



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

**Sonno e Ritmi Circadiani nei Disturbi del Comportamento Alimentare:
una ricerca actigrafica**

Sleep and Circadian Rhythms in Eating Disorders: an actigraphic research

Relatore:

Dott. Nicola Cellini

Laureanda: Alice Vidoret

Matricola: 2016713

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO I: Ritmi Circadiani e Sonno	5
1.1 Cronobiologia e ritmi circadiani	5
1.1.1 Oscillatori esogeni: gli <i>Zeitgebers</i>	9
1.1.2 Oscillatori endogeni.....	10
1.1.2.1 Un pacemaker centrale: il NSC	11
1.1.2.2 Oscillatori periferici.....	14
1.1.2.3 Meccanismi molecolari e genetici	15
1.2 Ritmo circadiano sonno-veglia	17
1.2.1 Meccanismi di regolazione.....	18
1.2.2 Fisiologia e architettura del sonno.....	20
1.2.3 Neurobiologia del sonno.....	25
1.2.4 Funzioni del sonno.....	27
1.2.5 Disturbi del sonno e del ritmo circadiano sonno-veglia (<i>CRSWDs</i>).....	29
CAPITOLO II: Sonno e Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA)	32
2.1 Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA): definizione e caratteristiche generali	32
2.1.1 Categorie e criteri diagnostici.....	33
2.1.2 Eziopatogenesi.....	41
2.1.3 Trattamenti.....	45
2.1.3.1 Trattamenti farmacologici	45
2.1.3.2 Trattamenti psicologici.....	46
2.2 Il sonno nei DCA.....	47
2.2.1 Panoramica generale.....	48
2.2.1.1 Sonno e Anoressia Nervosa.....	49
2.2.1.2 Sonno e Bulimia Nervosa.....	52
2.2.1.3 Sonno e Disturbo da <i>Binge-Eating</i>	52
2.2.1.4 Sonno e <i>Night Eating Syndrome (NES)</i>	55
2.2.2 Disturbi del sonno e DCA: una relazione bidirezionale?.....	57
2.2.3 Prospettive future.....	59

CAPITOLO III: La ricerca	63
3.1 Introduzione.....	63
3.2 Metodi	64
3.2.1 Partecipanti	64
3.2.2 Procedura	65
3.2.2.1 Questionari.....	65
3.2.2.2 Registrazione del sonno, ritmo circadiano ed attività fisica.....	68
3.2.3 Analisi statistiche.....	71
3.3 Risultati.....	72
3.3.1 Partecipanti.....	72
3.3.2 Sintomatologia legata ai disturbi alimentari.....	73
3.3.3 Scale psicologiche.....	74
3.3.4 Preferenze circadiane e qualità soggettiva del sonno.....	74
3.3.5 Caratteristiche oggettive del sonno.....	75
3.3.6 Parametri circadiani.....	77
3.3.7 Livelli di attività fisica.....	78
3.3.8 Correlazioni esplorative tra livelli di attività fisica, sonno notturno e variabili psicologiche.....	80
3.4 Discussione e conclusioni.....	82
BIBLIOGRAFIA	90

INTRODUZIONE

Il sonno è una condizione intrinseca della vita: chi di noi non ha mai sperimentato quella sensazione di spossatezza generalizzata e di malessere cognitivo, emozionale e fisico che si presenta anche dopo una singola notte insonne? Se poi queste alterazioni iniziano a protrarsi nel tempo e a cronicizzare gli effetti diventano ancor più impattanti, con notevoli ricadute a livello fisico, cognitivo e comportamentale.

Il sonno è una componente fondamentale di uno dei tanti ritmi che scandiscono le nostre vite - il ritmo sonno-veglia - ed è fondamentale per la nostra salute e sopravvivenza, oltre che indice di un buon funzionamento del nostro organismo: forse non a caso rappresenta uno dei primi pattern a manifestare delle alterazioni nel momento in cui la salute fisica e/o psicologica inizia a venir meno. In particolare un sonno disturbato viene spesso lamentato da individui con diversi tipi di psicopatologia. Per alcuni disturbi psicologici ad alta prevalenza - come ansia e depressione - la relazione con il sonno è stata ormai ampiamente indagata ed esplorata; per altri invece rimane ancora molto lavoro da fare. Tra questi ultimi troviamo ad esempio i disturbi del comportamento alimentare (DCA), serie patologie psichiatriche che comprendono patologie molto diffuse e conosciute come anoressia nervosa e bulimia nervosa.

