sottocategoria di appartenenza (MCAP-A1, MCAP-A2, MCAP-A3).
- **Time[hh:mm:ss]:** Orario della rilevazione, convertito in formato temporale standard per l'analisi.
- **Position:** Posizione corporea assunta in una determinata epoca. È stata successivamente rimossa, poiché le posizioni risultavano non specificate e non conferivano alcun valore all'analisi.
- **Location:** Posizione dell'elettrodo da cui è stato rilevato l'evento. Anche questa variabile è stata esclusa, in quanto non conferiva ulteriori informazioni utili allo studio della macrostruttura e microstruttura.

Gli eventi CAP si verificano all'interno di un'epoca senza definirne una nuova e senza ridurne la durata temporale. Tali eventi sono visualizzabili direttamente all'interno

della variabile **Event**. Le informazioni demografiche sono state estratte dall'ultimo file disponibile, *Gender-Age.xlsx*. Al suo interno, sono presenti le seguenti variabili:

- **Patient**: Codice identificativo del paziente.
- **Sex**: Genere del paziente.
- **Age**: Età anagrafica al momento della registrazione.

Per garantire coerenza tra i codici presenti in questa tabella, e quelli estratti dai file *.txt*, è stata apportata una modifica ai dati: i codici sono stati convertiti in formato minuscolo e il gruppo di controllo è stato ricodificato come **control**. Successivamente, i record relativi ai controlli sono stati posizionati in testa alla tabella. Infine, è stata eseguita un'operazione di unione tra il dataframe relativo alla stadiazione del sonno e quello contenente le caratteristiche demografiche. Tale procedura ha permesso di ottenere un dataset in cui ad ogni record vengono associati il genere e l'età del paziente, in modo da averne una descrizione completa.

4.2 Analisi dei valori mancanti

È stata realizzata un'analisi dei valori nulli come ulteriore pre-processing dei dati. I risultati hanno evidenziato la presenza di due osservazioni mancanti su un totale di 160.542 epoche registrate, entrambe appartenenti a soggetti differenti. I due record sono stati rimossi dal dataset, poiché la dimensione dei valori nulli risulta estremamente ridotta rispetto a quella complessiva del dataset (circa 0,001%), e quindi una loro rimozione non compromette né il risultato né la significatività statistica dell'analisi.

4.3 Descrizione del dataset

Il campione analizzato è composto da 108 osservazioni, una per ciascuna registrazione polisonnografica. Sono stati acquisiti dati relativi al sonno di differenti gruppi patologici, con l'obiettivo di indagare le variazioni nella macrostruttura e nella microstruttura del sonno. Il campione è stato definito in questo modo per osservare come la composizione,

la continuità e la qualità del riposo possano essere influenzate dalle diverse patologie prese in esame. Nello specifico, i soggetti si distinguono per età, genere e gruppo patologico. Le patologie analizzate sono:

Tabella 4.1: Codice identificativo e descrizione delle patologie analizzate nel dataset

Codice	Patologia	Descrizione
<i>control</i>	Soggetti di controllo	Soggetti sani senza disturbi del sonno diagnosticati.
<i>brux</i>	Bruxismo	Digrignamento dei denti o serramento della mascella durante il sonno.
<i>ins</i>	Insonnia	Difficoltà persistente nell'iniziare o mantenere il sonno, e conseguire ad sonno non ristoratore.
<i>narco</i>	Narcolessia	Eccessiva sonnolenza diurna e attacchi improvvisi di sonno, con alterazione del ritmo REM.
<i>nfle</i>	Epilessia del lobo frontale	Crisi epilettiche motorie brevi e improvvise che si verificano prevalentemente durante il sonno NREM.
<i>plm</i>	Movimenti periodici degli arti	Movimenti ripetitivi e involontari degli arti (generalmente le gambe) durante il riposo.
<i>rbd</i>	Disturbo del comportamento in sonno REM	Perdita dell'atonia muscolare durante il sonno REM, con messa in atto fisica dei sogni.
<i>sdb</i>	Apnee notturne	Interruzioni della respirazione durante il sonno dovute a ostruzione delle vie aeree o cause centrali.

I gruppi analizzati non sono omogenei in termini di quantità di osservazioni, i pazienti affetti da epilessia notturna del lobo frontale (*nfle*) rappresentano il gruppo patologico più numeroso, con 40 osservazioni, mentre è stato registrato il sonno di soli 2 soggetti che soffrono di bruxismo (*brux*), che costituiscono pertanto il gruppo meno popoloso. Quest'ultimo, in ogni caso è stato incluso nelle analisi successive, tenendo in considerazione che i risultati ottenuti dovranno essere considerati con estrema cautela, poiché la ridotta dimensione non fornisce alcuna rilevanza statistica e quindi robustezza nei risultati.

Tabella 4.2: Sintesi demografica per gruppo patologico

Gruppo Patologico	Numero Pazienti		Età Media
	M	F	
control	7	9	32.2 ± 5.6
brux	2	0	28.5 ± 7.8
ins	4	5	60.9 ± 10.5
narco	2	3	31.6 ± 11.5
nfle	21	19	30.3 ± 10.9
plm	7	3	55.1 ± 6.7
rbd	19	3	70.7 ± 6.4
sdb	4	0	71.2 ± 7.2

La distribuzione del genere appare bilanciata nella maggior parte dei gruppi analizzati, ad eccezione del gruppo dei pazienti affetti da disturbi comportamentali della fase REM (rbd) e apnee notturne (sdb), nei quali si registra una netta predominanza maschile (rispettivamente 19 su 22 e 4 su 4 pazienti). Il grafico 4.1 ci permette di visualizzare la suddivisione tra i due generi, con un'omissione della sovrapposizione delle barre nel caso in cui mancasse uno dei due sessi all'interno della classe.

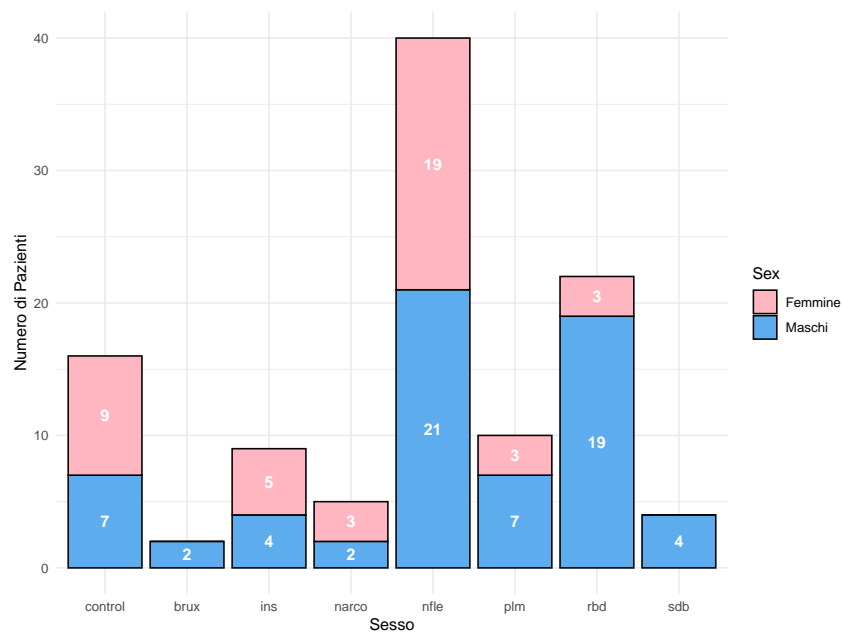


Figura 4.1: Grafico a barre sovrapposte della distribuzione per genere

In base all'età media possiamo distinguere 3 gruppi:

- **Fascia giovane (30 anni):** Comprende i Controlli (control), i pazienti con Bruxismo (brux), Narcolessia (narco) e chi soffre di epilessia notturna del lobo frontale (nfle).

- **Fascia di media età (55-60 anni):** Include i gruppi Insonnia (Ins) e Movimenti Periodici delle Gambe (PLM).

- **Fascia anziana (> 70 anni):** Costituita dai pazienti con disturbi comportamentali del sonno REM (rbd) e i soggetti con apnee notturne (sdb).

Il boxplot in figura 4.2 mostra la distribuzione dell'età nei gruppi patologici analizzati. In ogni box è stata messa in rilievo la media del gruppo attraverso un marcatore giallo, questo per facilitare la comprensione della forma della distribuzione e fornire un'informazione aggiuntiva sulla popolazione presa in analisi. Nella maggior parte dei casi è presente una buona simmetria, assenza di valori anomali (**outliers**) e una variabilità tendenzialmente contenuta. Gli insonni, gli epilettici e chi soffre di movimenti periodici degli arti si distinguono per la presenza di 1 o più outliers. In particolare il gruppo *plm* evidenzia un'asimmetria dovuta alla presenza di un soggetto sensibilmente più giovane rispetto alla popolazione di riferimento, che tende a trascinare la media verso il basso rispetto alla concentrazione principale dei dati. Infine, si nota come il gruppo che soffre di narcolessia (narco) ha una variabilità molto estesa rispetto alle altre patologie; tale dispersione è accentuata dalla ridotta dimensione campionaria del gruppo, che rende la distribuzione meno densa e più sensibile alle differenze individuali.

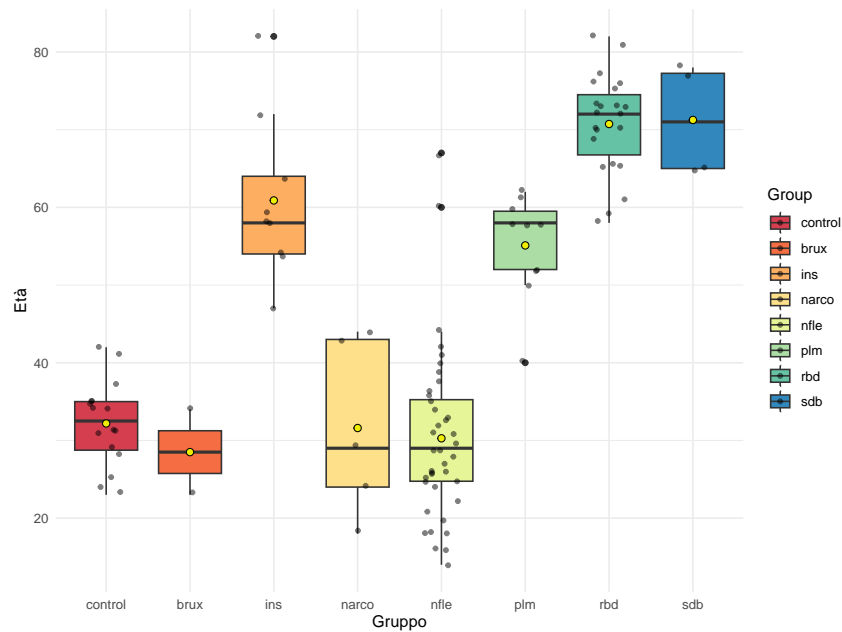


Figura 4.2: Distribuzione età dei pazienti per gruppo

Per verificare la significatività delle differenze di età osservate tra i gruppi, è stata condotta un'analisi ANOVA a 2 fattori, includendo la variabile *Sex* come fattore. I risultati evidenziano un effetto significativo ($p - value < 0.001$) della variabile *Group* sull'età dei pazienti, dimostrando come l'età vari a seconda della patologia osservata. Il confronto Post-Hoc è stato eseguito attraverso la stima delle medie marginali (*Estimated Marginal Means*). Queste stime derivano dal modello statistico ANOVA impiegato, marginalizzando l'effetto dei fattori e delle covariate presenti al suo interno, in modo da permettere un confronto tra gruppi depurato dall'effetto della numerosità campionaria e delle variabili che intervengono nel modello. La stima delle medie marginali conferma ciò che avevamo potuto constatare con le analisi preliminari, ovvero la presenza di 3 macro-cluster di età. L'analisi dei contrasti (Dunnett method o *One-vs-Control*), utilizzata per verificare lo scostamento di ciascun gruppo clinico da quello dei controlli, evidenzia differenze significative tra il gruppo di Controllo e quattro gruppi patologici:

- **Nessuna differenza significativa:** I gruppi **brux**, **narco** e **nfle** non differiscono statisticamente dai Controlli. Questo conferma che tali patologie, nel dataset in esame, appartengono alla stessa fascia d'età dei soggetti sani (giovani adulti).

- **Differenze significative:** I gruppi **ins**, **plm**, **rbd** e **sdb** mostrano un'età significativamente superiore rispetto ai controlli

In conclusione, poiché il gruppo ha un effetto significativo sull'età dei diversi soggetti, è possibile intuire quindi che l'età rappresenti un importante fattore di confondimento di cui bisognerà tenere conto nelle successive analisi, specialmente nel confronto tra controlli e i gruppi della fascia anziana (rbd, sdb).

Tabella 4.3: Distinzione per età media tra i gruppi.

Gruppo	Età media	P-Value (ANOVA)	Post-Hoc (vs Control)
Ctrl	32.2 ± 5.6	-	Ref.
brux	28.5 ± 7.8	0.985	Ctrl = brux
ins	60.9 ± 10.5	< 0.001	Ctrl < ins
narco	31.6 ± 11.5	1	control = narco
nfle	30.3 ± 10.9	0.937	Ctrl = nfle
plm	55.1 ± 6.7	< 0.001	Ctrl < plm
rbd	70.7 ± 6.4	< 0.001	Ctrl < rbd
sdb	71.2 ± 7.2	< 0.001	Ctrl < sdb

Nota: I valori *P* e i confronti multipli sono stati ottenuti tramite test ANOVA seguito dal test Post-Hoc di Dunnett.

4.4 PCA

L'analisi delle componenti principali (*Principal Component Analysis* - PCA) è uno dei metodi statistici più utilizzati per la riduzione della dimensionalità di un dataset. Sebbene l'intero sistema di variabilità di un insieme di attributi possa essere espresso da un numero p di dimensioni pari al numero di variabili originali, la PCA si propone di sintetizzare la struttura di varianza e covarianza dei dati, preservando la maggior parte dell'informazione possibile, tramite un numero k ($k < p$) di variabili latenti, definite **componenti Principali**[4]. Queste nuove grandezze, $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_p)$, sono ottenute attraverso combinazioni lineari delle variabili originali $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)$. Esse vengono costruite in modo tale da risultare incorrelate (ortogonali) tra loro, possedere varianza massima e presentarsi ordinate in senso decrescente rispetto alla quota di varianza totale che ciascuna di esse è in grado di spiegare. L'obiettivo primario è di conferire maggiore interpretabilità ai dati

attraverso ad una riduzione dello spazio dimensionale, e rivelare delle relazioni tra i dati stessi non direttamente osservabili. Assumiamo che il vettore aleatorio $\mathbf{X} = [X_1, \dots, X_p]^\top$ abbia matrice di varianza e covarianza $\Sigma = \text{Var}(\mathbf{X})$. Dati i vettori dei coefficienti (o *loadings*) $\mathbf{a}_1, \dots, \mathbf{a}_p$, dove ogni \mathbf{a}_i è un vettore reale di dimensione $p \times 1$, le combinazioni lineari che definiscono le componenti principali possono essere scritte come[4]:

$$\begin{aligned} Y_1 &= \mathbf{a}_1^\top \mathbf{X} = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots + a_{1p}X_p \\ &\vdots \\ Y_p &= \mathbf{a}_p^\top \mathbf{X} = a_{p1}X_1 + a_{p2}X_2 + \dots + a_{pp}X_p \end{aligned}$$

Poiché \mathbf{X} è un vettore aleatorio, qualsiasi sua trasformazione lineare \mathbf{Y} risulta a sua volta essere un vettore aleatorio. La varianza e la covarianza di queste nuove variabili possono essere calcolate nel seguente modo [4]:

$$\begin{aligned} \text{Var}(Y_i) &= \mathbf{a}_i^\top \Sigma \mathbf{a}_i && \text{con } i = 1, \dots, p \\ \text{Cov}(Y_i, Y_j) &= \mathbf{a}_i^\top \Sigma \mathbf{a}_j && \text{con } i, j = 1, \dots, p \end{aligned}$$

L'obiettivo della PCA è determinare i coefficienti a_{ij} che massimizzano la varianza di ogni componente Y_i , garantendo contemporaneamente l'ortogonalità tra le stesse (ovvero $\text{Cov}(\mathbf{Y}_i, \mathbf{Y}_j) = 0$ per $i \neq j$). Inoltre, le variabili latenti calcolate, sono ordinate in base alla varianza spiegata: la prima componente spiega la massima varianza possibile, la seconda spiega la massima varianza residua e così via fino alla p-esima componente. Formalmente [4]:

- La **prima componente principale** è definita dalla combinazione lineare $Y_1 = \mathbf{a}_1^\top \mathbf{X}$ che massimizza la varianza $\text{Var}(Y_1) = \text{Var}(\mathbf{a}_1^\top \mathbf{X}) = \mathbf{a}_1^\top \Sigma \mathbf{a}_1$ soggetta al vincolo di normalizzazione $\mathbf{a}_1^\top \mathbf{a}_1 = 1$.
- La **j-esima componente principale** ($j > 1$) massimizza $\text{Var}(Y_j) = \mathbf{a}_j^\top \Sigma \mathbf{a}_j$ sotto il vincolo $\mathbf{a}_j^\top \mathbf{a}_j = 1$ e la condizione di incorrelazione con le componenti precedenti: $\text{Cov}(Y_j, Y_k) = \mathbf{a}_j^\top \Sigma \mathbf{a}_k = 0$ per ogni $k < j$.

Il vincolo di normalizzazione viene imposto poiché, in caso contrario, sarebbe possibile incrementare la varianza moltiplicando i coefficienti per una qualsiasi costante scalare. Data la matrice di varianza e covarianza Σ , le coppie di autovalori-autovettori sono $(\lambda_1, e_1), \dots, (\lambda_p, e_p)$, dove $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_p$. In questo contesto, la i -esima componente principale è data da: $Y_i = \mathbf{e}_i^\top \mathbf{X}$, dove l'autovettore \mathbf{e}_i (normalizzato tale che $\mathbf{e}_i^\top \mathbf{e}_i = 1$) identifica la direzione di massima variabilità residua. È possibile dimostrare inoltre, che la varianza della i -esima componente principale è esattamente pari al corrispondente autovalore[4]: $\text{Var}(Y_i) = \mathbf{e}_i^\top \Sigma \mathbf{e}_i = \lambda_i$

Un importante risultato algebrico stabilisce che la varianza totale del sistema si conserva durante la trasformazione:

$$\text{Varianza Totale} = \sum_{i=1}^p \sigma_{ii} = \sum_{i=1}^p \text{Var}(X_i) = \sum_{j=1}^p \lambda_j = \sum_{j=1}^p \text{Var}(Y_j)$$

Da cui possiamo ricavare che la varianza totale viene definita dalla traccia della matrice di varianza e covarianza di \mathbf{X} la quale corrisponde alla traccia della matrice Λ , matrice contenente gli autovalori e che corrisponde alla varianza di \mathbf{Y} da cui la proporzione di varianza spiegata dalla i -esima componente è calcolata [4]:

$$\text{Proporzione di varianza spiegata dalla } k\text{-esima componente} = \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_p}$$

La correlazione tra la i -esima componente principale e la k -esima variabile è:

$$r_{Y_i, X_k} = \frac{e_{ik} \sqrt{\lambda_i}}{\sqrt{\sigma_{kk}}}$$

La correlazione è di fondamentale importanza per interpretare le componenti principali. Essa misura in che modo una variabile \mathbf{X} contribuisce alla costruzione della componente \mathbf{Y} , ma in maniera univariata, ovvero senza tenere in considerazione la presenza di altre variabili. Per questo motivo è importante guardare anche i loadings. Solitamente se una variabile ha un loading alto, avrà con buona probabilità anche una correlazione elevata[4].