Questo elaborato riguarderà proprio la relazione esistente tra alterazioni del sonno e disturbi del comportamento alimentare (DCA), con lo scopo di accrescere le conoscenze in questo settore e di riflettere sulle promettenti implicazioni che ne potrebbero derivare, dopo aver offerto una prospettiva aggiornata ed esaustiva sullo stato attuale della letteratura.

La trattazione è suddivisa in tre capitoli. Il primo capitolo parte da una panoramica generale sulla cronobiologia e sui ritmi che scandiscono ogni momento della nostra vita, primi fra tutti quelli circadiani (dal latino *circa*: “all’incirca” e *dies*: “giorno”, ovvero della durata di circa un giorno): dopo una breve introduzione sulle origini e sull’oggetto di studio di questa disciplina, ci soffermeremo sui meccanismi di funzionamento e sull’importanza della presenza di una ritmicità nel nostro quotidiano, con una descrizione dei sottostanti meccanismi neurobiologici, molecolari e genetici che si occupano di generare e coordinare questi ritmi. Nella seconda parte il discorso si focalizzerà su quel ritmo circadiano che più di ogni altro permea e scandisce le nostre giornate, il ritmo sonno-veglia: verranno presentate le principali funzioni e componenti del sonno, con una descrizione dettagliata delle complesse caratteristiche fisiologiche e neurali che stanno alla base di questo processo.

Nel secondo capitolo abbiamo indagato come queste caratteristiche del sonno e dei ritmi circadiani si presentano all’interno di una particolare popolazione clinica, appunto quella dei

soggetti affetti da disturbi del comportamento alimentare (DCA). La prima parte si aprirà con un breve excursus sulle varie categorie diagnostiche che rientrano nella macrocategoria dei DCA, seguita da una descrizione più dettagliata del profilo clinico e dei principali dati epidemiologici per ciascuna patologia alimentare, concludendo con un riassunto sui principali fattori eziopatogenetici e sulle modalità di trattamento proposte ad oggi per affrontare i DCA. Nella seconda parte del capitolo ci soffermeremo sulla relazione tra sonno e disturbi dell'alimentazione: al pari di altri disturbi psichiatrici in cui i disturbi del sonno sono ben conosciuti e conclamati (come ansia e depressione) anche i DCA sembrano associati ad una notevole compromissione del sonno, secondo una relazione bidirezionale in cui abitudini alimentari irregolari e sonno disregolato si influenzerebbero (negativamente) a vicenda. Tuttavia - come vedremo - le evidenze rimangono ad oggi piuttosto scarse ed equivoche ed urge ricerca in questo settore, soprattutto in vista del potenziale d'azione che un legame di questo tipo potrebbe comportare.

Per cercare di fare luce in questa direzione il terzo capitolo sarà dedicato proprio alla presentazione di uno studio actigrafico condotto su un gruppo di pazienti con diagnosi di anoressia nervosa (AN) e di bulimia nervosa (BN), allo scopo di valutare sonno e ritmi circadiani di queste popolazioni cliniche ed indagarne la relazione con la sintomatologia alimentare e psicopatologica che le contraddistingue, discutendo i risultati ottenuti alla luce della letteratura attualmente a disposizione.

CAPITOLO I

Ritmi Circadiani e Sonno

1.1 Cronobiologia e ritmi circadiani

Se ci facciamo caso, il nostro pianeta Terra è un ambiente pervaso da andamenti ritmici: la temperatura, le precipitazioni e la luce del giorno variano a seconda delle stagioni, luce e buio si alternano nell'arco di 24h, le maree si alzano e si abbassano (Bear et al., 2016). Per sopravvivere ed adattarsi al meglio ad un ambiente di questo tipo, un organismo deve possedere un comportamento in grado di oscillare con le cadenze del mondo che lo circonda: questo sembra essere il principale motivo per cui la maggior parte degli esseri viventi – dagli umani a quasi tutti gli organismi tra animali, piante, funghi e cianobatteri (Bell-Pedersen et al., 2005) – dispone di un orologio biologico interno che detta ritmi comportamentali e fisiologici con caratteristiche temporali analoghe a quelle terrestri, consentendo loro di anticipare i profondi cambiamenti presenti nell'ambiente che li circonda (Patke, 2020).

La cronobiologia (dal greco *chronos* che significa: tempo, *bios* che significa: vita e *logos* che significa: ragionamento), termine coniato negli anni '50 dal biologo tedesco Franz Halberg, è la disciplina scientifica che si occupa di studiare e descrivere l'organizzazione temporale di questi processi biologici, gli aspetti della vita degli organismi che sono regolati da eventi ciclici e i meccanismi sottostanti gli orologi interni (cosiddetti "endogeni"; Chokroverty, 2017). Si tratta di una scienza relativamente giovane, anche se alcune conoscenze su cui si basa esistono già da diversi secoli: le prime osservazioni sui ritmi biologici di cui siamo in possesso risalgono addirittura ad Androstene di Taso (Chokroverty, 2017), esploratore macedone vissuto nell'antica Grecia del IV secolo a.C., il quale riporta una descrizione di foglie di tamarindo che si aprono durante il giorno e si chiudono durante la notte; simili osservazioni si ritrovano poi negli scritti di molti studiosi di tutte le epoche. Bisognerà aspettare il XVIII secolo per avere degli studi più approfonditi e sistematici circa l'esistenza di ritmi che scandiscono l'esistenza degli organismi, quando l'astronomo francese Jean-Jacques Dortous de Mairan nel 1729 effettuò il primo esperimento mirato a comprendere i meccanismi di questi fenomeni (de Mairan, 1729). Incuriosito dall'insolito comportamento delle piante di *Mimosa pudica* (de Mairan, 1729), le quali – come molte altre piante - sono solite sollevare le loro foglie durante il giorno ed abbassarle durante la notte, si chiese quale fosse il meccanismo alla base. Tutti fino ad allora avevano dato per scontato questo fosse una sorta di movimento riflesso alla luce del sole ma de Mairan per la prima volta dimostrò che ciò non poteva essere la causa diretta: anche mettendo alcune di queste piante al buio esse continuavano infatti a mantenere questo comportamento ritmico (de Mairan, 1929). Lo studioso francese inizialmente ipotizzò fosse la

temperatura ambientale ad influenzare questo comportamento (de Mairan, 1729); tuttavia esperimenti successivi dimostrarono che questi ritmi continuavano anche a temperatura costante. Non si trattava quindi di semplici risposte passive a variazioni del mondo esterno; la somma di tali evidenze suggerì piuttosto l'esistenza di un "orologio interno" in questi organismi vegetali (de Mairan, 1729) che interagisce con l'ambiente circostante. Intorno agli anni '60 ulteriori esperimenti dimostrarono l'esistenza di ritmi di questo tipo anche nel mondo animale (Pittendrigh, 1960; Aschoff, 1960).

In cronobiologia si sente spesso parlare di "cicli", termine che fa riferimento ad una successione di specifici eventi che si ripetono sempre nello stesso ordine; tale oscillazione è caratterizzata da un periodo (il tempo necessario per concludere un ciclo) e si compone di diverse fasi (ciascuna delle parti in cui si può suddividere un ciclo; Halberg et al., 1976). Abbiamo ad esempio il ciclo sonno-veglia, quello della temperatura corporea, quello dell'ormone della crescita, etc. Tutti questi cicli generalmente sono caratterizzati da un "ritmo", ovvero si presentano secondo un succedersi regolare nel tempo e sono quindi prevedibili e predicibili; ogni ritmo è caratterizzato da diversi parametri (Figura 1.1) quali acrofase o *zenit* (il picco positivo, ovvero il valore massimo di un ritmo), batifase o *nadir* (il picco negativo, ovvero il valore minimo di un ritmo), mesofase o *mesor* (la media statistica di un ciclo), ampiezza (ovvero la deviazione massima rispetto al valore medio) e frequenza (il numero di cicli in una determinata unità di tempo; Halberg et al., 1976).