L'applicazione della PCA sulla matrice di varianza e covarianza Σ , non è sempre la scelta più adeguata. Qualora le variabili quantitative presentino scale di misura differenti,

i pesi assegnati alle componenti principali potrebbero variare fortemente. In questa situazione, le variabili con varianza più elevata dominerebbero le prime componenti, oscurando la vera struttura di covarianza. Per ovviare a questo problema, si procede eseguendo l'analisi delle componenti principali sulle variabili standardizzate e di conseguenza, sulla matrice di correlazione \mathbf{R} , così da eliminare l'effetto di scala[4]. Considerando il vettore delle variabili standardizzate $\mathbf{Z} = [Z_1, \dots, Z_p]^\top$, i cui elementi sono calcolati come:

$$\begin{aligned} Z_1^* &= \frac{X_1 - \mu_1}{\sqrt{\sigma_{11}}} \\ &\vdots \\ Z_p^* &= \frac{X_p - \mu_p}{\sqrt{\sigma_{pp}}} \end{aligned}$$

Attraverso gli autovettori \mathbf{e}_i^* e autovalori λ_i^* della matrice di correlazione \mathbf{R} , possiamo ottenere le componenti principali standardizzate:

$$Y_i^* = \mathbf{Z}\mathbf{e}_i^*$$

per le quali valgono le seguenti proprietà:

- $\text{Var}(\mathbf{Y}_i^*) = \lambda_i^*$
- La varianza standardizzata totale coincide con la traccia della matrice di correlazione: $\text{tr}(\mathbf{R}) = p = \sum_{i=1}^p \lambda_i^*$
- $\text{Cor}(\mathbf{y}_i^*; \mathbf{z}_j) = r_{y_i^*, z_j} = \mathbf{e}_{ij} \sqrt{\lambda_i^*}$ con $i, j = 1, \dots, p$

In tal caso, la proporzione della varianza standardizzata totale spiegata dalla i -esima componente principale è:

$$\frac{\lambda_i^*}{p}$$

Non esiste un criterio analitico per determinare a priori il numero di componenti da mantenere per condurre l'analisi. Tuttavia, sono presenti differenti metodi per supportare la decisione. I principali sono:

- **Varianza Totale Spiegata:** il numero di componenti viene definito in modo cumulativo fino al raggiungimento di una soglia prestabilita di varianza totale spiegata. Una soglia comunemente accettata è intorno al 70- 80%.
- **Proporzione della varianza spiegata dalla singola componente:** Si tengono le componenti che contribuiscono individualmente con una percentuale di varianza ritenuta significativa.
- **Entità degli autovalori (o regola di Kaiser):** Conservazione delle componenti aventi un autovalore maggiore di 1. Un autovalore inferiore indica una componente che è in grado di spiegare una quantità di varianza inferiore a quella spiegata da una variabile standardizzata originale.
- **Interpretazione delle componenti:** Capacità delle variabili di avere un significato clinico o fisico.
- **Screeplot:** Metodo grafico che prevede la rappresentazione degli autovalori in ordine decrescente; si selezionano le componenti principali che precedono il punto di flesso (o gomito), oltre il quale il contributo alla varianza spiegata si appiattisce.

Capitolo 5

Risultati

5.1 Analisi descrittiva della Macrostruttura

5.1.1 Qualità del Sonno

Lo studio della macrostruttura del sonno è stato sviluppato su indici quantitativi, fondamentali per esaminare l'architettura, la continuità e l'efficienza del riposo notturno nei pazienti oggetto di rilevazione. I parametri principali impiegati per la valutazione della qualità del sonno sono:

- **TST** (Total Sleep Time): Tempo totale di sonno, espresso in minuti. Somma della durata degli stadi di sonno NREM e REM, escludendo i periodi di veglia.
- **TIB** (Total Time in Bed): Tempo totale a letto, espresso in minuti. Intervallo di tempo tra l'inizio della registrazione e il termine della stessa. Rispetto al tempo totale di sonno, vengono considerati anche i periodi di veglia (W) e le fasi di movimento (MT).
- **SE** (Sleep Efficiency): Efficienza del sonno, espressa in percentuale. È uno degli indicatori più importanti per valutare la qualità del sonno ed è calcolato come rapporto tra il tempo effettivamente dormito e il tempo trascorso a letto:

$$SE = \frac{TST}{TIB} \times 100 \quad (5.1)$$

- **N° Wake** (Number of Wake): numero totale di risvegli. È un indice diretto della frammentazione del sonno
- **WASO** (Wake After Sleep Onset): Veglia intra-sonno, espressa in minuti. È la somma totale di tutte le fasi di veglia che si registrano dopo l'addormentamento (sleep Onset) e prima del risveglio finale.
- **SOL** (Sleep Latency): Latenza di addormentamento, espressa in minuti. Tempo totale trascorso dal momento in cui il paziente si predispone per dormire, all'addormentamento (comparsa del primo stadio di sonno).

Nella tabella 5.1 sono riportati i valori medi dei parametri macrostrutturali relativi alla qualità del riposo. Osservando il tempo totale di sonno (TST), si nota un'omogeneità tra la maggior parte dei gruppi, con valori compresi tra 420 e 520 minuti (7-8.5 ore). L'unica eccezione è rappresentata dal gruppo degli insonni, il cui minutaggio medio scende drasticamente a circa 390 minuti (6.5 ore). Nei soggetti di controllo, il tempo trascorso a letto (TIB) risulta lievemente superiore al tempo totale dormito, determinando conseguentemente un'efficienza del sonno (SE) molto elevata (91%), un valore che rientra nel range di normalità fisiologica (90-95%). Questa caratteristica, non è valida per tutti i gruppi patologici, nei quali il tempo trascorso a letto aumenta rispetto al tempo totale dormito. In ogni caso, l'efficienza è risultata maggiore del 75%, abbastanza elevata ma non rientrante negli standard, fatta eccezione per i pazienti affetti da insonnia. Questi ultimi, infatti, hanno registrato un'efficienza media del 65,8%, evidenziando una marcata discrepanza tra il tempo totale di sonno (390 minuti) e il tempo trascorso a letto (622 minuti). Il grafico 5.1, garantisce una visualizzazione grafica della suddivisione del tempo passato a letto, tra sonno effettivo (barra verde) e veglia (barra grigia).

Tabella 5.1: Parametri macrostrutturali di durata e qualità del sonno per ciascun gruppo patologico

Group	TST	TIB	SE%
control	502.8 ± 56.3	551.4 ± 36.2	91 ± 6.2
brux	518.8 ± 0.1	579.5 ± 6	89.5 ± 0.9
ins	389.8 ± 85.5	621.7 ± 191	65.8 ± 17.7
narco	487.8 ± 128.9	621.5 ± 149.1	79.1 ± 17.4
nfle	509.7 ± 63.8	567.2 ± 52.6	89.9 ± 7.3
plm	424.6 ± 74.4	523.8 ± 92.5	81.7 ± 12.2
rbd	456.1 ± 105.9	576.9 ± 94.3	78.7 ± 10.8
sdb	481.2 ± 151.9	571.2 ± 130	82.9 ± 8

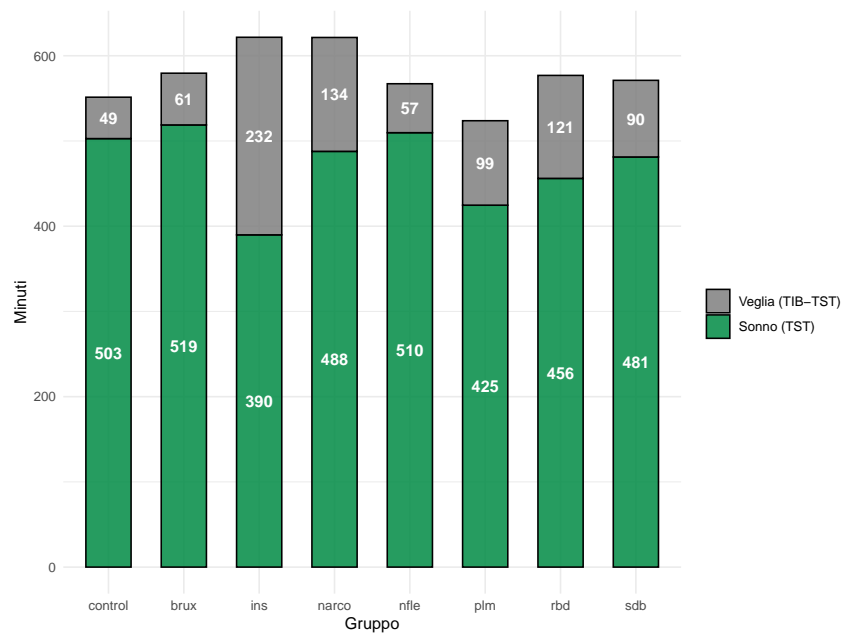


Figura 5.1: Confronto tra Sonno Effettivo (TST) e Tempo totale a Letto (TIB)

I boxplot in Figura 5.2 permettono di visualizzare la variabilità del tempo totale di sonno (TST) e dell'efficienza del sonno (SE) in ciascun gruppo. Per quanto riguarda il TST, si osserva che la distribuzione nella maggior parte dei gruppi patologici, risulta omogenea, conformandosi ai risultati riportati nella tabella precedente. La dispersione dei valori è tendenzialmente contenuta, ad esclusione dei pazienti affetti da disturbi comportamentali della fase REM (rbd) e da apnee notturne (sdb). In particolare il gruppo sdb, anche per la ridotta dimensione del campione, evidenzia un range di valori estremamente

ampio che va da soggetti che dormono 300 minuti a soggetti che raggiungono picchi di 650 minuti. Infine, i gruppi dei narcolettici (narco) e dei soggetti con movimenti periodici degli arti (plm) presentano una distribuzione caratterizzata da un'evidente asimmetria negativa: mentre la mediana si colloca su valori elevati (indica che la maggior parte dei pazienti preserva un buon minutaggio di sonno), la presenza di un singolo valore anomalo estremo inferiore (< 300 minuti) influenza negativamente il calcolo della media aritmetica, trascinandola verso il basso. Passando all'efficienza del sonno (SE), si evidenzia una maggiore dispersione dei dati rispetto al tempo totale dormito. Le distribuzioni tendenzialmente mostrano una prevalente asimmetria negativa, con "baffi" maggiormente estesi verso valori ridotti del parametro osservato, indicando come un valore ridotto di efficienza sia un fenomeno dominante nelle patologie. Nel gruppo dei pazienti affetti da epilessia notturna del lobo frontale (NFLE), la distribuzione si presenta compatta e simile a quella dei controlli; tuttavia, la presenza di alcuni *outlier* inferiori suggerisce l'esistenza di un piccolo sottogruppo con un sonno gravemente disturbato. Narcolettici (narco) e insonni (ins) hanno una variabilità molto estesa e una discreta asimmetria a confronto con i gruppi restanti.

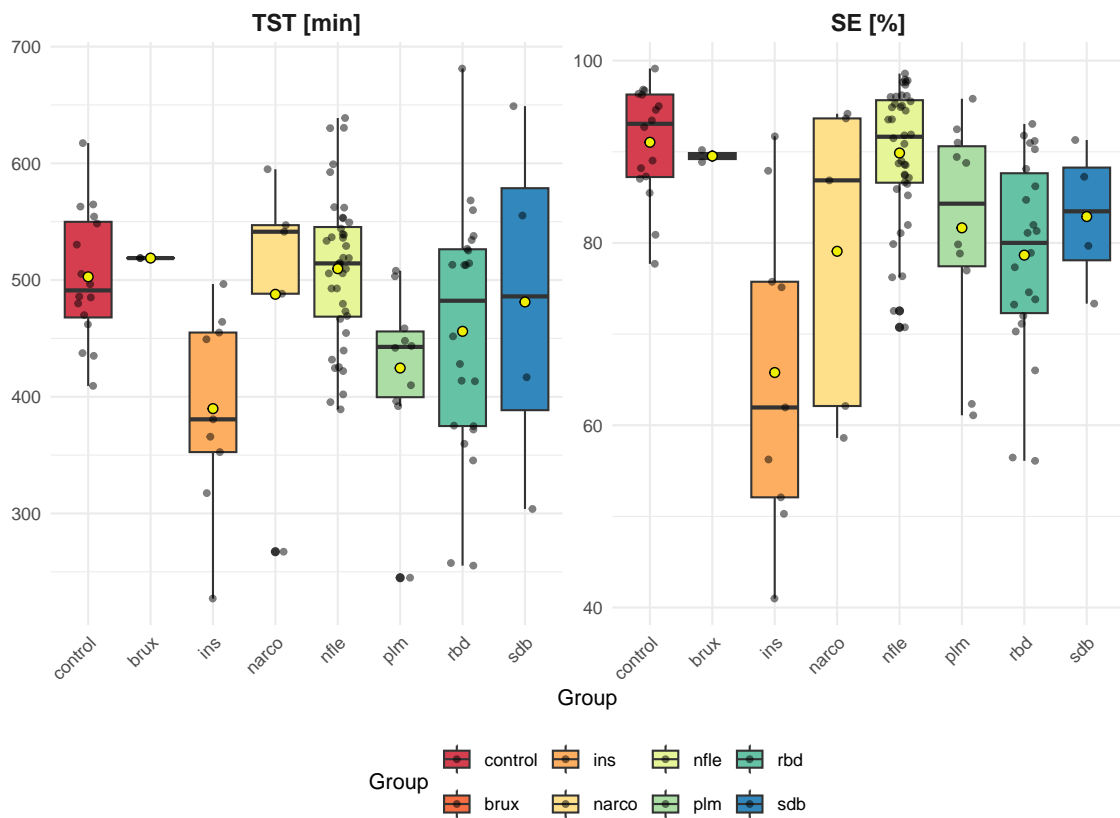


Figura 5.2: Boxplot Parametri macrostrutturali di durata e qualità del sonno per ciascun gruppo

Il tempo e l'efficienza del sonno, rappresentano solo una parte dei parametri necessari per una comprensione completa della qualità del riposo. Infatti, a questi valori si affiancano gli indici di frammentazione del sonno (WASO, SOL, N°Wake). I valori medi rilevati sul campione analizzato sono riassunti nella tabella 5.2. Osservando il parametro WASO (veglia intra-sonno), emerge una netta differenza tra i controlli e i gruppi patologici. Mentre i pazienti sani registrano una veglia intra-sonno fisiologica (circa 24 minuti), i gruppi patologici registrano valori drasticamente maggiori. Il dato più elevato si registra nel gruppo dei narcolettici (narco), con oltre 102 minuti di veglia notturna, seguito dai disturbi comportamentali della fase REM (rbd, 81 minuti) e respiratori (sdb, 73 minuti). I pazienti con Epilessia (nfle) invece, mostrano valori di WASO più vicini a quelli registrati dai controlli. Il numero di risvegli (N°Wake), rinforza il dato appena osservato, confermando la forte frammentazione del sonno dei gruppi patologici. In questo contesto spicca il dato registrato dagli insonni: questi ultimi hanno raggiunto la media di risvegli più

elevata (circa 461), nonostante questa patologia sia spesso associata primariamente alla difficoltà nell'addormentarsi. Sono seguiti dai Narcolettici (264) e dai pazienti rbd (240). Infine, la latenza di addormentamento (SOL) discrimina nettamente il gruppo dei pazienti insonni (ins), i quali passano in media 96 minuti prima di addormentarsi, distaccandosi totalmente dalle tempistiche che vengono considerate fisiologiche (15-20 minuti).

Tabella 5.2: Indicatori di Frammentazione del Sonno

Group	WASO	SOL	N°Wake
control	24.3 ± 26.4	16.8 ± 18.7	94 ± 63.7
brux	36.2 ± 6.7	18.8 ± 17.3	116.5 ± 14.8
ins	72.1 ± 62	96.2 ± 125.4	461.9 ± 314.5
narco	102.6 ± 97	14.9 ± 11.3	264.4 ± 258.1
nfle	35.4 ± 35.8	15.8 ± 18	111.8 ± 83.2
plm	50.3 ± 44	31.4 ± 42.2	197.3 ± 155
rbd	81.6 ± 48.5	20.7 ± 17.2	240.5 ± 111.5
sdb	73.7 ± 24.5	5.2 ± 2.3	177.8 ± 47.2

I boxplot in Figura 5.3 permettono di visualizzare la variabilità dei tre indici di frammentazione. Per quanto riguarda la latenza di addormentamento (SOL) si osserva una varianza estremamente contenuta per quasi tutti i gruppi analizzati, con distribuzioni fortemente compresse verso il basso e con una marcata asimmetria positiva. L'eccezione è rappresentata dal gruppo degli Insonni (ins), il quale mostra una dispersione superiore, e la presenza di alcuni *outliers* verso valori elevati, confermando la difficoltà di inizio sonno come caratteristica distintiva di tale patologia. Il Numero di Risvegli (N°Wake) evidenzia una maggiore variabilità complessiva rispetto alla SOL. Anche in questo caso, il gruppo degli insonni registra la massima dispersione dei dati, seguito dai gruppi dei narcolettici (narco) e dei pazienti affetti da disturbi comportamentali della fase REM (rbd). Rispetto alla latenza, le distribuzioni appaiono maggiormente simmetriche, di conseguenza l'alto numero di risvegli risulta una caratteristica strutturale del gruppo patologico e non un fenomeno dovuto esclusivamente a pochi casi estremi. Infine, l'indice WASO evidenzia come in tutti i gruppi, i 'baffi' superiori risultano notevolmente più estesi rispetto a quelli inferiori. Ciò indica asimmetria positiva in ognuno dei gruppi analizzati, questo in quanto non sono presenti limiti inferiori (non si può avere 0 o meno minuti di veglia), e non ci

sono specifici limiti superiori, quindi outliers portano tutta la distribuzione maggiormente verso l'alto.