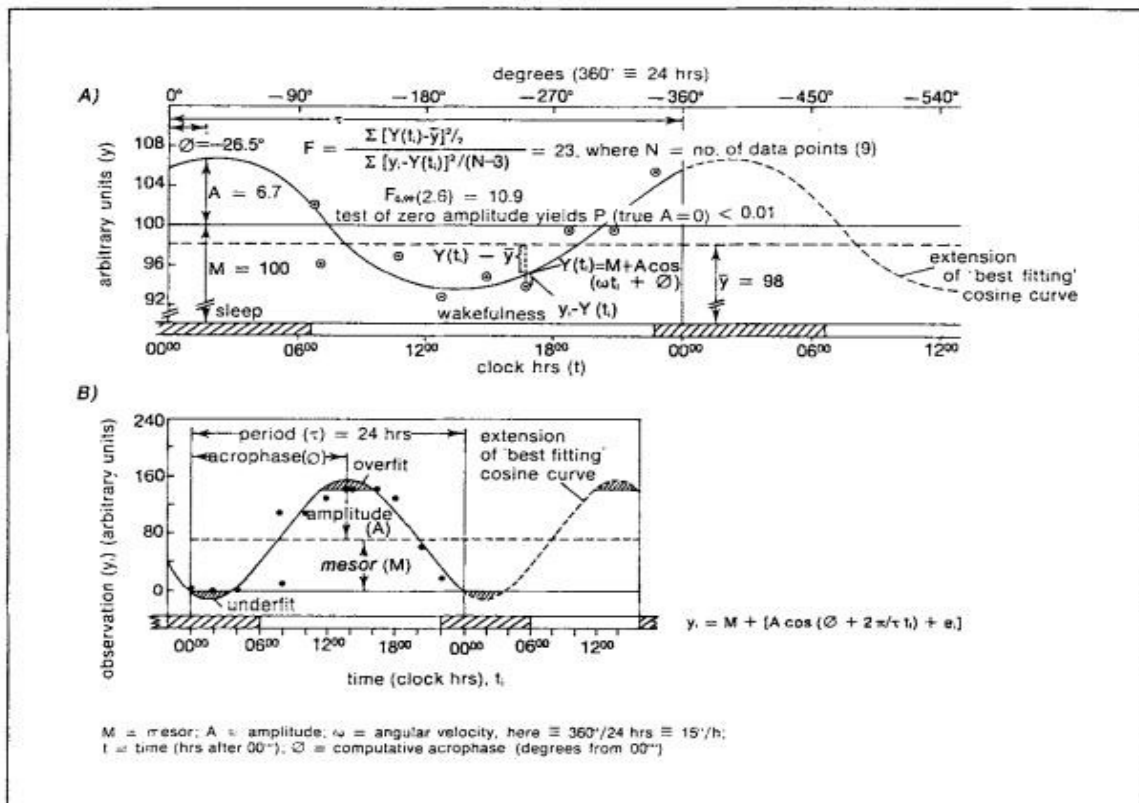


Figura 1.1: Principali caratteristiche dei ritmi. Tratto da Halberg et al., 1976

A seconda della loro durata i ritmi vengono generalmente suddivisi in 3 categorie: ritmi ultradiani (con durata inferiore alle 20h; un esempio è rappresentato dall'alternanza tra le varie fasi del sonno NREM-REM ritmo che si aggira intorno ai 90-120 minuti), ritmi circadiani (con durata di 24 ± 4 h; questa durata caratterizza ad esempio il ritmo sonno-veglia, come vedremo) e ritmi infradiani (dalla durata maggiore alle 28h, ad esempio quella che caratterizza il ciclo mestruale; Halberg et al., 1972). Tra tutti, quelli di gran lunga più studiati e di conseguenza più conosciuti e famosi sono quelli circadiani (dal latino *circa* che significa: all'incirca e *dies* che significa: giorno, ovvero della durata di circa un giorno).

Tutte le specie mettono in atto dei comportamenti ritmici quali ad esempio dormire, mangiare, andare in calore/deporre le uova e questi comportamenti variano per facilitare funzioni biologiche legate alla nostra sopravvivenza (Patke et al., 2020). Questi cicli non riflettono semplicemente una risposta passiva degli organismi viventi alle modificazioni ambientali – come sappiamo da tempo (de Mairan, 1729) -, ma piuttosto una complessa interazione tra ritmi endogeni e ambiente esterno: sostanzialmente questi ritmi sono generati internamente da cosiddetti “orologi biologici”, e poi sincronizzati alle 24h del mondo esterno (Foster e Kreitzman, 2004). Va precisato che quando si parla di ritmi endogeni genericamente si fa riferimento a dei ritmi circadiani (ovvero della durata di circa 1 giorno) ed in particolare al principale ritmo basato sull'alternanza luce-buio.

Un ritmo biologico per essere considerato circadiano deve soddisfare alcune proprietà (Chokroverty, 2017):

- il ritmo dev'essere endogeno ovvero deve mantenere una periodicità che si approssima alle 24h anche sotto condizioni costanti, senza dipendere per forza da stimoli esterni;
- il ritmo deve essere sincronizzato o trascinato da *cues* esterni e interni chiamati *zeitgebers* (ZT, termine di origine tedesca che significa: “che dà il tempo”), tra i quali il più influente è rappresentato dal ciclo luce/buio;
- il ritmo deve essere temperatura-compensato, il che significa che un dato ritmo rimane costante quando la temperatura cresce o diminuisce entro un range fisiologico.

Il ritmo circadiano più evidente e conosciuto è quello della veglia e del sonno: anche in assenza di un regolare ciclo giorno-notte, quindi di informazioni esterne, gli uomini e gli animali alternano continuamente fasi di attività-veglia a fasi di riposo-sonno nelle 24h giornaliere (Chokroverty, 2017). Anche molti processi fisiologici e biochimici del corpo aumentano e diminuiscono con il ritmo giornaliero: tra questi è ben noto il ciclo periodico della temperatura corporea, che oscilla durante il giorno raggiungendo il suo picco massimo nel tardo pomeriggio e quello minimo nel bel mezzo della notte; fluttuazioni di questo tipo sono state riscontrate anche nel

flusso sanguigno, nella produzione di urine, nei livelli ormonali, nella crescita dei capelli e in diversi ritmi metabolici (Bear et al., 2016).

L'organizzazione precisa dei ritmi circadiani è specie-specifica (ad esempio l'uomo è un animale diurno attivo con la luce e a riposo con il buio, il topo invece è un animale notturno attivo con il buio e a riposo con la luce; Bear et al, 2016) e presentano una grande variabilità entro la stessa specie. Un esempio di variabilità nei ritmi circadiani entro la specie umana è rappresentato dal cosiddetto cronotipo (o “*morningness-eveningness*”) che caratterizza ciascuno di noi: anche se gli umani sono animali diurni, essi manifestano preferenze individuali nel periodo in cui preferiscono dormire e nel momento in cui si sentono più performanti durante la giornata (Montaruli et al., 2021). Ad oggi sono stati identificati 3 differenti cronotipi: i *Morning-type (M-type)*, quegli individui che generalmente si alzano e vanno a letto presto e hanno le migliori performance nella prima parte del giorno (Taillard et al., 2004); gli *Evening-type (E-type)*, individui che vanno a letto e si svegliano tardi e hanno il loro picco di performance nella fase serale (Vitale et al., 2013); infine troviamo i *Neither-type (N-type)*, la categoria più diffusa che rappresenta circa il 60% della popolazione, in cui rientrano quei soggetti che presentano delle caratteristiche intermedie senza una preferenza circadiana pronunciata (Montaruli et al., 2021). Sono stati sviluppati dei questionari di autovalutazione *ad hoc*, primo fra tutti il MEQ (*Morningness-Eveningness Questionnaire*; Horne & Ostberg, 1976), per valutare queste differenze. Sembra che il cronotipo sia influenzato da diversi fattori individuali quali ad esempio età (viene generalmente riscontrato un ritardo nei ritmi a partire dall'adolescenza; al contrario, una progressione verso un cronotipo *morning* in tarda età adulta/vecchiaia; Kim et al., 2010) e genere (tra il sesso maschile prevale nettamente l'*E-type*, mentre nel mondo femminile c'è già maggiore predisposizione per il *M-type*; Adan & Natale, 2002) e da alcuni fattori ambientali quale ad esempio il fotoperiodo alla nascita, ovvero la durata di esposizione alla luce di un organismo nel momento in cui viene al mondo: individui nati in un fotoperiodo “*short*”- quello “invernale”- è più probabile che sviluppino un cronotipo *M-type* rispetto a quelli nati in un fotoperiodo “*long*”- quello estivo – tra i quali invece abbiamo una maggior predisposizione verso un cronotipo *E-type* (Mongrain et al., 2006). Recenti studi hanno mostrato un'associazione tra cronotipo ed alterazioni del sonno: ad esempio i *M-type* hanno maggiori difficoltà a mantenere il sonno, gli *E-type* invece manifestano maggiori difficoltà ad addormentarsi (Vitale et al., 2015); inoltre è stata rilevata una maggior prevalenza di incubi e sintomi di insonnia tra gli *E-type* (Merikanto et al., 2012). Nel complesso dunque il cronotipo E sembra essere quello più a rischio (Monteruli et al., 2021).

1.1.1 Oscillatori esogeni: gli Zeitgebers

Quando si parla di “zeitgebers” (termine di origine tedesca che significa: “che scandiscono il tempo”) si fa riferimento a dei segnali esogeni di origine ambientale o sociale che forniscono degli indizi temporali dell’ambiente, fungendo in tal modo da sincronizzatori dei ritmi (Bear, 2016). Il più importante *zeitgeber* nei mammiferi adulti è rappresentato dall’alternanza luce/buio, tanto da essere considerato lo *zeitgeber* primario; altri esempi possono essere l’alternanza delle stagioni, le variazioni di temperatura e di umidità dell’ambiente, i cicli di rumore-quiete, gli orari dell’alimentazione, il contatto sociale, gli orari lavorativi/scolastici e le abitudini culturali (Bear, 2016). Sembra che essi esercitino la loro azione già in fase prenatale, all’interno dell’utero: i livelli ormonali della madre potrebbero infatti costituire il primo *zeitgeber* per alcuni mammiferi (Bear, 2016).