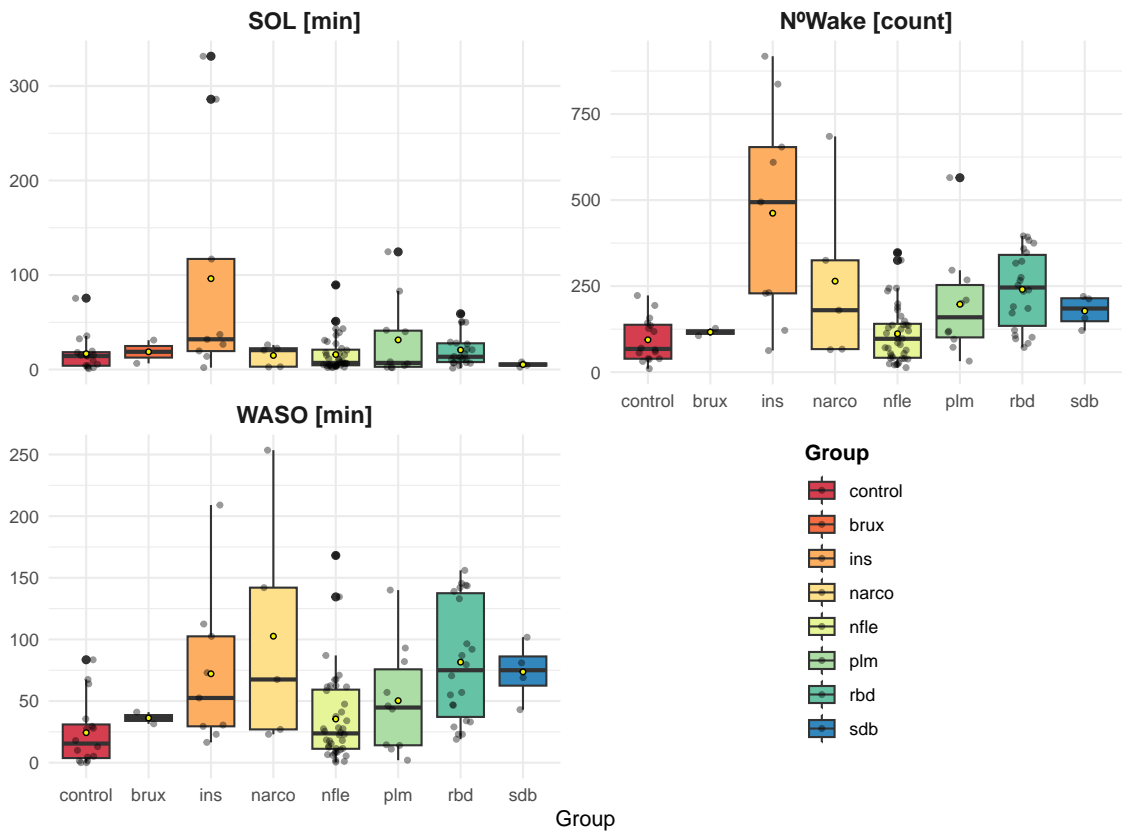


Figura 5.3: Distribuzione dei parametri di frammentazione del sonno

In conclusione, da un'analisi prevalentemente grafica dei principali parametri di frammentazione e qualità del sonno, emerge che, seppur le medie relative all'efficienza, al tempo totale dormito e al tempo totale a letto appaiano in molti casi simili tra controlli e gruppi patologici, la frammentazione individua una tendenza nei gruppi patologici caratterizzata da un sonno discontinuo e poco ristoratore. Frequenti risvegli notturni e difficoltà nell'addormentamento, interrompono e complicano l'intero processo, compromettendo la qualità globale del sonno. Tra tutti i gruppi presi in esame, i pazienti insonni (ins) ottengono valori di qualitativamente peggiori: la prolungata latenza di addormentamento (SOL) riduce fortemente l'efficienza del sonno, mentre i continui risvegli (N°Wake) ne precludono la continuità

5.1.2 Architettura del sonno

Dopo l'analisi della qualità e della continuità del riposo notturno, lo studio della macrostruttura procede attraverso l'esaminazione dell'architettura del sonno, ovvero la quantificazione in minuti delle singole fasi. La Tabella 5.3 riporta la durata media degli stadi NREM (S1-S4), della fase REM (R), della veglia (W) e dei tempi di movimento (MT). Il dato che discrimina maggiormente i gruppi patologici dai controlli è la durata della veglia (W). Rispetto ai controlli, i gruppi patologici trascorrono un lasso di tempo maggiore nello stato di veglia durante il riposo notturno. In linea con quanto osservato attraverso gli indici WASO e TST, il gruppo degli insonni (ins) mostra un valore estremo: ha trascorso mediamente 230.9 minuti (quasi 4 ore) in stato di veglia durante la registrazione, un valore nettamente superiore ai soli 47 minuti registrati dai controlli. Un'altra differenza sostanziale è rappresentata dalla fase REM, in cui i soggetti che soffrono di apnee notturne (sdb), faticano a raggiungere o a mantenere questa fase, riducendone drasticamente il tempo totale e totalizzando appena 28 minuti, contro i 113 dei controlli. Per quanto concerne le altre fasi, si osserva una maggiore omogeneità, con differenze che non appaiono particolarmente significative, fatta eccezione per lo stadio S4 dove gli insonni (ins) hanno trascorso mediamente un totale di 33 minuti, un valore nettamente inferiori rispetto ai 90 minuti dei controlli, indicando scarsa capacità di raggiungere stadi profondi e ristoratori del sonno. Il grafico 5.4 mette a confronto dal punto di vista permette di visualizzare le differenze della durata degli stadi tra i gruppi.

Tabella 5.3: Indicatori di struttura del sonno

Group	MT	W	R	S1	S2	S3	S4
control	1.7 ± 1.9	46.9 ± 31.9	113.3 ± 27.9	17 ± 19.1	228.7 ± 43	53 ± 22.2	90.8 ± 36.6
brux	2.5 ± 1.4	58.2 ± 7.4	96.5 ± 9.9	59.6 ± 6.6	223.3 ± 71.6	52.5 ± 27.5	86.9 ± 27.5
ins	0.9 ± 1.2	230.9 ± 157.3	69.3 ± 32.1	24.9 ± 23.9	205.7 ± 74.2	56 ± 26.8	33.9 ± 29
narco	1.5 ± 1.3	132.2 ± 129	124.3 ± 44.4	33.7 ± 28.7	204.5 ± 105.8	55.8 ± 17.8	69.5 ± 41.5
nfle	1.6 ± 1.5	55.8 ± 41.6	91.7 ± 27.6	25.5 ± 20.8	230.1 ± 47.7	68.5 ± 27.8	94 ± 33.2
plm	0.5 ± 0.9	98.6 ± 77.5	73.9 ± 33.8	18.4 ± 15.8	197.6 ± 58.3	68.6 ± 27.4	66.1 ± 37
rbd	0.6 ± 1.4	120.2 ± 55.7	79.8 ± 33.5	29.1 ± 24.8	207 ± 80.9	76.1 ± 43.4	64 ± 53
sdb	1.1 ± 1.2	88.8 ± 23.5	28.2 ± 19.5	49.3 ± 21	271.7 ± 157.7	75 ± 57.1	57.1 ± 20.9

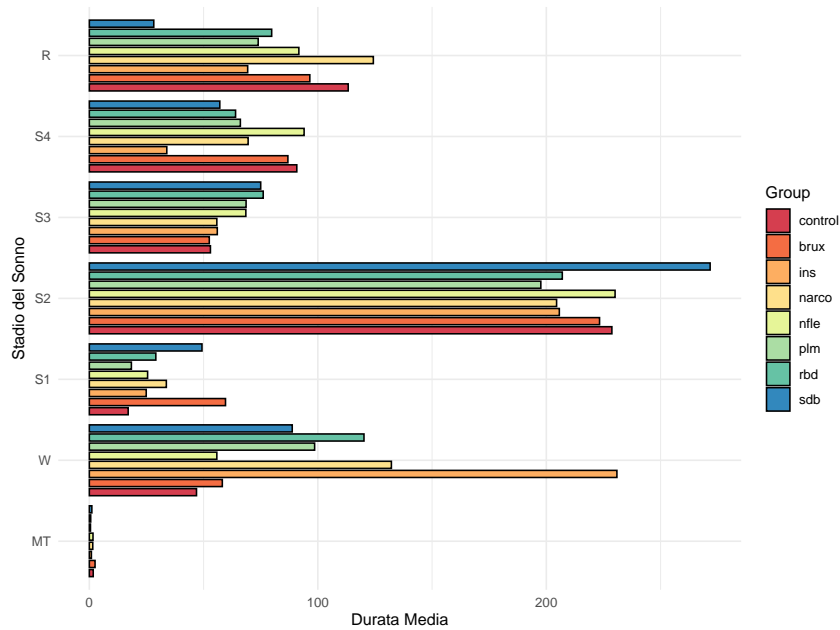


Figura 5.4: Durata media degli stadi del sonno per ciascun gruppo patologico

I boxplot in figura 5.5 permettono di analizzare la distribuzione dei tempi (in minuti) trascorsi nelle diverse fasi del sonno. Nonostante l'omogeneità tra i vari gruppi registrata per alcuni stadi, sono presenti delle differenze per alcune patologie. I tempi di movimento (MT) presentano un minutaggio ridotto e uniforme per tutte le popolazioni, con medie comprese tra 0 e 2 minuti e la presenza di alcuni *outlier* tra i 4 e i 6 minuti. Nello stadio di veglia (W), il gruppo dei pazienti insonni (ins), coerentemente con i valori osservati nella tabella precedente, registrano un'estrema variabilità e un valore medio superiore. Al contrario, nel sonno profondo (S4), mostrano una distribuzione più bassa rispetto agli altri gruppi; dunque, essi registrano prolungate fasi di veglia e tempi ristretti del sonno profondo ristoratore. Il sonno leggero e quello intermedio (S1 e S2) evidenziano i pazienti affetti da apnee notturne (sdb), con valori elevati di S1 e una forte dispersione in S2 (con picchi vicini ai 400 minuti). Questo dato riflette la tipica frammentazione del sonno dovuto alle apnee, in cui i continui eventi respiratori causano micro-risvegli che impediscono al paziente di entrare nelle fasi più profonde e REM. Questo ultimo aspetto permette di decifrare la differenza marcata tra i controlli e sdb nella fase REM, dove questi ultimi assieme agli insonni (ins) totalizzano il numero inferiore di minuti, mentre i controlli e i narcolettici (narco) presentano le distribuzioni e le medie più elevate. Nel complesso,

l'analisi grafica fornisce chiara evidenza di come le diverse patologie abbiano un impatto profondo e specifico sulla strutturazione e sulla durata delle singole fasi del riposo.

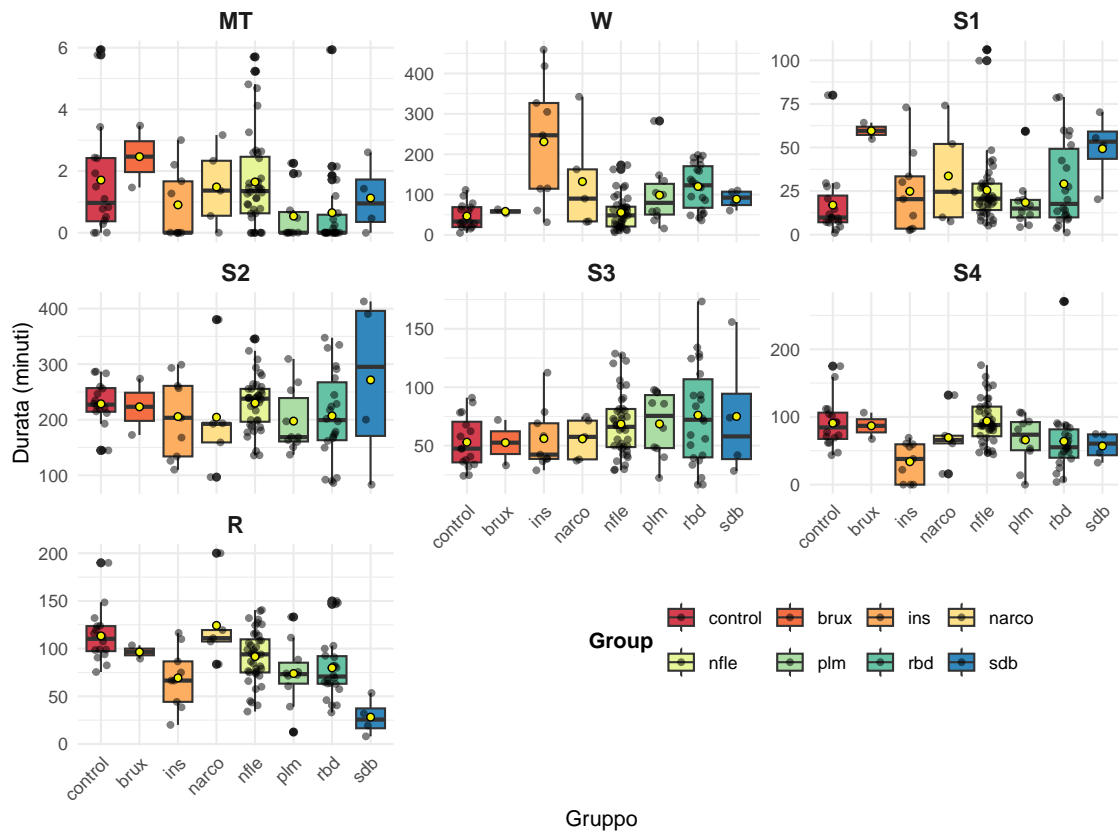


Figura 5.5: Distribuzione della durata degli stadi per ciascun gruppo patologico

Nel capitolo sulla macrostruttura, è stata definita un'architettura standard, per i soggetti sani, del tempo totale di sonno (TST). Il grafico a barre sovrapposte nella figura 5.6, permette la visualizzazione della composizione percentuale del tempo totale di sonno per i diversi gruppi patologici. Osservando la colonna dei controlli, è possibile constatare che la distribuzione degli stadi del sonno è congrua alle linee teoriche analizzate, che vengono riassunte brevemente: prevalenza dello stadio S2 (circa la metà del tempo), una quota pari al 20-25% occupata dalla fase REM, una porzione simile a quella dello stadio REM viene occupata dalle fasi profonde e una percentuale ridotta 1-5% occupata dal sonno S1. Inaspettatamente, anche i gruppi patologici conservano questa struttura, da cui è possibile ricavare che, nonostante le differenze assolute in termini di minuti totali dormiti e frammentazione notturna, i meccanismi omeostatici sembrano preservare le proporzioni

fisiologiche tra sonno leggero, profondo e REM. Le differenze graficamente significative che possiamo riconoscere sono:

- i pazienti che soffrono di apnee notturne registrano una quantità ridotta di fase REM, la quale raggiunge appena il 7%, e la fase S1 occupa un valore leggermente sopra la soglia, circa il 10.7% totale.
- gli Insonni registrano una percentuale ridotta della fase più profonda S4, evidenziando la loro difficoltà nel raggiungere stadi robusti. Tuttavia, la percentuale del sonno profondo occupa circa il 25%, conformandosi agli standard generali.
- La narcolessia infine, registra valori della fase REM più elevati, circa 27%, coerente con la loro patologia che prevede il passaggio prematuro dalla fase di veglia a quella REM.

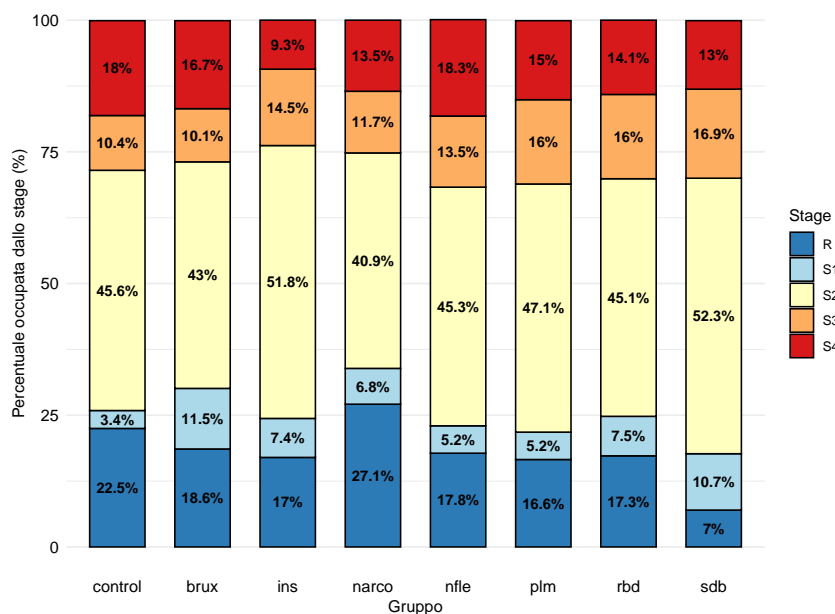


Figura 5.6: Composizione percentuale del Tempo Totale di Sonno (TST) per ciascun gruppo patologico

I valori generali per la composizione percentuale del tempo totale di sonno, evidenziano visivamente la somiglianza dell'architettura tra i due generi. Anche in questo caso, i soggetti del dataset analizzato, seguono il pattern standard, mostrando delle differenze apparentemente irrilevanti tra maschi e femmine.

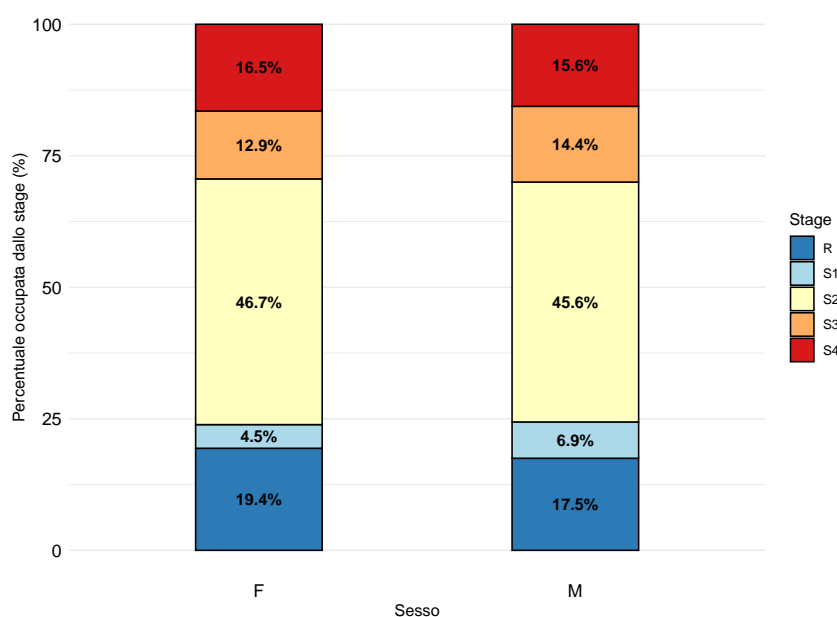


Figura 5.7: Composizione percentuale del tempo totale dormito per genere

L'architettura completa del sonno, prendendo in considerazione anche le fasi non incluse all'interno del tempo totale dormito, ovvero W e MT, è stata rappresentata attraverso il grafico circolare 5.8. Ogni sezione rappresenta mediamente la parte del TIB che uno stadio ha occupato nei soggetti, suddivisi nei gruppi patologici, durante la notte di registrazione. La fase MT occupa in ognuno degli insiemi analizzati una percentuale molto vicina allo zero, per questo motivo non è identificabile all'interno dei grafici. Il dato più rilevante è sicuramente quello relativo alla veglia, che compare in maniera crescente nei diversi gruppi patologici e, toccando la porzione massima nei pazienti che soffrono d'insonnia con il 34%. Quando si parla di architettura, solitamente si fa riferimento alle singole fasi del sonno; I valori relativi alla veglia vengono studiati con i parametri precedentemente integrati.