Va precisato che essi non creano direttamente i ritmi che contraddistinguono le nostre vite: un isolamento sperimentale da tutti i segnali che possono fungere da *zeitgebers* ha chiaramente dimostrato la presenza di ritmi negli umani indipendentemente ed autonomamente da stimoli ambientali (Aschoff, 1965; Miller et al., 1996), suggerendo l’esistenza di un orologio biologico interno nel corpo umano (Miller et al., 1996) come vedremo. Questi segnali esogeni piuttosto modulano/trascinano (si parla di “*entrainment*”) questi ritmi: ad esempio il ritmo sonno-veglia e quello della temperatura corporea sono sincronizzati sulle 24 ore del ciclo luce-buio (Moore et al., 1982); in assenza di questo e di qualsiasi altro riferimento esogeno invece le funzioni ritmiche

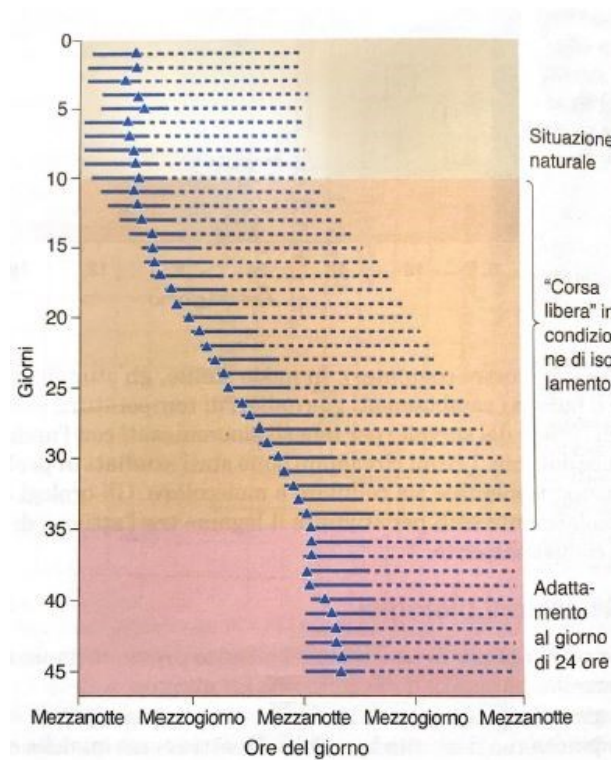


Figura 1.2: Ritmo sonno-veglia e "free running". Tratto da Dement, 1976.

fisiologiche (come il ritmo sonno-veglia) vengono mantenute ma la loro durata viene modificata, “autoimpostandosi” su un ritmo proprio definito “*free running*” (espressione inglese che significa: “a corsa libera”; Bear et al., 2016). Nel caso del ritmo sonno-veglia ad esempio in condizione di totale isolamento ambientale abbiamo un allungamento a 24,5 – 25,5 ore nel giro di pochi giorni, che si protrae fino 30-36 ore (dove rimangono svegli per circa 20 ore consecutive, quindi dormono per circa 12 ore) dopo alcune settimane (Bear, 2016) (Figura 1.2).

In condizione di alterazione del normale pattern di *zeitgebers* si può assistere anche ad un altro fenomeno, quello della dissociazione interna: si tratta di uno sfasamento tra ritmi biologici in cui i ritmi si desincronizzano (Bear, 2016); tale dissociazione è facilmente osservabile quando viaggiamo attraversando diversi fusi orari e forziamo così il nostro corpo a improvvisi cambiamenti di ciclo sonno-veglia, famosa condizione nota come “*jet-leg*” (Bear, 2016).

In generale in condizioni normali questi oscillatori esogeni rappresentano una forma di vantaggio, che consente al *clock* circadiano di ottimizzare il comportamento ed i processi cellulari e fisiologici; un’erronea esposizione agli *zeitgebers*, piuttosto comune nella nostra società contemporanea, può invece alterare l’omeostasi circadiana e avere effetti dannosi sulla salute umana (Foster, 2020).