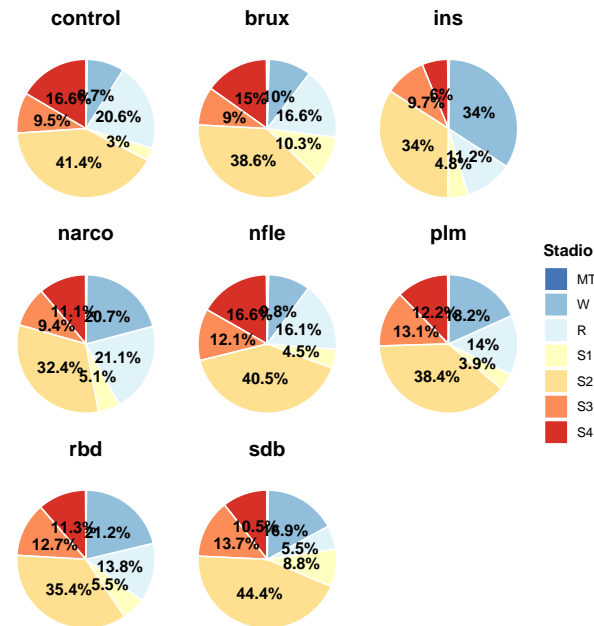


Figura 5.8: Distribuzione delle fasi NREM, REM e W

Le matrici di transizioni sono uno strumento statistico utilizzato per definire la probabilità di passaggio tra due stati in un sistema dinamico. In questo studio, i modelli markov sono stati adattati all'architettura del sonno per visualizzare la progressione tra gli stadi e confrontarla nei differenti gruppi patologici. Le matrici di transizione sono riassunte nel grafico 5.9, dove le frequenze medie sono state calcolate come il rapporto tra la frequenza assoluta dei passaggi da uno stadio di origine (From) a uno di destinazione (To) e il totale delle transizioni provenienti dallo stadio di origine. Al fine di concentrare l'analisi sulle transizioni delle fasi è stata rimossa la diagonale principale delle matrici, poiché indica stabilità e permanenza nello stesso stadio, e tramite la rimozione si evita che i dati perdano la loro efficienza esplicativa per la tendenza del sistema nervoso centrale a mantenere lo stadio corrente. Dall'analisi delle matrici emergono alcuni discostamenti rispetto al sonno fisiologico:

- **Addormentamento:** Nei controlli l'addormentamento (transizione dalla veglia, W) avviene principalmente attraverso lo stadio transitorio S1 (90%). Questa condizione viene rispettata, anche se con una frequenza ridotta, dai gruppi patologici. L'unica eccezione sono i pazienti affetti da insonnia (ins) in cui si osserva un'anomala per-

centuale di transizioni dirette dalla veglia verso lo stadio S2 (31%, contro il 10% dei soggetti sani), indicando una forte un approccio brusco all'addormentamento.

- **Consolidamento del sonno profondo:** Nel gruppo di controllo, è possibile notare il pattern di discesa verso gli stadi profondi, stabilizzazione e risalita. L'approfondimento del sonno viene confermato dalla buona probabilità di passaggio dallo stadio S3 verso l'S4 (61%). Tuttavia, questa dinamica viene smarrita dai gruppi patologici, i quali una volta raggiunta la fase S3, in gran parte di essi (in particolare isn, plm e sdb) si evidenzia una propensione all'alleggerimento del sonno verso la fase S2 piuttosto che consolidare il risposo in S4. Questo dato certifica l'incapacità dei gruppi patologici di mantenere la continuità del sonno a onde lente ed accedere alla fase più profonda.
- **Accesso alla fase REM:** Il percorso standard prevede che il passaggio alla fase REM avvenga attraverso lo stadio S2. Questa condizione risulta rispettata in buona parte. Tuttavia, sono presenti due gruppi, sdb e narco, che si discostano da questa linea guida. I primi manifestano transizioni verso il REM direttamente da stadi leggeri (15% da S1) o persino dalla veglia (8%). I soggetti affetti da disturbi respiratori (SDB) non solo mostrano difficoltà nell'accesso al REM, ma evidenziano la frammentazione di questa fase, infatti il 41% delle transizioni in partenza dalla REM sfociano nella fase di veglia (W).

I grafi nelle figure 5.10 e 5.11, mostrano le probabilità di passaggio da uno stadio all'altro, nei differenti gruppi patologici dove, le frecce più grosse rappresentano i passaggi con maggiore probabilità.

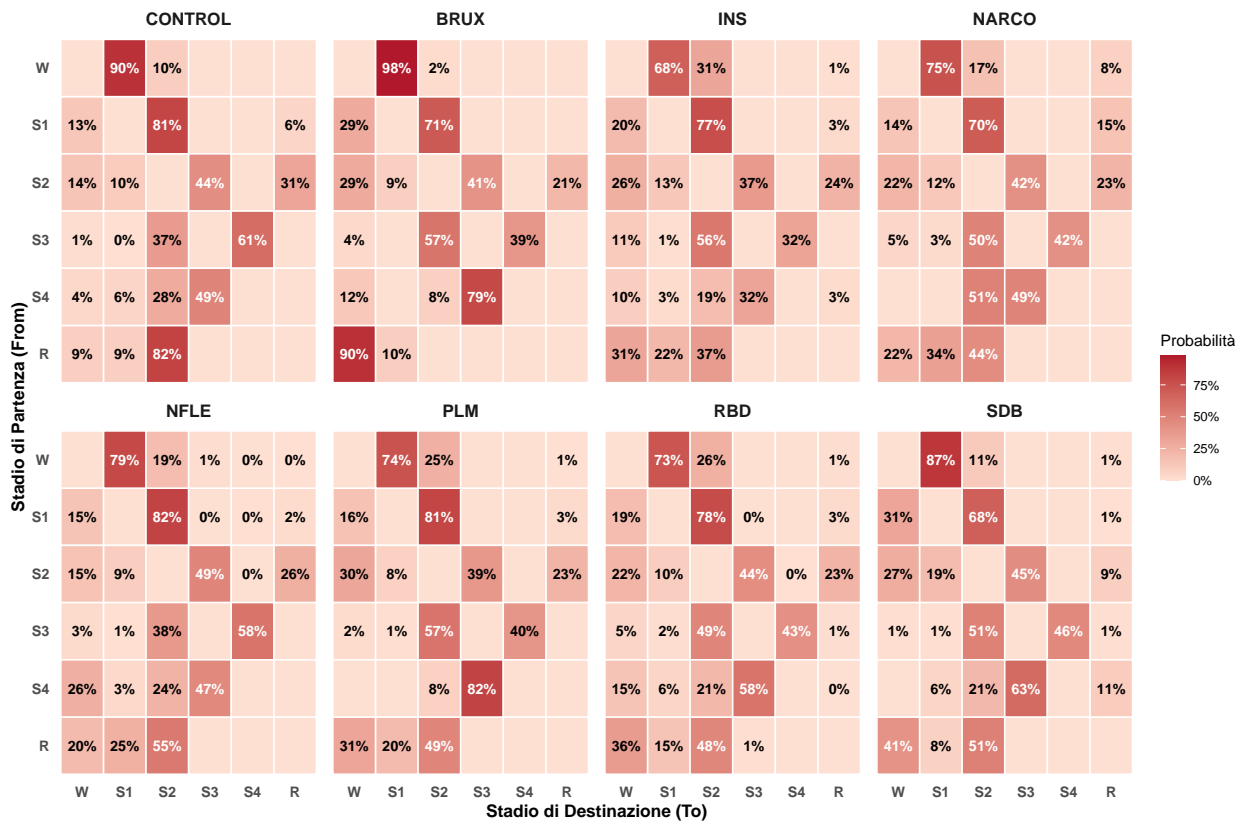


Figura 5.9: Matrici di transizione

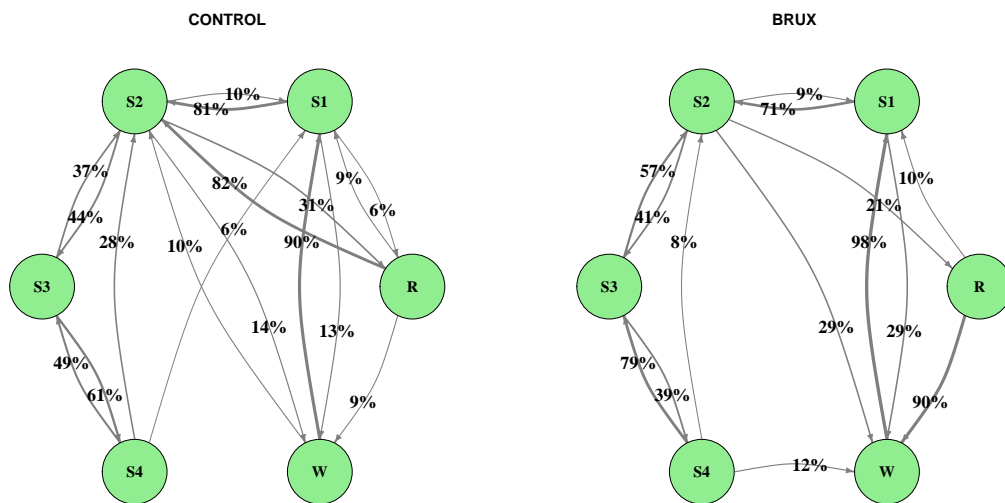


Figura 5.10: Grafo delle transizioni tra gruppi: control, brux

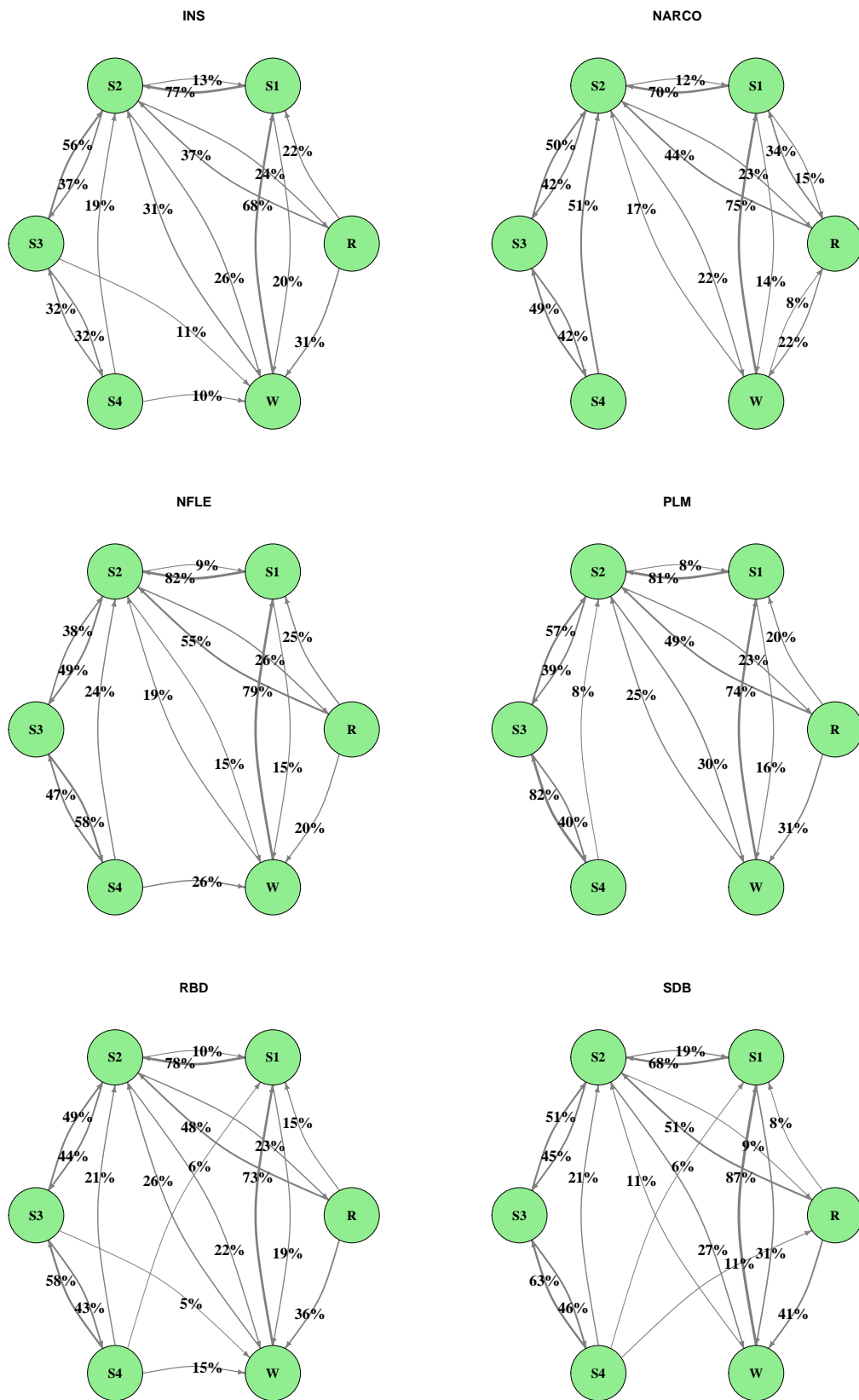


Figura 5.11: Grafo delle transizioni tra gruppi: ins, narco, nfle, plm, rbd e sdb

La matrice delle correlazioni 5.12, evidenzia delle relazioni importanti tra i parametri macrostrutturali della qualità e frammentazione del sonno, con quelli relativi all'architettura. Analizzando i coefficienti ottenuti, l'evidenza più marcata è la forte correlazione negativa tra l'Efficienza del Sonno (SE) e tutte le variabili di frammentazione: Latenza (SOL, $r = -0.52$), Veglia intra-sonno (WASO, $r = -0.80$) e Numero di Risvegli (Wake-N, $r = -0.99$). Queste relazioni, che per il caso del numero di risvegli risulta essere quasi lineare (aumento unitario dei risvegli provoca una riduzione unitaria dell'indice di efficienza), possono essere spiegate dal fatto che un'elevata quantità di risvegli notturni, uniti alla difficoltà ad addormentarsi, riducono in maniera drastica il tempo totale dormito e conseguentemente l'indice di efficienza del sonno subirà a sua volta un forte calo. Risulta di particolare interesse la relazione tra la qualità del sonno e la sua struttura. Si osserva un'associazione negativa tra l'Efficienza (SE) e la percentuale delle fasi di sonno leggero (%S1, $r = -0.23$; %S2, $r = -0.16$). Le fasi leggere del sonno, sono quelle maggiormente disturbate, in cui il cervello non risulta completamente staccato dall'ambiente esterno ed interno, mantenendosi attivo nella risposta agli stimoli e frammentando il sonno con eventuali micro-risvegli. Ciò giustifica la correlazione positiva tra le fasi leggere e gli indicatori di frammentazione. Al contrario, le percentuali di Sonno REM (%R) e di Sonno Profondo (%S4) mostrano una correlazione positiva con l'Efficienza (rispettivamente $r = 0.29$ e $r = 0.31$). Essendo questi gli stadi caratterizzati dal maggiore isolamento sensoriale e dalla più alta soglia di risveglio, una loro solida rappresentazione percentuale si associa a un sonno più continuo, stabile e qualitativamente superiore.

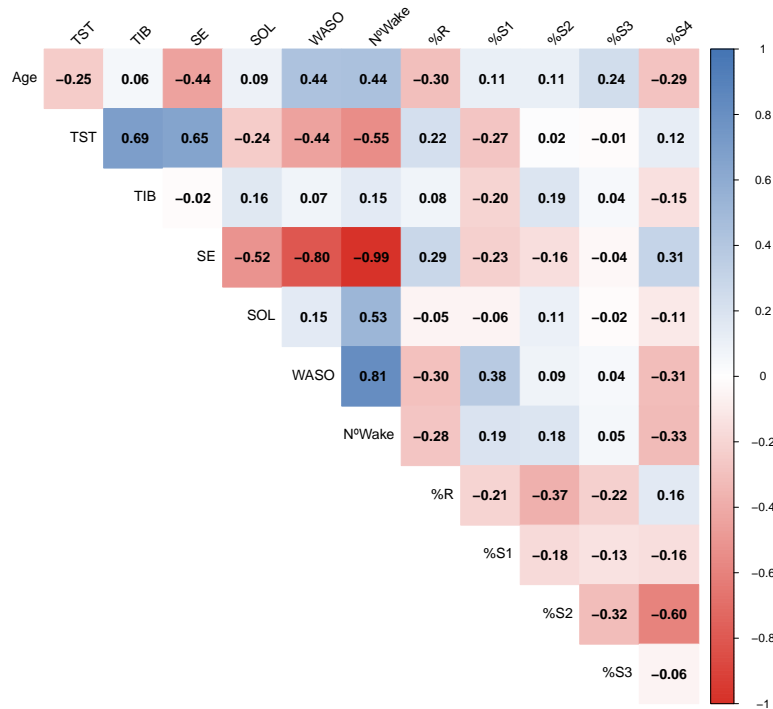


Figura 5.12: Matrice di correlazione elementi macrostrutturali

5.2 Analisi Inferenziale della Macrostruttura

Effettuiamo in questo capitolo le analisi inferenziali, per verificare la validità dei risultati ottenuti dall'analisi grafica delle caratteristiche macrostrutturali.

5.2.1 Analisi ANCOVA

L'analisi della covarianza (ANCOVA), condotta controllando per l'età e il genere ha confermato un effetto significativo della patologia sui parametri relativi alla qualità e frammentazione del sonno esaminati ($p\text{-value} < 0.001$). Nel tempo totale di sonno (TST) e efficienza del sonno (SE), non è stato rilevato alcun effetto del genere e dell'età, suggerendo che la riduzione dell'efficienza dipenda solamente dalla patologia e non da variabili demografiche. Per i due parametri di frammentazione, Risvegli intra-sonno (WASO) e latenza all'addormentamento (SOL), è stata rilevata traccia di significatività nella covariata

‘Sex’ e nell’interazione con l’età anagrafica ‘Age’. In particolare, nella latenza all’addormentamento il genere ha un effetto significativo sul tempo indipendentemente dall’età; Evidenziando come le donne del campione analizzato si addormentino mediamente in 39 minuti contro i soli 15 necessari alla componente maschile. Questo dato si discosta particolarmente da i valori medi che ci si aspetta fisiologicamente di circa 15-20 minuti di latenza. I risvegli intra-sonno subiscono un effetto dall’interazione tra l’età e il genere, l’invecchiamento ha un effetto sull’indice WASO in maniera differente a seconda del genere: i maschi aumentano maggiormente questo dato con l’invecchiamento, a differenza delle donne che al contrario con l’età sembrano migliorarne il valore. Il test Post-Hoc effettuato attraverso le medie marginali e l’analisi dei contrasti rispetto al gruppo di riferimento (metodo di Dunnett), hanno mostrato per tutte le variabili differenza tra gli insonni e i controlli. I tempi di sonno e speso a letto sono inferiori rispetto a i tempi dei controlli, mentre la latenza di sonno e il numero di risvegli sono maggiori. Tuttavia, per quanto riguarda la frammentazione notturna (WASO), il deficit maggiore è stato registrato nel gruppo dei Narcolettici (narco), i quali presentano il tempo di veglia intra-sonno più elevato rispetto ai controlli, confermando un disturbo caratterizzato più dall’instabilità del mantenimento che dalla difficoltà di inizio del sonno.

Tabella 5.4: Analisi della Macrostruttura: Confronto tra gruppi patologici e controlli.

Variabile	control	brux	ins	narco	nfle	plm	rbd	sdb	P-Value	Post-Hoc (vs Ctrl)
Parametri di Qualità e Frammentazione										
TST (min)	502.8 ± 56.3	518.8 ± 0.1	389.8 ± 85.5	487.8 ± 128.9	509.7 ± 63.8	424.6 ± 74.4	456.1 ± 105.9	481.2 ± 151.9	0.002	ins < ctrl
SE (%)	91.0 ± 6.2	89.5 ± 0.9	65.8 ± 17.7	79.1 ± 17.4	89.9 ± 7.3	81.7 ± 12.2	78.7 ± 10.8	82.9 ± 8.0	< 0.001	ins < ctrl
SOL (min)	16.8 ± 18.7	18.8 ± 17.3	96.2 ± 125.4	14.9 ± 11.3	15.8 ± 18.0	31.4 ± 42.2	20.7 ± 17.2	5.2 ± 2.3	< 0.001	ins > ctrl
WASO (min)	24.3 ± 26.4	36.2 ± 6.7	72.1 ± 62.0	102.6 ± 97.0	35.4 ± 35.8	50.3 ± 44.0	81.6 ± 48.5	73.7 ± 24.5	< 0.001	narco > ctrl
N°Wake (n)	94.0 ± 63.7	116.5 ± 14.8	461.9 ± 314.5	264.4 ± 258.1	111.8 ± 83.2	197.3 ± 155.0	240.5 ± 111.5	177.8 ± 47.2	< 0.001	ins > ctrl

Nota: I valori P e i confronti multipli sono stati ottenuti tramite test ANCOVA seguito dal test Post-Hoc di Dunnett.

L'analisi ANCOVA condotta sulle percentuali degli stadi del sonno sul TST, e controllando per l'età e il genere ('Age' e 'Sex'), rispetta le considerazioni effettuate a livello grafico nel capitolo precedente, ovvero un mantenimento dell'architettura NREM e una differenza significativa per la fase REM. Non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi per la percentuale di stadio S1, S2 e S3 ($p\text{-value} > 0.05$). Lo stadio profondo S4 ha mostrato significatività ($p\text{-value} < 0.1$) per un valore di $\alpha = 0.05$, suggerendo una riduzione di questo valore nei gruppi patologici (in particolare negli insonni). La mancata significatività dei test effettuati sulle porzioni occupate dagli stadi NREM indica che, sebbene la quantità di minuti dormiti sia inferiore nelle diverse patologie, la composizione NREM rimane circa costante. Al contrario, la percentuale di Sonno REM (%R) è risultata significativa ($p < 0.001$). Possiamo quindi dedurre che la patologia, nel campione considerato, non ha avuto effetto sull'architettura del sonno NREM, piuttosto ha provocato un effetto sulla fase REM. I test Post-Hoc hanno rivelato una differenza della proporzione di REM nei soggetti con Epilessia (nfe) e nei disturbi respiratori (sbd) rispetto ai controlli. In questi gruppi infatti, i valori sono particolarmente inferiori. Questo dato conferma che la fase REM è la componente più fragile, diventando oggetto di micro-risvegli dovuti alla patologia analizzata e riducendone il tempo speso durante la notte. Per nessuna delle variabili è stata identificata significatività del genere sulla percentuale di tempo occupata da una fase.

Tabella 5.5: Architettura del Sonno: Distribuzione percentuale degli stadi.

Variabile	control	brux	ins	narco	nfle	plm	rbd	sdb	P-Value (ANOVA)	Post-Hoc (vs Ctrl)
Sonno Leggero (N1 + N2)										
Stadio 1 (%)	3.4 ± 4.0	11.5 ± 1.3	7.4 ± 7.3	6.8 ± 5.5	5.2 ± 4.5	5.2 ± 6.8	7.5 ± 7.7	10.7 ± 5.2	0.138	-
Stadio 2 (%)	45.6 ± 7.8	43.0 ± 13.8	51.8 ± 10.4	40.9 ± 13.4	45.3 ± 8.1	47.1 ± 12.7	45.1 ± 12.6	52.3 ± 19.1	0.540	-
Sonno Profondo (SWS: N3 + N4)										
Stadio 3 (%)	10.4 ± 4.0	10.1 ± 5.3	14.5 ± 6.7	11.7 ± 2.7	13.5 ± 5.1	16.0 ± 5.9	16.0 ± 7.8	16.9 ± 14.1	0.133	-
Stadio 4 (%)	18.0 ± 7.2	16.7 ± 5.3	9.3 ± 8.1	13.5 ± 6.9	18.3 ± 5.5	15.0 ± 8.8	14.1 ± 9.9	13.0 ± 7.7	0.058	-
Sonno REM										
Sonno REM (%)	22.5 ± 4.6	18.6 ± 1.9	17.0 ± 5.4	27.1 ± 10.9	17.8 ± 4.4	16.6 ± 6.1	17.3 ± 5.0	7.0 ± 7.2	< 0.001	nfle < ctrl, sdb < ctrl

Nota: I valori P e i confronti multipli sono stati ottenuti tramite test ANCOVA seguito dal test Post-Hoc di Dunnett.

5.3 Analisi descrittiva della Microstruttura

L'analisi della microstruttura è incentrata su differenti variabili riferite al CAP (*Cyclic Alternating Pattern*), con l'obiettivo di quantificarne la durata e individuare, prima visivamente e successivamente tramite test, le differenze tra i pazienti patologici e i controlli sani. La Tabella 5.6 riassume quattro parametri fondamentali: i tempi medi trascorsi nelle tre sottocategorie della fase A del ciclo CAP (A1, A2, A3) e la loro somma, ovvero il tempo totale di CAP. Per la fase A1, associata alla costruzione del sonno lento e alla protezione della sua continuità, si osserva una durata media generalmente ridotta nei gruppi clinici, e un valore più elevato per i controlli. Poiché i disturbi del sonno subiscono un'intensa stimolazione interna, il sistema nervoso centrale fatica a mantenere il sonno sincronizzato (tipico della fase A1), e deve ricorrere ad attività più desincronizzate e attive (A2 e A3). Nello specifico, il gruppo degli insonni (ins) presenta il tempo di A1 più basso tra tutte le categorie, mentre i pazienti con epilessia del lobo frontale notturna (nfle) registrano il dato più elevato. La fase A2 risulta la componente meno estesa in termini di durata. Questo è dovuto alla sua funzione transitoria da fase A1 a fase A3; nei pazienti osservati le differenze nei tempi sono marginali. Al contrario, la fase A3 mostra valori differenti a seconda del gruppo patologico di appartenenza, con un picco rappresentato dai soggetti che soffrono di apnee notturne (sdb) i quali totalizzano 87 minuti totali. Quest'ultima fase analizzata è quella più stimolante, essa genera dei micro-risvegli in risposta a stimoli notturni avvertiti come pericoli. Nei pazienti sdb, gli eventi di apnea che si verificano durante il sonno NREM innescano una forte risposta del sistema nervoso centrale: il cervello ricorre al micro-risveglio (A3) per ripristinare il funzionamento delle vie aeree e le funzioni fisiologiche vitali, frammentando di conseguenza il riposo. Anche gli altri gruppi clinici tendono a discostarsi nettamente dai soggetti sani, nei quali i tempi in A3 sono fisiologicamente minimi. Osservando i minuti totali, spicca tra tutti il tempo totale degli sdb con 117 minuti di CAP totali, contro i soli 53 dei controlli. Un minutaggio dei gruppi patologici più elevato e molto sbilanciato dalla parte di A3, che domina il tempo totale di CAP registrato. Nel grafico 5.13 si osserva la composizione del CAP dal punto di vista grafico. Ogni colonna rappresenta i minuti totali e ad ogni colore è stata associata una diversa Fase CAP. I numeri in ogni sezione rappresentano la media di quella

fase registrata da parte del gruppo. Successivamente viene rappresentato anche in termini percentuali nel grafico 5.14.

Tabella 5.6: Minuti passati in CAP

Group	Time A1	Time A2	Time A3	Time Total
control	25 ± 9.8	11.1 ± 5.5	16.9 ± 5.8	53 ± 13.4
brux	22.1 ± 3.4	5.2 ± 0.9	37.2 ± 2.4	64.5 ± 6.7
ins	15.3 ± 6.6	8.4 ± 3.5	25.8 ± 11.4	49.6 ± 13.9
narco	21.5 ± 12.1	11.3 ± 8.7	29.5 ± 16.6	62.4 ± 34.6
nfle	30.9 ± 12.4	15.5 ± 6.4	27.6 ± 11.1	73.9 ± 18
plm	19.1 ± 8.6	13.7 ± 4.6	35.2 ± 10	68 ± 13.4
rbd	18.8 ± 11.4	11.8 ± 8.4	32.4 ± 21.7	63 ± 27.3
sdb	17.3 ± 9.8	12.5 ± 8.4	87.1 ± 51.7	116.9 ± 60.8

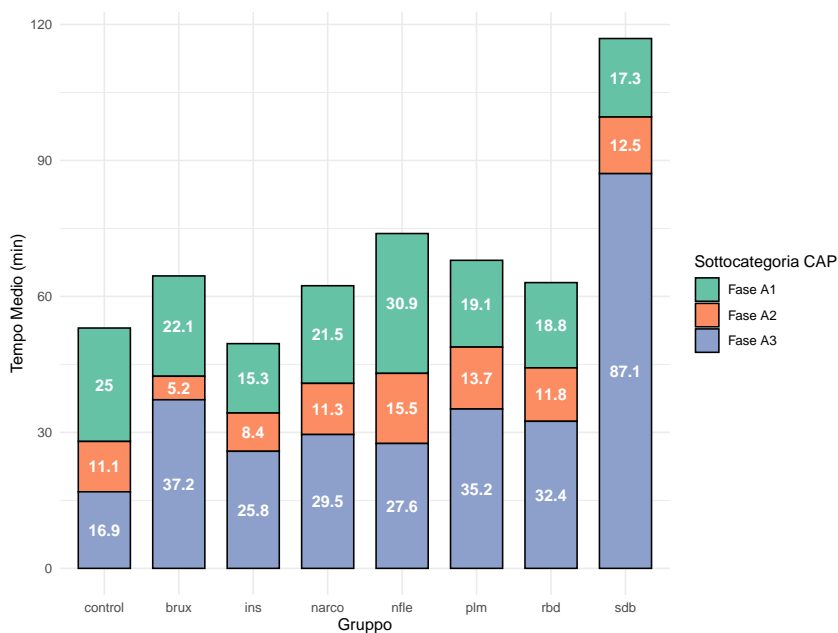


Figura 5.13: Composizione CAP nelle 3 sottocategorie

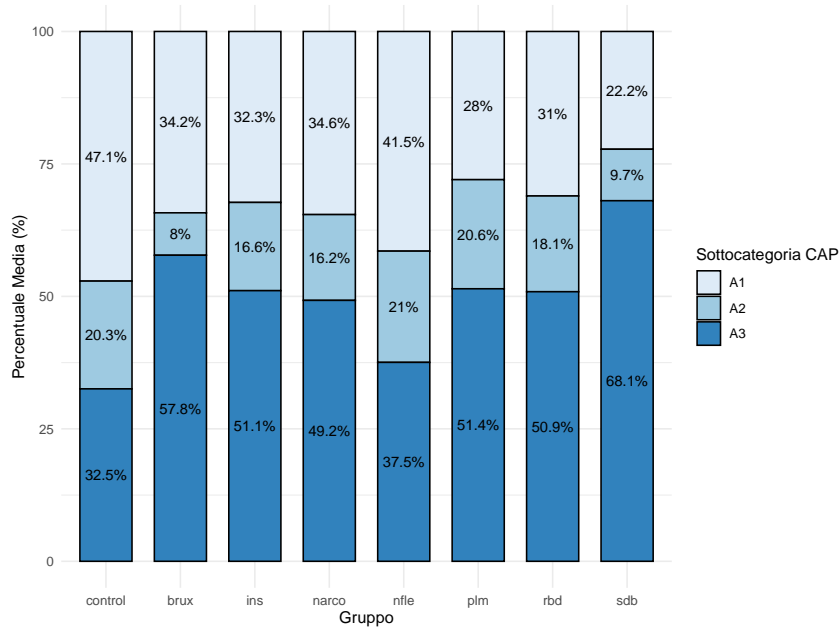


Figura 5.14: Composizione percentuale CAP

L'analisi visiva dei boxplot (Figura 5.15) conferma quanto osservato a livello di medie, fornendo un ulteriore dettaglio sulla dispersione dei dati e sull'eterogeneità all'interno dei singoli gruppi clinici. Per quanto riguarda la Fase A1, si osserva una forte variabilità in alcuni gruppi patologici come l'epilessia del lobo frontale (nfle) e la narcolessia (narco). L'estensione dei box indica che i tempi A1 differiscono a seconda del paziente preso in considerazione. Insonni e controlli hanno distribuzioni più compatte. La Fase A2 risulta essere la componente più variabile del ciclo CAP. La maggior parte dei gruppi presenta distribuzioni allungate e valori medi molto simili. Le patologie emergono in particolare in A3. La variabilità dei dati è contenuta, e notiamo un forte discostamento dei valori degli sdb rispetto agli altri gruppi. Oltre a presentare una media più elevata, anche la dispersione dei tempi registrati è ampia, con un valore anomalo che trascina verso il basso la media del gruppo. Infine, il riquadro relativo al CAP totale sintetizza visivamente queste dinamiche microstrutturali: l'enorme dispersione e i valori anomali degli SDB sono chiaramente una diretta conseguenza della loro instabilità in fase A3, mentre la variabilità complessiva del gruppo NFLE è il risultato delle forti oscillazioni registrate nelle fasi A1 e A2.

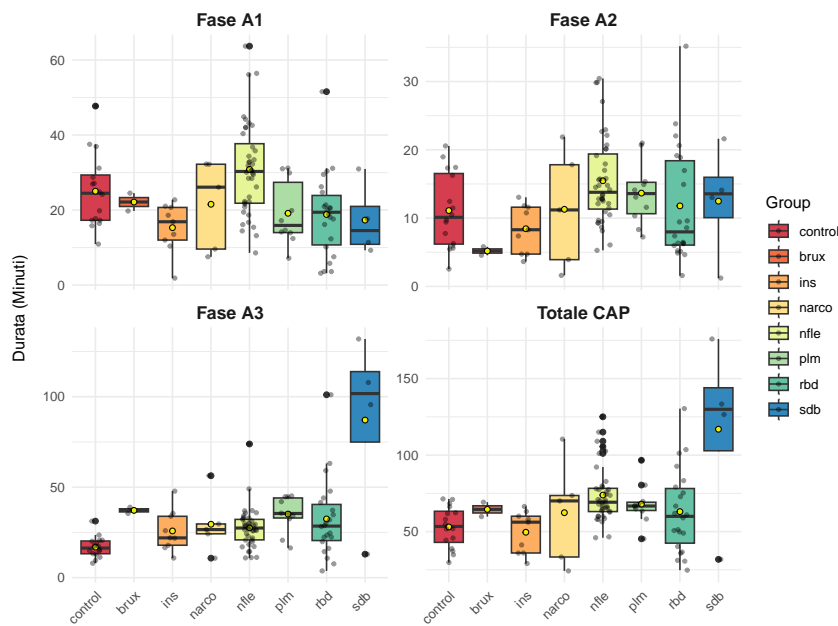


Figura 5.15: Distribuzione del tempo delle sottocategorie A del CAP

Tra i parametri impiegati per l’analisi microstrutturale, il **CAP-rate** riveste un ruolo di primaria importanza. Espresso in termini percentuali, rappresenta il rapporto le ore passate in CAP e quelle passate nelle fasi NREM:

$$CAPRATE = \frac{CAP\ TOT}{NREM\ TOT} \times 100 \quad (5.2)$$

Questo indice costituisce una misura diretta dell’instabilità e della qualità del riposo. Valori elevati di CAP-rate indicano un sonno poco profondo e molto frammentato, mentre una percentuale ridotta identifica un riposo notturno ristoratore, profondo e poco interrotto. Il CAP è un fenomeno fisiologico, per questo motivo, le linee guida identificano un riposo normale con un CAP-rate tipicamente compreso tra il 20% e il 45%; valori tra il 45% e il 60% denotano un sonno lievemente disturbato, mentre percentuali superiori al 60% rappresentano un sonno molto disturbato.

Nella tabella 5.7 riporta i tempi medi impiegati per il calcolo del parametro (Tempo CAP e Tempo NREM), e l’indice stesso (CAP-rate). Mentre il tempo medio trascorso in CAP si aggira attorno ai 60 minuti, emergono differenze sostanziali tra i gruppi: i controlli registrano mediamente 53 minuti, mentre i pazienti affetti da epilessia del lobo frontale notturna (nfle) e da apnee ostruttive (sdb) presentano valori nettamente superiori. Come

evidenziato dalla tabella precedente, una quota prevalente del tempo totale passato in CAP è correlato alla fase A3, i cui micro-risvegli associati certificano una destrutturazione del sonno. Il tempo medio delle fasi NREM invece tende ad essere più variabile. Analizzando l'indice percentuale, il CAP-rate del gruppo di controllo si aggira attorno un valore medio di circa il 14%. Nonostante il valore sia sotto la soglia definita dalle linee guida, probabilmente influenzato da specifiche caratteristiche demografiche (l'età dei controlli è molto bassa), rappresenta un sonno stabile e di eccellente qualità. I gruppi patologici invece conseguono a valori dell'indice CAP-rate più elevati, toccando un valore massimo di 24% con i soggetti che soffrono di apnea notturna (sdb). Quindi rispetto al CAP-Rate possiamo individuare sdb come il gruppo con la peggiore qualità del sonno, nonostante i valori si collochino nel range di normalità del riposo.

Tabella 5.7: CAP-RATE%

Group	CAP TOT	NREM TOT	CAP Rate%
control	53.03 ± 53.03	389.42 ± 389.42	13.53 ± 2.64
brux	64.53 ± 64.53	422.31 ± 422.31	15.3 ± 1.94
ins	49.58 ± 49.58	320.53 ± 320.53	15.38 ± 2.85
narco	62.36 ± 62.36	363.43 ± 363.43	16.51 ± 4.58
nfle	73.88 ± 73.88	418.04 ± 418.04	17.59 ± 3.06
plm	67.97 ± 67.97	350.73 ± 350.73	19.62 ± 4.15
rbd	63.05 ± 63.05	376.22 ± 376.22	16.58 ± 5.59
sdb	116.9 ± 116.9	453.04 ± 453.04	24.26 ± 8.09

La distribuzione dei valori CAP risulta essere molto variabile, con i valori che tendono a diffondersi quasi singolarmente lungo un intervallo di valori, confermando come l'impatto della patologia sulla struttura del sonno differisca significativamente da paziente a paziente. Il gruppo affetto da apnee notturne (sdb) mostra la distribuzione più ampia; la presenza di un valore estremamente ridotto (circa 13%) contribuisce ad abbassare sensibilmente la media del gruppo, evidenziando una forte eterogeneità. Solamente 2 gruppi patologici, rbd e plm, presentano un valore anomalo. In generale si osserva una tendenziale simmetria nei gruppi, mentre una chiara asimmetria emerge nelle patologie caratterizzate da una peggiore qualità del riposo. In particolare, un'asimmetria negativa viene registrata dal gruppo sdb, con un'osservazione che registra un valore del CAP-rate ridotto rispetto al resto del campione, trascinando verso il basso la media. Per plm ed rbd

accade l'opposto. In conclusione, l'analisi del CAP-rate non solo conferma che la presenza di una patologia del sonno innalza le percentuali complessive di instabilità rispetto ai controlli sani, ma dimostra anche come tali disturbi distruggano la costanza fisiologica del riposo, generando risposte cliniche estremamente eterogenee all'interno dello stesso gruppo diagnostico.