1.1.2 Oscillatori endogeni

Le oscillazioni intrinseche con cui la maggior parte degli organismi anticipa i cambiamenti giornalieri nel proprio ambiente sono guidate da un sistema endogeno chiamato “*clock* circadiano”: si tratta di un sistema di mantenimento del tempo intrinseco ed autonomo, capace di mantenere un’attività sotto condizioni ambientali costanti con una periodicità di circa 24 ore (Sehgal, 2017). Questo sistema comprende una moltitudine di strutture oscillatorie chiamate “orologi” (*clocks*) o “oscillatori endogeni” che si trovano in tutto il corpo e che sono in grado di generare dei ritmi circadiani attraverso un’organizzazione gerarchica, costituita da un insieme di *clocks* centrali e periferici che interagiscono continuamente (Bell-Pedersen et al. 2005). In particolare il cuore di questo sistema circadiano è rappresentato dal cosiddetto “*master clock*”: sia nei vertebrati che negli invertebrati è stata rilevata l’esistenza di un insieme di neuroni e cellule gliali – identificato come pacemaker “centrale”, o “*master*” appunto – che sono necessari da un lato per generare ritmi endogeni e sincronizzarli rispetto agli *zeitgebers* esterni (primo fra tutti l’alternanza luce-buio), dall’altro per coordinare un insieme di pacemaker periferici presenti in altre aree cerebrali e nei tessuti/organi di tutte le cellule del corpo (Patke et al., 2020). Il grado in cui il pacemaker centrale è indispensabile per la ritmicità circadiana di differenti cellule/tessuti, funzioni fisiologiche e comportamenti varia tra le specie e a seconda dei tessuti (Patke et al., 2020).

1.1.2.1 Un pacemaker centrale: il NSC

Nei mammiferi i ritmi circadiani sono guidati da un orologio centrale o “*master*” collocato bilateralmente presso una regione ben definita dell’ipotalamo periventricolare, il nucleo soprachiasmatico (NSC); si tratta di due piccoli agglomerati neuronali (occupano circa 0.25 mm³ ciascuno) collocati su entrambi i lati della linea mediana e confinanti con il terzo ventricolo (Bear et al., 2016). Risale al 1972 la prima dimostrazione del ruolo chiave del NSC per la produzione dei ritmi circadiani: una lesione bilaterale di questa struttura portava infatti ad una perdita dei ritmi comportamentali dell’attività fisica, del sonno e della veglia, dell’assunzione di acqua e di cibo (Stephan e Zucker, 1972) e di ritmi fisiologici come quello di secrezione del cortisolo (Moore e Eichler, 1972). Circa 20 anni dopo uno studio confermò il ruolo cruciale del NSC evidenziando come un trapianto a livello ipotalamico di un NSC embrionale (proveniente dalla regione soprachiasmatica di un criceto geneticamente modificato, caratterizzato da un periodo circadiano accorciato a circa 20h) fosse in grado di ripristinare dei ritmi comportamentali in criceti portatori di lesioni al NSC (Ralph et al., 1990), la cui ritmicità di 24h era venuta meno; inoltre i ritmi circadiani ripristinati presentavano il ritmo del NSC trapiantato, mettendo in luce che una componente essenziale del *clock* – il suo periodo – era stata trapiantata con il NSC. In tal modo Ralph e collaboratori dimostrarono che il NSC è la struttura primaria nella generazione della ritmicità interna circadiana. Oggi sappiamo che i circa 50000 neuroni contenuti in ciascun NSC umano possono essere considerati degli oscillatori circadiani cellulari: quando attivati essi danno vita a una serie di trascrizioni geniche – come vedremo meglio -, attraverso le quali “generano” oscillazioni circadiane ad un livello molecolare subcellulare che emergono da una complessa interazione tra geni cosiddetti *clock* e i corrispondenti prodotti proteici (Foster, 2020).

Il NSC non solo genera questa ritmicità circadiana ma funge anche da stazione di *relay* tra *zeitgebers* e ritmi endogeni (Bear et al., 2016). Negli animali, uomo incluso, il periodo endogeno della maggior parte dei ritmi circadiani è di circa, ma non esattamente, 24h. Come abbiamo visto, per essere in fase con il mondo esterno gli oscillatori del sistema circadiano si sincronizzano continuamente rispetto a cambiamenti regolari e prevedibili dell’ambiente (i cosiddetti *zeitgebers*), primo fra tutti le 24h di alternanza luce-buio: questo meccanismo prende il nome di “sincronizzazione” o “trascinamento” e il NSC dell’ipotalamo rappresenta la principale struttura implicata in questo fenomeno, fungendo da sincronizzatore tra l’ambiente esterno e le funzioni interne del corpo attraverso un meccanismo fotosensibile che regola l’orologio del cervello (Bear et al., 2016). I fattori esterni che influenzano il sistema circadiano si suddividono in 2 principali categorie: fattori ottici (24h di alternanza luce-buio) e fattori non-ottici (come variazioni nella temperatura ambientale, iperattività o attività sostenuta, disponibilità di cibo, melatonina, etc.; Chokroverty,

2017). Soffermandoci sullo *zeitgeber* a maggiore impatto – quello ottico – è proprio presso il NSC che viene elaborata la presenza di luce (e la sua assenza). Essa viene captata a livello dell’occhio, da parte di una terza classe di fotorecettori retinici (oltre a quelle ben più conosciute, coni e bastoncelli)