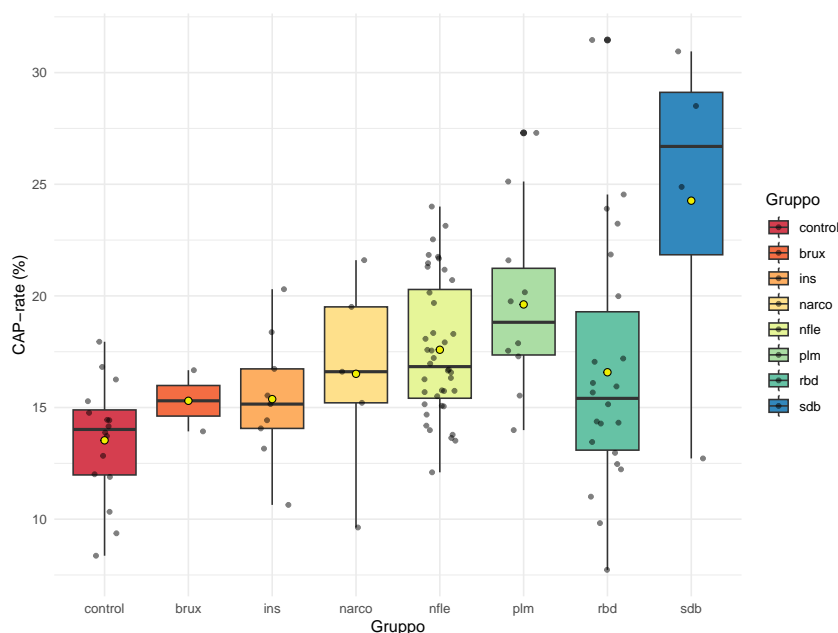


Figura 5.16: Boxplot CAP-Rate

Con la tabella 5.8 riassume gli indici orari delle tre sottocategorie della fase A del CAP. Ciascun parametro quantifica la densità degli eventi, ovvero il numero medio di fasi A1, A2 o A3 che si verificano in un'ora di sonno. L'indice è calcolato come il rapporto tra il conteggio degli eventi di una specifica sottocategoria e il tempo totale di NREM (espresso in minuti), moltiplicato per 60:

$$Indice A1 = \frac{Numero\ Eventi\ A1}{Minuti\ Totali\ NREM} \times 60 \quad (5.3)$$

L'impiego di questi indicatori è fondamentale, in quanto permette di confrontare la frammentazione del riposo e la dinamica microstrutturale indipendentemente dalla durata totale del sonno dei singoli pazienti. Un'elevata densità di fasi A1 riflette un buon mantenimento del sonno profondo; al contrario, un'elevata frequenza di fasi A3 rappre-

senta forte frammentazione e instabilità. Guardando i valori in tabella l'indice A1 risulta essere la componente predominante in quasi tutti i gruppi, suggerendo che il cervello tenta di preservare il sonno profondo nonostante la presenza di una patologia. In particolare il gruppo con epilessia del lobo frontale notturna (nfle), registra l'indice A1 più elevato in assoluto (45.2 eventi/ora), ciò è coerente con il disturbo di cui soffrono, il quale viene alimentato proprio dalle fasi A1. L'unica eccezione è rappresentata dai pazienti affetti da apnee notturne (sdb). Il valore dell'indice A3 (32.1) supera l'indice A1 (25.9), evidenziando come in questo caso la patologia prevalga sul tentativo di preservare il sonno. Il dato dell'indice A3 si ripete su tutte le patologie, esso subisce un forte incremento rispetto al valore ridotto registrato dei controlli (11.7 eventi/ora), raddoppiando o sfiorando il triplo dei valori base (come nei casi di PLM a 26.4 e RBD a 24.1). La Figura 5.17 rappresenta visivamente questi valori, illustrando la composizione oraria media del CAP e l'impatto delle singole sotto-fasi per ciascun gruppo clinico.

Tabella 5.8: Indici Sottocategorie Fase A

Group	A1 Index	A2 Index	A3 Index	Total Index
control	38.3 ± 10.1	12.9 ± 5.5	11.7 ± 4.5	62.8 ± 11.1
brux	30.9 ± 2.8	5.8 ± 1.3	25.1 ± 6.8	61.9 ± 11
ins	30.3 ± 13.4	12.4 ± 3.9	22.3 ± 5.6	65 ± 12.3
narco	34.9 ± 12.8	12.9 ± 7.1	22 ± 7.2	69.8 ± 19.9
nfle	45.2 ± 14.5	18.4 ± 7.1	19.1 ± 7.7	82.7 ± 13.4
plm	34.7 ± 12.5	17.6 ± 8.7	26.4 ± 8.5	78.6 ± 18.4
rbd	31.1 ± 15	12.2 ± 6.6	24.1 ± 16.5	67.3 ± 22
sdb	25.9 ± 18.4	8.4 ± 4.5	32.1 ± 13	66.4 ± 11.1

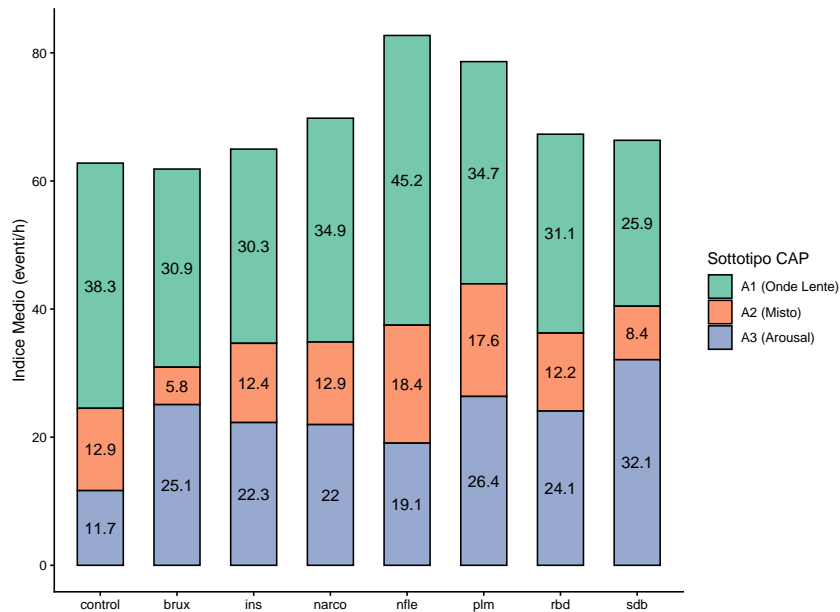


Figura 5.17: Confronto media di eventi A all'ora per gruppo patologico

Il boxplot riportato in Figura 5.8 fornisce una rappresentazione grafica della distribuzione degli indici relativi alle tre sottocategorie della Fase A.

Per quanto concerne i primi due indici (A1 e A2), le distribuzioni non evidenziano marcate differenze strutturali. I gruppi patologici mostrano valori tendenzialmente inferiori rispetto ai controlli sani, ma con un'elevata sovrapposizione tra i campioni. Fa eccezione il gruppo dei pazienti affetti da epilessia notturna del lobo frontale (nfle), i quali registrano valori mediamente più elevati rispetto agli altri gruppi clinici, accompagnati da una dispersione statistica decisamente più ampia.

Al contrario, l'indice A3 restituisce distribuzioni nettamente più discostate rispetto a quelle dei controlli. In questo caso, i gruppi patologici assumono valori significativamente maggiori e caratterizzati da una varianza più contenuta, con la sola eccezione dei pazienti affetti da movimenti periodici degli arti (plm), la cui distribuzione risulta maggiormente eterogenea.

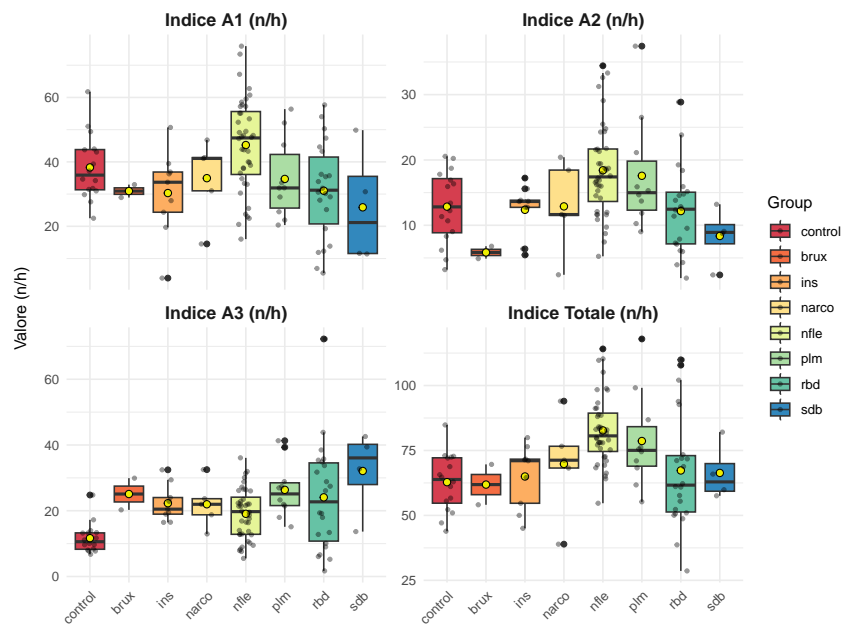


Figura 5.18: Boxplot Indici Fasi

Il grafico 5.19 illustra la distribuzione delle fasi CAP (A1,A2,A3) all'interno degli stadi del sonno. In generale, si nota come vengano rispettati gli standard sulle categorie CAP, da parte di tutti i gruppi patologici: la fase A3 (associata a un'elevata desincronizzazione e ai micro-risvegli) si concentra prevalentemente negli stadi di sonno leggero (S1 e S2), mentre la fase A1 (espressione del consolidamento e della protezione del riposo) diviene nettamente predominante nel sonno profondo (S3 e S4). Tuttavia, l'analisi visiva permette di cogliere delle deviazioni patologiche da questo pattern standard. Osservando in particolare lo stadio S2 emerge come il gruppo di controllo mantenga una solida base di fasi A1, mentre in patologie come le apnee ostruttive (sdb) la composizione dell'S2 venga letteralmente dominata dalle intrusioni della fase A3. Inoltre, come ipotizzato dalle analisi delle tabelle precedenti, negli ultimi tre gruppi (plm, rbd e sdb) si verifica una persistenza inusuale di fasi A2 e A3 anche all'interno degli stadi S3 e S4. Questo fenomeno descrive la presenza di diverse attivazioni, di intensità moderata, anche durante il sonno profondo, condizione che provoca una frammentazione rendendo il riposo meno ristoratore e meno continuo. L'osservazione visiva di queste discrepanze suggerisce che la distribuzione delle fasi CAP non sia indipendente dal gruppo patologico di appartenenza. Per confermare scientificamente se queste differenze nelle proporzioni siano statisticamente rilevanti, si

effettuerà un Test Chi-quadro di Pearson (χ^2).

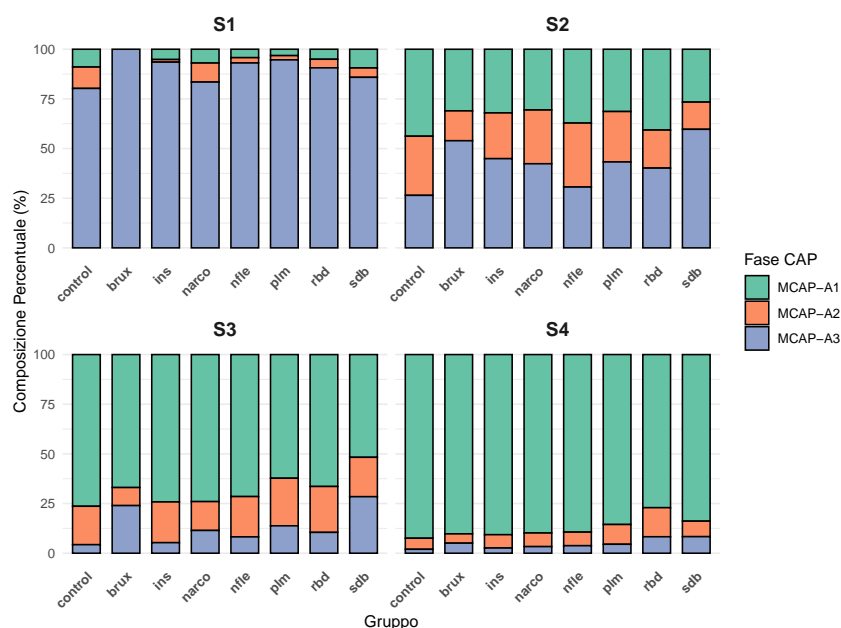


Figura 5.19: Distribuzione delle fasi CAP nei diversi stadi del sonno

5.4 Analisi Inferenziale Microstruttura

5.4.1 Analisi ANCOVA

Un'analisi delle covarianze (ANCOVA) controllata attraverso le variabili 'Sex' e 'Age' relative rispettivamente al genere del paziente e alla sua età anagrafica, è stata condotta sui parametri calcolati per verificare se le differenze tra i gruppi sono significative. Il risultato del test ha dimostrato la significatività delle patologie sui parametri osservati (p -value <0.001). Per nessuno dei parametri è stato osservato un effetto significativo del fattore 'Sex', alla covariata 'Age' e alla loro interazione. Quindi possiamo assumere che le caratteristiche relative al CAP dipendono unicamente dalla patologia del paziente, mentre l'età e il sesso presi singolarmente non hanno un grandissimo effetto. Il test Post-Hoc effettuato attraverso le medie marginali e l'analisi "One vs All" ha evidenziato una forte distinzione dei pazienti che soffrono di apnee notturne (sdb) e il gruppo dei controlli, dove i primi registrano un quantitativo di tempo medio della fase A3 nettamente maggiore rispetto ai soggetti sani. Analizzando il tempo totale del CAP, quindi prendendo in con-

siderazione tutte i tempi, oltre agli sdb, anche i soggetti con epilessia notturna del lobo frontale si differenziano dai controlli per maggiore tempo speso in CAP durante la notte. L'analisi dei contrasti ha portato a visualizzare una differenza dei pazienti epilettici e dei pazienti con apnea, rispetto ai controlli per il CAP-rate. Questo risultato è strettamente collegato al risultato precedente, il CAP-rate deriva anche dal numero di ore passate nelle fasi CAP, di conseguenza valori nel tempo implicano valori alti nel CAP-rate. Infine, per quanto riguarda gli indici, abbiamo una differenza tra i soggetti con epilessia e i controlli. Possiamo dedurre che i soggetti con epilessia sono quelli che accumulano più ore passate nelle fasi CAP, questo può essere spiegato dal fatto che la fase A innesca alcuni eventi, e uno di questi sono proprio gli attacchi epilettici, di conseguenza accumulano molti minuti negli eventi CAP, non necessariamente nella fase A3 in quanto possono essere eventi più leggeri, facilmente gestibili dal nostro sistema cerebrale.

Tabella 5.9: Statistiche descrittive della microstruttura del sonno e risultati dei test di confronto (ANCOVA e Dunnett test).

Variabile	control	brux	ins	narco	nfle	plm	rbd	sdb	P-Value (ANOVA)	Post-Hoc (vs Ctrl)
Tempi CAP										
Tempo A1 (min)	25.0 ± 9.8	22.1 ± 3.4	15.3 ± 6.6	21.5 ± 12.1	30.9 ± 12.4	19.1 ± 8.6	18.8 ± 11.4	17.3 ± 9.8	< 0.001	-
Tempo A2 (min)	11.1 ± 5.5	5.2 ± 0.9	8.4 ± 3.5	11.3 ± 8.7	15.5 ± 6.4	13.7 ± 4.6	11.8 ± 8.4	12.5 ± 8.4	0.043	-
Tempo A3 (min)	16.9 ± 5.8	37.2 ± 2.4	25.8 ± 11.4	29.5 ± 16.6	27.6 ± 11.1	35.2 ± 10.0	32.4 ± 21.7	87.1 ± 51.7	< 0.001	sdb > ctrl
Tempo CAP Tot. (min)	53.0 ± 13.4	64.5 ± 6.7	49.6 ± 13.9	62.4 ± 34.6	73.9 ± 18.0	68.0 ± 13.4	63.0 ± 27.3	116.9 ± 60.8	< 0.001	nfle > ctrl, sdb > ctrl
Tassi e Indici										
CAP Rate (%)	13.5 ± 2.6	15.3 ± 1.9	15.4 ± 2.9	16.5 ± 4.6	17.6 ± 3.1	19.6 ± 4.1	16.6 ± 5.6	24.3 ± 8.1	< 0.001	nfle > ctrl, sdb > ctrl
Indice A1 (n/h)	38.3 ± 10.1	30.9 ± 2.8	30.3 ± 13.4	34.9 ± 12.8	45.2 ± 14.5	34.7 ± 12.5	31.1 ± 15.0	25.9 ± 18.4	0.003	-
Indice A2 (n/h)	12.9 ± 5.5	5.8 ± 1.3	12.4 ± 3.9	12.9 ± 7.1	18.4 ± 7.1	17.6 ± 8.7	12.2 ± 6.6	8.4 ± 4.5	< 0.001	nfle > ctrl
Indice A3 (n/h)	11.7 ± 4.5	25.1 ± 6.8	22.3 ± 5.6	22.0 ± 7.2	19.1 ± 7.7	26.4 ± 8.5	24.1 ± 16.5	32.1 ± 13.0	0.002	-
Indice Tot. (n/h)	62.8 ± 11.1	61.9 ± 11.0	65.0 ± 12.3	69.8 ± 19.9	82.7 ± 13.4	78.6 ± 18.4	67.3 ± 22.0	66.4 ± 11.1	< 0.001	nfle > ctrl

5.4.2 Test Chi-Quadro

L'analisi dei residui standardizzati del test Chi-quadro permette di quantificare lo scostamento tra le frequenze osservate degli eventi CAP e quelle attese in una condizione di indipendenza tra i gruppi. Valori dei residui superiori a 2 o inferiori a -2 indicano una deviazione statisticamente significativa dalla media globale: i toni del rosso segnalano un eccesso di fasi CAP, mentre i toni del blu indicano una carenza significativa. Osservando il trend del gruppo di controllo, emerge chiaramente una "resistenza" verso le fasi A3 del CAP. Si registra infatti una carenza significativa di eventi A3 in tutti gli stadi del sonno, con picchi negativi marcati in S2 (-12.7) e S3 (-6.4). Al contrario, i controlli mostrano un eccesso significativo di fasi A1 negli stadi profondi S3 e S4 (+5.1 e +6.1 rispettivamente), confermando come un sonno sano sia caratterizzato da una microstruttura prevalentemente sincronizzata e protettiva. Il dato che avevamo visto in precedenza, ovvero che gli ultimi 3 gruppi hanno più eventi A2 e A3 nelle fasi più profonde viene parzialmente confermato. Per sdb presentano un eccesso patologico di fasi A3 in ogni stadio del sonno, raggiungendo il valore massimo in S3 (+12.1), evidenziando le frequenti attivazioni cerebrali durante la notte. plm sviluppa più A3 nella fase S3 (+4.4), ma rientra nei valori medi dello stadio S4. rbd invece rimane su valori medi nella fase S3, e ne aumenta la quantità di fasi A2 (+9.6) e nella fase S4, A3 (+7.8) nello stadio S4, indicando un'instabilità microstrutturale che persiste fino alle fasi più profonde del riposo. Il test chi quadro ci ha permesso di conseguenza di evidenziare una dipendenza tra il numero di eventi negli stadi del sonno e il gruppo patologico. Le patologie del sonno non si limitano a variare la durata degli stadi (macrostruttura), ma ne alterano profondamente la composizione interna (microstruttura), sostituendo i naturali meccanismi di sincronizzazione (A1) con eventi desincronizzanti (A2 e A3).

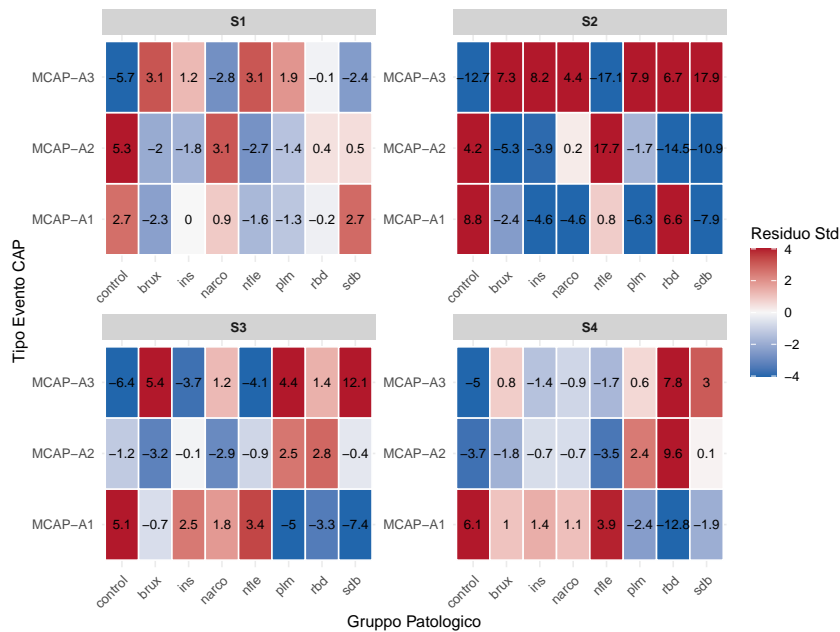


Figura 5.20: Heatmap Test Chi-Quadro per la distribuzione delle fasi CAP

5.5 Analisi combinata della Macrostruttura e Microstruttura

L'analisi del sonno non si limita allo studio della macrostruttura e microstruttura in maniera indipendente, ma è necessario combinare i parametri provenienti da entrambe affinché si possa analizzare nel dettaglio ogni singolo stadio per poter trarre informazioni sul riposo notturno che altrimenti verrebbero trascurate. Anche in questo caso verranno considerati due dataframe:

- **Qualità del Sonno:** Tempo totale passato a dormire (TST), Tempo totale a letto (TIB), Efficienza del sonno (SE), Veglia intra-sonno (WASO), Latenza dal addormentamento (SOL), Numero di risvegli (Wake Number), CAP-Rate, Indici Fasi A, Età del paziente.
- **Struttura del sonno:** Percentuale di tempo occupata da una fase del sonno in TST (%R, %S1, %S2, %S3, %S4), CAP-Rate, Indici Fasi A, Età del paziente.

La matrice 5.21 evidenzia le correlazioni tra i parametri macrostrutturali (efficienza e frammentazione del riposo) e le metriche microstrutturali (CAP-rate e indici delle sotto-

fasi A). Le relazioni tra questi insiemi di parametri mostrano una correlazione positiva moderata ($r = 0.23$) tra l'efficienza del sonno (SE) e la durata della fase CAP A1. Questo dato conferma l'ipotesi fisiologica secondo cui un aumento di A1, porta ad un miglioramento della qualità del sonno, poiché è associata ad attività EEG che favoriscono la profondità e la continuità del riposo. Al contrario la correlazione con la categoria A3 ($r = -0.31$) indica l'effetto opposto. Gli indici di frammentazione: numero di risvegli (N°Wake), tempo di veglia intra-sonno (WASO) e latenza nell'addormentamento (SOL); sono tutti e tre correlati negativamente con la prima sottocategoria della fase A (rispettivamente $r = -0.21$, $r = -0.16$, $r = -0.14$) e positivamente con la fase A3 ($r = 0.26$, $r = 0.31$, $r = 0.1$). Questo rafforza l'interpretazione del CAP A1 come meccanismo di consolidamento del sonno e A3 come meccanismo di attivazione e quindi risveglio: una maggiore presenza di A1 è associata a una minore frammentazione, effetto opposto per la fase A3. Infine, l'età dei pazienti (Age) mostra un particolare relazione con gli elementi della microstruttura. Si osserva una correlazione negativa con la fase A1 ($r = -0.35$) e positiva con la fase A3 ($r = 0.34$). Questo indica che l'invecchiamento porta ad una riduzione di A1 e conseguentemente ai meccanismi che favoriscono profondità del sonno; parallelamente, aumenta la presenza di eventi A3 e quindi fattori che contribuiscono ad un riposo maggiormente disturbato, ciò comporta il decadimento della qualità del sonno (SE correlata negativamente all'età, $r = -0.42$).

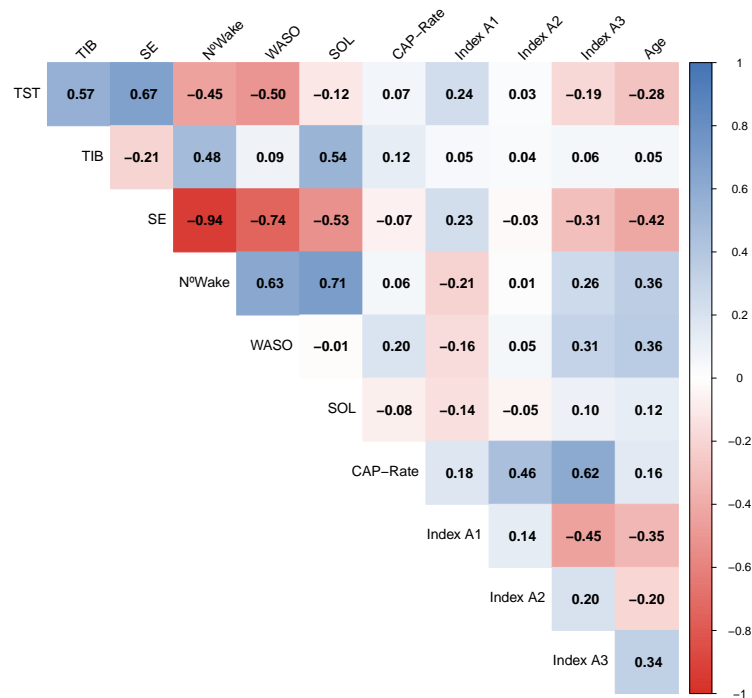


Figura 5.21: Matrice di Correlazione tra le variabili della qualità del sonno e gli elementi della microstruttura

Con lo scopo di approfondire le relazioni emerse nell'analisi di correlazione, sono stati costruiti due modelli di regressione lineare multipla, per verificare l'impatto della fase A3 prima sull'efficienza del sonno (SE) e poi sulla veglia intra-sonno (WASO). La tabella 5.10 riporta i risultati del modello di regressione lineare multipla per l'efficienza del sonno. Innanzitutto si può notare che l'indice A3 risulta significativo ($p\text{-value} = 0.031$), per un livello di significatività $\alpha = 0.05$, confermando il suo impatto lineare sulla qualità del riposo. In particolare, il coefficiente di regressione indica che per ogni aumento unitario dell'indice A3 (un micro-risveglio in più all'ora), l'efficienza del sonno diminuisce di 0.22 punti percentuali. Per quanto riguarda le patologie inserite nel modello come variabili categoriali rispetto al gruppo dei controlli, l'insonnia emerge come il fattore più determinante nel modello: la presenza di tale patologia riduce l'efficienza del sonno di ben 23.35 punti percentuali rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$). Si evidenziano inoltre tendenze alla significatività per i gruppi narcolettici ($p = 0.068$) e pazienti affetti da movi-

menti periodici degli arti ($p = 0.065$), che mostrano riduzioni della SE% rispettivamente di 9.66% e 10.22%. In conclusione, il modello lineare dimostra che l'Efficienza del Sonno è penalizzata in modo indipendente sia dall'aumento della frequenza dei micro-risvegli (fase A3) sia dalla presenza di specifiche condizioni cliniche. Tra queste, l'insonnia rappresenta il disturbo con il potere destrutturante più severo sull'efficienza globale della notte.

Tabella 5.10: Risultati del Modello di Regressione Lineare Multipla per l'Efficienza del Sonno (SE%).

Termine	Estimate	CI 95%	P-Value
Intercetta (Controlli Sani)	93.13	[84.29, 101.96]	< 0.001
Indice CAP A3	-0.22	[-0.42, -0.02]	0.031
Età	0.02	[-0.21, 0.24]	0.891
Patologia: brux	1.52	[-13.69, 16.73]	0.843
Patologia: ins	-23.35	[-33.9, -12.8]	< 0.001
Patologia: narco	-9.66	[-20.08, 0.75]	0.068
Patologia: nfle	0.50	[-5.61, 6.6]	0.872
Patologia: plm	-6.48	[-16.26, 3.29]	0.191
Patologia: rbd	-10.22	[-21.1, 0.65]	0.065
Patologia: sdb	-4.22	[-18.65, 10.2]	0.562

Il secondo modello lineare costruito, i cui risultati sono riportati nella tabella 5.11, studia la dipendenza del tempo di veglia intra-sonno (WASO) dall'Indice A3. Anche in questo caso l'indice A3 si conferma come un parametro significativo ($p\text{-value} = 0.047$) per la determinazione del parametro WASO. Un aumento unitario dell'indice porta ad un aumento medio di 0.89 minuti del valore di WASO, poiché aumenta la probabilità di risveglio dilatando di conseguenza il tempo passato svegli durante la notte dopo l'addormentamento. Per quanto concerne le condizioni cliniche, la narcolessia emerge come il fattore più significativo nel predire l'incremento del WASO rispetto ai controlli. Questo risultato sottolinea come, in questa specifica popolazione, la frammentazione del sonno non si limiti a micro-oscillazioni della microstruttura, ma si traduca in una destrutturazione della macrostruttura con periodi di veglia consci e prolungati.

Tabella 5.11: Risultati del Modello di Regressione Lineare Multipla per Risvegli intra-sonno (WASO).

Termine	Estimate	CI 95%	P-Value
Intercetta (Controlli Sani)	6.35	[-32.29, 45]	0.745
Indice CAP A3	0.89	[0.01, 1.77]	0.047
Età	0.24	[-0.75, 1.22]	0.635
Patologia: brux	0.85	[-65.69, 67.39]	0.980
Patologia: ins	31.55	[-14.59, 77.69]	0.178
Patologia: narco	69.24	[23.7, 114.78]	0.003
Patologia: nfle	4.94	[-21.75, 31.63]	0.714
Patologia: plm	7.48	[-35.27, 50.24]	0.729
Patologia: rbd	37.11	[-10.46, 84.67]	0.125
Patologia: sdb	21.96	[-41.14, 85.06]	0.491

L'analisi delle componenti principali è stata condotta attraverso 3 dimensioni latenti, che spiegano complessivamente il 74% della variabilità totale del dataset. La selezione del numero di componenti è stata supportata da 3 delle metodologie specificate precedentemente, a loro volta affiancate dall'interpretazione delle variabili. Il metodo della **Varianza totale spiegata** si è basato su una soglia pari al 70-80% della variabilità, la quale è stata conseguita con 3 componenti; la **regola di Kaiser** invece ha individuato 4 componenti il cui autovalore è superiore all'unità; infine, l'analisi visiva effettuato con lo *Screeplot* ha suggerito 2/3 componenti. Vista la discordanza, l'interpretazione delle componenti gioca un ruolo fondamentale per un corretto avanzamento dell'analisi. La prima componente principale, è correlata positivamente con le variabili di frammentazione del sonno (rispettivamente N°Wake, $r = 0.5$; WASO, $r = 0.39$; SOL, $r = 0.31$), e negativamente con i parametri relativi all'efficienza (TST, $r = -0.32$; SE, $r = -0.51$). Si tratta di una variabile latente che mette in contrasto questi parametri, rappresentando una dimensione legata alla qualità del sonno e alla sua profondità. La seconda componente principale è ben rappresentata negativamente dai tempi di registrazione del sonno (TST, $r = -0.50$; TIB, $r = -0.66$) e dalla latenza dall'addormentamento (SOL, $r = -0.43$). Questa dimensione quantifica l'opportunità temporale e l'estensione del sonno globale. Tuttavia, dall'interpretazione clinica delle prime due dimensioni non emerge alcuna informazione relativa al Cyclic Alternating Pattern (CAP). Per questo motivo, l'inclusione di una terza componen-

te si rivela imprescindibile. La terza componente principale è correlata negativamente con i due indici relativi alle fasi A2 e A3 e il CAP-Rate (rispettivamente $r = -0.50$; $r = -0.44$; $r = -0.66$). Essa rappresenta, di conseguenza, una dimensione interamente dedicata all'instabilità microstrutturale del sonno. Notiamo come l'indice A1 abbia in ognuna delle componenti principali un peso particolarmente basso, di conseguenza non viene mai preso particolarmente in considerazione, e non abbiamo per questo motivo una vera prospettiva sulla stabilità e protezione del sonno basata su valori microstrutturali, richiedendo un'indagine separata basata su elementi macrostrutturali. Nel primo biplot sono state messe in relazione le prime due dimensioni, possiamo notare una buona clusterizzazione dei gruppi, ed individuare dove questi si collocano in base alle loro caratteristiche di riposo. Nella parte sinistra del grafico abbiamo i soggetti che hanno una buona qualità del sonno, nella parte di destra invece sono presenti i pazienti con un sonno maggiormente frammentato. La parte inferiore del grafico evidenzia un numero elevato di minuti passati a dormire e in generale a letto, la parte alta invece scarsa quantità di minuti passati a dormire. I pazienti sani e quelli con epilessia (nfle), delineando un profilo caratterizzato da riposo prolungato, continuo e con scarse interruzioni. I pazienti insonni si distribuiscono in modo più eterogeneo, ma tendono a raggrupparsi nel quadrante in basso a destra: essi trascorrono molto tempo a letto, ma accumulano un'elevata latenza e marcata frammentazione, riducendo drasticamente il tempo di sonno effettivo. Un andamento analogo si riscontra nei pazienti affetti da disturbi respiratori (SDB). Il gruppo dei pazienti con movimenti degli arti inferiori e chi soffre di disturbi comportamentali della fase REM, si collocano nella parte centrale del grafico, leggermente spostati verso l'alto. Sono caratterizzati da un sonno con una qualità media, ma tendono a sviluppare più fasi A3 frammentando di conseguenza gli stadi notturni. Nel secondo biplot sono state prese in considerazione la prima dimensione e la terza, in modo da avere una misura sulla qualità del sonno in relazione con una misura di frammentazione, derivante da variabili relative alla microstruttura. Rispetto all'analisi precedente, l'asse verticale discrimina verso il basso i soggetti affetti da tassi elevati di CAP (forte instabilità fasica) e verso l'alto i soggetti con tassi di CAP contenuti e maggiore stabilità di fondo. I controlli sani si confermano nel quadrante in alto a sinistra, consolidando un profilo di alta qualità macrostrutturale e bassa perturbazione microstrutturale. Al contrario, i pazienti NFLE — che nel grafico precedente simulavano un riposo

di buona qualità — subiscono in questo spazio una netta dispersione verso il basso, svelando l'elevata instabilità microstrutturale indotta dalla loro patologia. I soggetti insonni si collocano prevalentemente in alto a destra: presentano uno scarso CAP rate ma una pessima qualità macrostrutturale. Questo dato è clinicamente rilevante, in quanto suggerisce che la loro frammentazione (es. latenza prolungata e prolungati periodi di veglia) non è dovuta da rapide fluttuazioni fasiche del sistema nervoso, ma da altre disfunzioni. Infine, i pazienti con disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) mantengono una collocazione associata a buona qualità del sonno e basso livello di CAP.

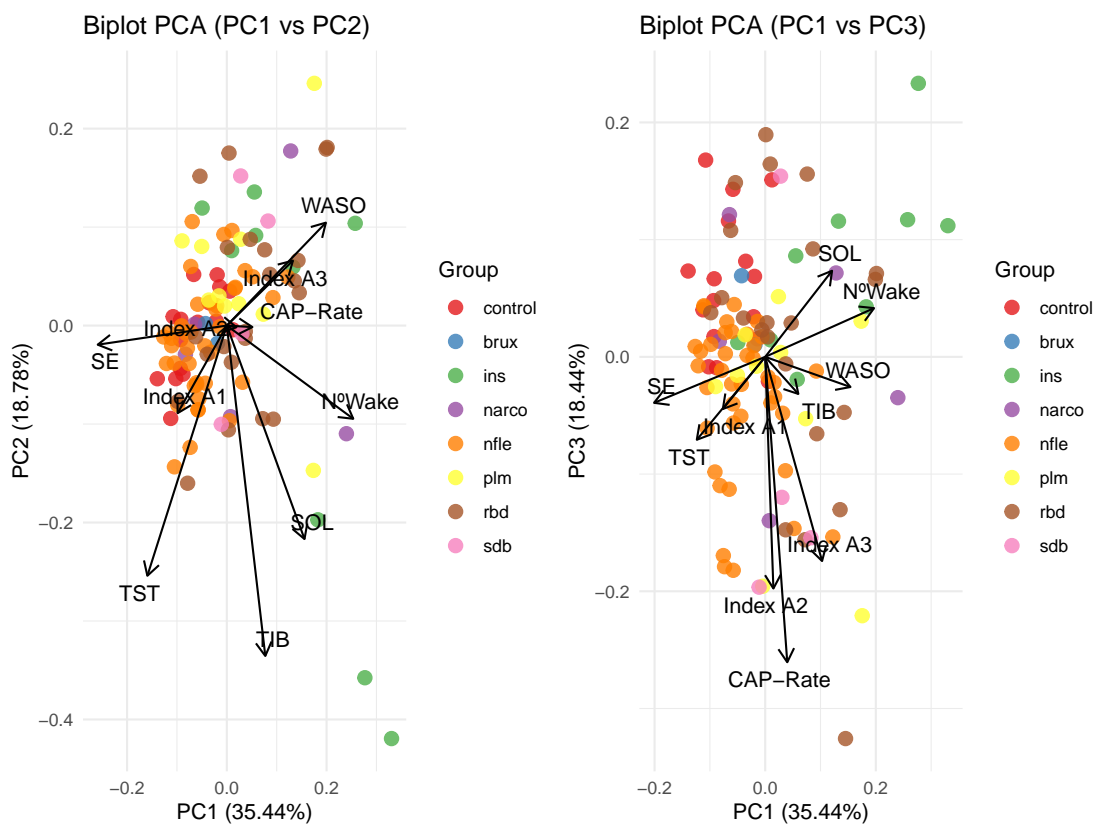


Figura 5.22: PCA qualità del sonno e indici CAP

La matrice 5.23 rappresenta le correlazioni tra gli elementi strutturali del sonno e le variabili relative al CAP. Innanzitutto, si osserva che la percentuale di fase REM (%R) è correlata negativamente con il CAP-Rate ($r = -0.49$) e con gli indici delle fasi A (A2, $r = -0.25$; A3, $r = -0.34$). Questo effetto avviene poiché il CAP si sviluppa maggiormente nelle durate delle fasi NREM, e risulta quasi nullo nella fase REM. Per quanto riguarda il

sonno leggero (%S1), si evidenzia una correlazione negativa con la fase A1 ($r = -0.30$) e positiva con la fase A3 ($r = 0.36$). Attività come quelle che si verificano in A3 aumentano il tempo di S1, poiché micro-risvegli o alleggerimenti del sonno, impediscono il consolidamento degli stadi profondi, favorendo lo sviluppo delle fasi leggere e aumentandone conseguentemente la durata. La fase S2, è una fase intermedia e risulta relazionata in maniera negativa con l'indice A1 ($r = -0.23$), e positivamente sia con l'indice A2 ($r = 0.27$) sia con l'indice A3 ($r = 0.42$). Rispetto al risultato precedente, si osserva un ulteriore dettaglio, ovvero A1 ne riduce la quantità, in quanto approfondisce il sonno portando il paziente verso fasi più profonde. Infine, lo stadio S4, che rappresenta il sonno profondo. In questo caso viene evidenziata una correlazione positiva con l'indice A1 ($r = 0.42$) e una forte correlazione negativa con i micro-risvegli A3 ($r = -0.48$). Questa fase è costituita maggiormente da onde lente, di conseguenza attività EEG che approfondiscono il sonno, ne alimentano la durata, mentre elementi associati a frammentazione ne diminuiscono il valore, poiché contribuiscono alla regressione verso stadi più leggeri.

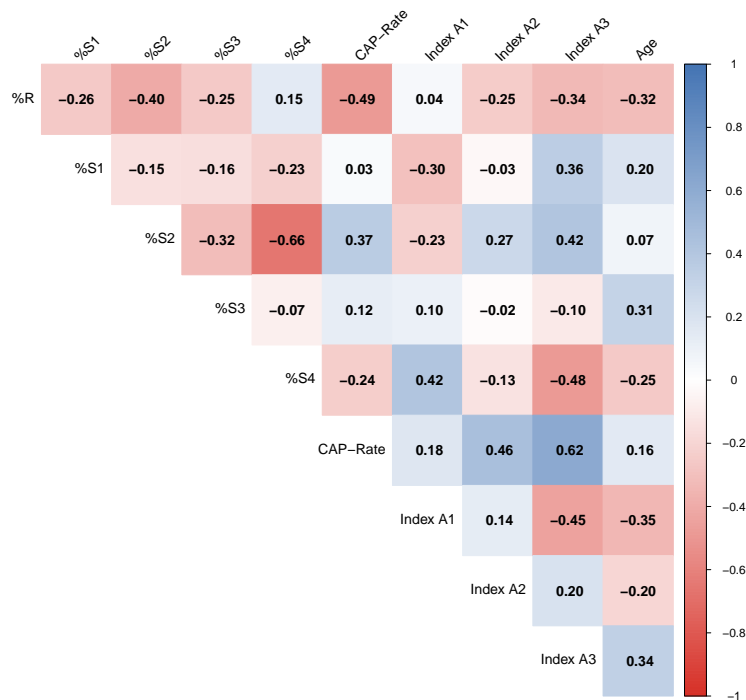


Figura 5.23: Matrice di Correlazione tra le variabili della struttura del sonno e gli elementi della microstruttura

Sono stati costruiti dei modelli di regressione lineare multipla anche per i parametri relativi all'architettura della macrostruttura, anche in questo caso per poter analizzare l'impatto della fase più distruttiva del CAP (A3) su %S1 e l'azione di approfondimento della fase A1 con %S4. La Tabella 5.12 riassume i risultati del modello di regressione calcolato per la percentuale di stadio S4. L'Indice CAP A1 mostra un effetto positivo e altamente significativo sulla percentuale di sonno profondo (p-value < 0.001): per ogni incremento unitario dell'Indice A1 (un evento all'ora in più), si stima un aumento medio di 0.19 punti percentuali di S4. Questo dato conferma quantitativamente il ruolo funzionale delle oscillazioni di tipo A1 come meccanismo di "protezione" del sonno profondo, in grado di favorire la genesi e la stabilità delle onde lente. Per quanto riguarda le variabili cliniche, pur non raggiungendo un valore strettamente significativo per un livello di confidenza $\alpha = 0.01$, si evidenzia una tendenza per il gruppo degli insonni (ins, $p = 0.061$), i quali mostrano una riduzione stimata di 7.15 punti percentuali di sonno S4 rispetto ai

controlli sani. Infine, l'età non risulta essere un predittore significativo in questo modello ($p = 0.975$). Questo rappresenta un risultato di notevole interesse clinico, in quanto suggerisce che l'attività microstrutturale del CAP (fase A1) e la presenza di specifiche patologie abbiano un peso nettamente maggiore nel determinare la quantità e la qualità del sonno profondo rispetto al solo invecchiamento.

Tabella 5.12: Risultati del Modello di Regressione Lineare Multipla per sonno Profondo S4.

Termine	Estimate	CI 95%	P-Value
Intercetta (Controlli Sani)	10.99	[3.56, 18.42]	0.004
Indice CAP A1	0.19	[0.08, 0.29]	< 0.001
Età	0.00	[-0.16, 0.16]	0.975
Patologia: brux	0.07	[-10.59, 10.72]	0.990
Patologia: ins	-7.15	[-14.62, 0.33]	0.061
Patologia: narco	-3.94	[-11.19, 3.32]	0.284
Patologia: nfle	-1.05	[-5.3, 3.21]	0.626
Patologia: plm	-2.26	[-9.03, 4.5]	0.508
Patologia: rbd	-2.44	[-10.13, 5.25]	0.530
Patologia: sdb	-2.59	[-12.69, 7.5]	0.612

Per quanto riguarda invece l'impatto della fase A3 sulla percentuale di S1, i risultati sono riportati nella tabella 5.13, in cui viene evidenziato l'effetto positivo e significativo ($p\text{-value} = 0.004$) dell'indice A3 sulla percentuale %S1. Nello specifico, per ogni incremento unitario dell'indice A3, si osserva un aumento medio di 0.16 minuti della fase S1. Questo dato conferma come l'instabilità del sonno caratterizzata da eventi A3, tenda ad alleggerire il riposo notturno, incrementando la quota di sonno leggero. Diversamente da quanto osservato per l'efficienza del sonno (SE%) e per il sonno profondo (S4), in questo modello nessuna delle patologie analizzate raggiunge la significatività statistica. Questo suggerisce che l'aumento del sonno leggero S1 sia un fenomeno mediato più dalla dinamica intrinseca del CAP (fase A3) che dalla specifica diagnosi clinica del paziente.

Tabella 5.13: Risultati del Modello di Regressione Lineare Multipla per sonno Leggero S1.

Termine	Estimate	CI 95%	P-Value
Intercetta (Controlli Sani)	1.47	[-3.44, 6.38]	0.554
Indice CAP A3	0.16	[0.05, 0.28]	0.004
Età	0.00	[-0.12, 0.13]	0.995
Patologia: brux	5.86	[-2.59, 14.32]	0.172
Patologia: ins	2.18	[-3.68, 8.05]	0.462
Patologia: narco	1.74	[-4.05, 7.53]	0.552
Patologia: nfle	0.54	[-2.85, 3.94]	0.751
Patologia: plm	-0.65	[-6.09, 4.78]	0.812
Patologia: rbd	2.03	[-4.01, 8.08]	0.506
Patologia: sdb	3.94	[-4.08, 11.95]	0.332

La seguente analisi delle componenti principali, è stata condotta con i parametri di architettura macrostrutturali al posto delle variabili relative alla qualità e frammentazione del sonno. Per la decisione del numero di componenti principali, sono stati utilizzati gli stessi metodi, accompagnati dall'interpretazione delle dimensioni, della precedente analisi. Attraverso tre componenti principali è possibile spiegare circa il 71% della variabilità totale dei dati; la regola di Kaiser invece prevede la selezione di una dimensione aggiuntiva, mentre lo screeplot ritorna al risultato precedente. La prima componente principale è correlata negativamente con %S4 e %R (rispettivamente $r = -0.41$; $r = -0.34$), mentre presenta una relazione positiva con l'indice della fase A3, il CAP-rate e %S2 (Indice A3, $r = 0.47$; CAP-rate, $r = 0.39$; %S2, $r = 0.42$). Rappresenta il contrasto tra la proporzione di fasi profonde e poco disturbate e fasi più superficiali con gli elementi di disturbo. La presenza di attività CAP A3 comporta una maggiore instabilità del sonno con conseguente aumento del tempo passato nelle fasi leggere a discapito delle fasi più profonde come S4. La seconda componente principale mostra la relazione tra la porzione di fase S3 ($r = -0.32$) e l'indice A1 ($r = -0.56$), mettendolo a confronto con la percentuale S1 ($r = 0.33$). La fase A1 con la sua proprietà protettiva porta ad un aumento delle fasi profonde come S3 riducendo di conseguenza il tempo di S1. La terza componente contrappone S1 e S3 ($r = -0.51$; $r = -0.54$) ad R e S2 ($r = 0.33$; $r = 0.49$), rappresenta quindi un contrasto tra fasi transitorie che occupano porzioni ridotte a fasi più stabili. La quarta componente ten-

de a riportare risultati molto simili a quelli già analizzati, di conseguenza selezioniamo 3 dimensioni. I biplot in figura 5.24 mettono in relazione la PC1 rispettivamente con la PC2 e la PC3. In entrambe le rappresentazioni grafiche, non si osserva una netta clusterizzazione dei pazienti, i quali presentano un'elevata sovrapposizione e tendono a posizionarsi in modo disperso anche all'interno dello stesso gruppo patologico. Questo fenomeno può essere interpretato come il risultato del mantenimento dell'architettura del sonno: i meccanismi omeostatici centrali agiscono per preservare la struttura macrostrutturale di base del riposo, limitando una separazione spaziale troppo drastica tra le diverse patologie. Si nota comunque un raggruppamento dei controlli nella parte in alto a sinistra, zona del grafico caratterizzata da forte presenza di fasi S4 e REM rispetto al valore di S2, le fasi A3 in questo caso non rappresentano i controlli perchè riescono a entrare e mantenere le fasi profonde del sonno. I narcolettici si collocano nella stessa zona dei controlli, ma leggermente più in alto, seguendo la direzione della fase REM. Essi producono più fase REM. I soggetti con epilessia (nfl) sono distribuiti in maniera poco chiara, ma si percepisce in parte una tendenza a concentrarsi nella parte inferiore del grafico, dove si sviluppa molta fase A1. I pazienti che soffrono di apnee (sdb) sono totalmente spostati a destra, la fase A3 è una caratteristica strutturale della loro patologia. Infine, insonni e chi soffre di movimenti notturni degli arti si collocano in maniera poco chiara come i narcolettici, ma rispetto a questi, non si intuisce una loro concreta direzione. Nel secondo biplot, come anticipato, la clusterizzazione non migliora. Si visualizzano i controlli nella parte superiore del grafico, spostati verso sinistra, ma i gruppi patologici si tendono a sovrapporre di più rispetto al grafico precedente.

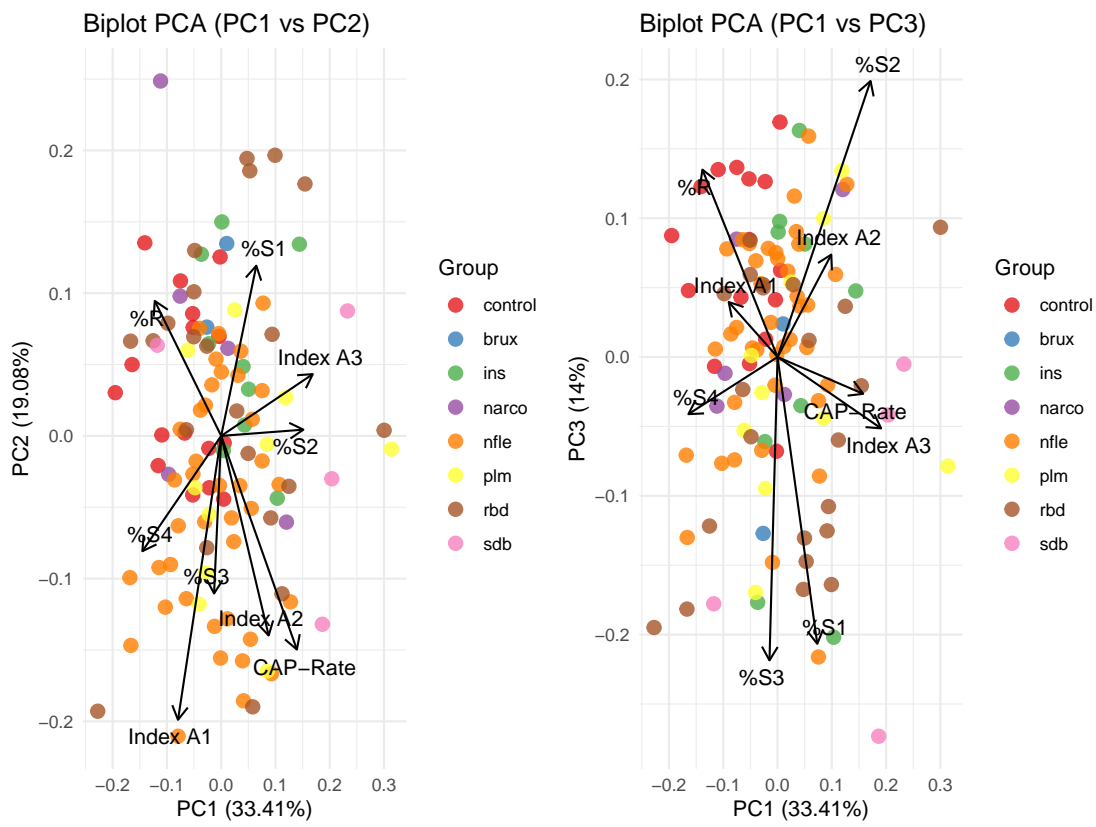


Figura 5.24: PCA composizione sonno totale e variabili CAP

Capitolo 6

Conclusioni

Il presente elaborato si è posto l'obiettivo di analizzare nel dettaglio come differenti patologie possano alterare la corretta architettura del sonno. Attraverso lo studio indipendente dei parametri macro e microstrutturali, seguito dalla loro interazione, si è cercato di evidenziare le principali differenze nel processo del riposo notturno in presenza di disturbi. In particolare, è stato constatato come gli eventi CAP con la loro manifestazione fisiologica o patologica, giochino un ruolo fondamentale nella gestione della profondità e, inevitabilmente, della qualità del sonno. I parametri macrostrutturali (tra cui l'efficienza del sonno SE e gli indici di frammentazione WASO, SOL e N°Wake), avevano già evidenziato la tendenza negativa delle classi patologiche a sviluppare frequenti risvegli notturni, portando ad una maggiore frammentazione e ad una perdita qualitativa e quantitativa del riposo. L'integrazione con l'analisi della microstruttura e del suo parametro di instabilità (CAP), ha permesso approfondire la dinamica del sonno, rivelando la duplice natura della fase A del CAP. La fase A1 ha dimostrato di essere il principale meccanismo di protezione e consolidamento: una forte concentrazione di queste attività portano ad un'elevata Efficienza del Sonno, a una transizione efficace verso gli stadi profondi (S3 e S4) e a una minore frammentazione. D'altra parte, si è osservata la caratteristica dannosa della fase A3. L'aumento dei micro-risvegli associati all'A3 impatta la macrostruttura, dilatando i tempi di veglia intra-sonno (WASO), mantenendo il paziente in stadi di sonno leggero (S1 e S2) e riducendo l'efficienza globale del riposo. Nonostante i meccanismi omeostatici siano stati in grado di mantenere la giusta suddivisione del sonno nei differenti stadi,

l'indagine ha rivelato la loro differente composizione microstrutturale e una marcata incapacità, relativa a molte patologie, di consolidare il sonno a onde lente (S4), con i pazienti che tendono a regredire verso lo stadio S2 una volta raggiunto l'S3. Lo studio nel complesso ha presentato alcuni limiti, tra cui la circoscrizione dei dati ad una singola notte di registrazione e la ridotta numerosità campionaria di alcuni gruppi, i quali potrebbero aver attenuato le differenze tra patologie. Questo fattore giustifica il valore particolarmente ridotto del CAP-rate, che è risultato all'interno del range di normalità, anche per le patologie più intense. Nonostante ciò, l'indagine complessiva ha permesso di accertare discostamenti macrostrutturali già osservati, e alterazioni che la sola polisonnografia standard non è stata in grado di intercettare:

- **L'insonnia (ins)** aveva già mostrato una macrostruttura molto compromessa. L'analisi microstrutturale ha precisato che questa frammentazione non deriva da una grande quantità di stimoli interni percepiti durante il sonno, bensì dalla difficoltà nell'addormentamento iniziale (evidenziata da anomale transizioni dirette dalla veglia allo stadio S2) e nell'incapacità di riprendere sonno a seguito di un risveglio.
- Anche il gruppo dei **narcolettici (narco)** ha registrato un'intensa destrutturazione macrostrutturale, ma differentemente rispetto agli insonni, è dovuta alle caratteristiche della patologia. La continua presenza di stimoli porta a diversi periodi di veglia intra-sonno.
- Nei pazienti con **apnee notturne (sdb)**, la sola macrostruttura non rivelava forti discostamenti dai controlli. L'analisi del CAP ne ha rilevato le caratteristiche notturne: il riposo è dominato da una forte frammentazione, in cui la forte quantità di fase A3 certifica il tentativo del sistema nervoso di ripristinare il respiro compromettendo la continuità delle fasi NREM. Nonostante l'Efficienza del Sonno (SE) non si differenzi particolarmente da quella dei controlli, la continuità fisiologica risulta del tutto assente, come dimostrato anche dalla drastica interruzione, con oltre il 40% delle transizioni che sfociano in un risveglio completo partendo dal sonno REM.

- Nei soggetti **epilessia del lobo frontale (nfle)**, è emerso un pattern particolare, già anticipato nei capitoli teorici della microstruttura, ovvero una forte presenza della fase A1, la quale è strettamente correlata all'apparizione degli attacchi epilettici notturni.

In conclusione, questo studio dimostra che valutare un paziente unicamente attraverso gli stadi del sonno (macrostruttura) porti ad una visione incompleta e potenzialmente fuorviante. L'integrazione della microstruttura e dei parametri CAP (come il CAP-rate e gli Indici di fase A) rappresenta una necessità nella pratica clinica. Attraverso l'ispezione del singolo stadio, con gli elementi microstrutturali, si riesce ad ottenere maggiori informazioni sul grado di instabilità del sonno di un paziente.

Bibliografia

- [1] Umberto Barcaro, Enrica Bonanni, Michelangelo Maestri, Luigi Murri, Liborio Parrino, and Mario Giovanni Terzano. A general automatic method for the analysis of nrem sleep microstructure. *Sleep Medicine*, 5(6):567–576, 2004.
- [2] Federico Carpi, Danilo De Rossi, and Fenomeni Bioelettrici. Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati. *Fenomeni Bioelettrici*, 2013.
- [3] Max Hirshkowitz. Normal human sleep: an overview. *Medical Clinics*, 88(3):551–565, 2004.
- [4] Richard Arnold Johnson, Dean W Wichern, et al. Applied multivariate statistical analysis. 2002.
- [5] Nick Kane, Jayant Acharya, Sandor Beniczky, Luis Caboclo, Simon Finnigan, Peter W Kaplan, Hiroshi Shibasaki, Ronit Pressler, and Michel JAM Van Putten. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the eeg findings. revision 2017. *Clinical neurophysiology practice*, 2:170–185, 2017.
- [6] V Leonetta, ML Livani, G Di Benedetto, and M Nebbioso. Mutue interazioni tra sonno ed epilessia. *Clinica terapeutica*, 161(5):465–470, 2010.
- [7] Liborio Parrino, Raffaele Ferri, Oliviero Bruni, and Mario G Terzano. Cyclic alternating pattern (cap): the marker of sleep instability. *Sleep medicine reviews*, 16(1):27–45, 2012.

- [8] Allan Rechtschaffen and Anthony Kales. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. US Government Printing Office, National Institutes of Health, Washington, D.C., 1968.
- [9] Michael H Silber. Staging sleep. *Sleep Medicine Clinics*, 7(3):487–496, 2012.
- [10] Mario Giovanni Terzano, Liborio Parrino, Adriano Sherieri, Ronald Chervin, Sudhansu Chokroverty, Christian Guilleminault, Max Hirshkowitz, Mark Mahowald, Harvey Moldofsky, Agostino Rosa, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (cap) in human sleep. *Sleep medicine*, 2(6):537–553, 2001.