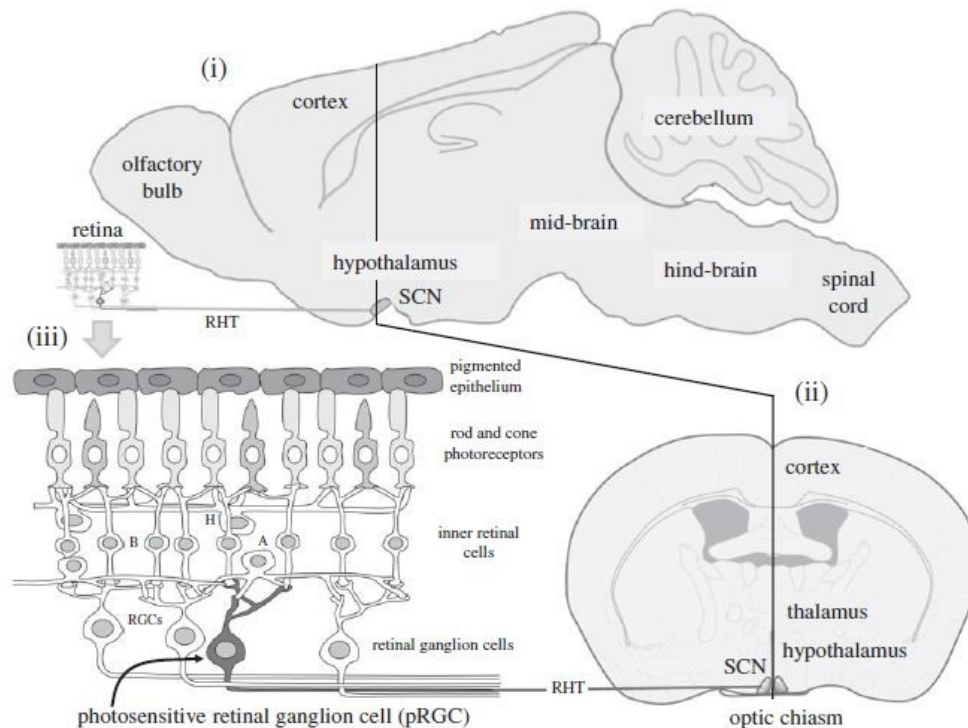


Figura 1.3: Nucleo soprachiasmatico e retina. Tratto da Foster, 2020.

che prendono il nome di recettori gangliari fotosensibili non visivi (o *pRGC*, dall’inglese *photosensitive retinal ganglion cells*; Berson et al., 2002). Essi si trovano sulla retina e si contraddistinguono in quanto contengono un fotopigmento chiamato melanopsina o OPN4, non presente in coni e bastoncelli, che li rende sensibili ad un particolare range di frequenze di luce nello spettro del blu, tra i 460 e i 484nm. Tali recettori trasducono il segnale luminoso tramite sinapsi glutammatergiche e inviano – mediante il tratto retino-ipotalamico – assoni al NSC (nucleo soprachiasmatico dell’ipotalamo), al VLPO (nucleo preottico ventrolaterale dell’ipotalamo) e alla SPZ (area subparaventricolare; Foster, 2020) (Figura 1.3).

Il NSC può essere suddiviso approssimativamente in 2 regioni, presenti nella maggior parte dei mammiferi: la regione “*core*” - corrispondente alla parte ventrolaterale del NSC (vINSC) - e quella “*shell*” - corrispondente alla parte dorsomediale (dmNSC). I circa 20000 neuroni della parte “*core*” ricevono principalmente informazioni ottiche dal tratto retino-ipotalamico (RHT), andando a codificare la presenza/assenza di luce captata da cellule gangliari fotosensibili presenti a livello retinico; a loro volta questi neuroni “*core*” proiettano abbondantemente alla parte “*shell*”, formata da neuroni che si pensa abbiano invece un’attività costante autosostenuta nelle 24h (Moore et al., 2002). I neuroni “*core*” sembrano essere essenziali nel mantenimento di un accoppiamento interno e nella

produzione di un segnale coerente in uscita dal NSC: sono state rilevate connessioni GABAergiche tra le 2 sezioni del SNC tramite le quali la parte “core” potrebbe esercitare un’azione inibitoria sull’attività del dmNSC (parte “shell”) durante le fasi di buio (Welsh et al., 2010).

Gli assoni efferenti dal NSC proiettano direttamente a circa 35 regioni cerebrali, per lo più collocate nell’ipotalamo. Per quanto riguarda le connessioni intra-ipotalamiche il NSC innerva tutte le altre componenti dell’ipotalamo ed in particolare quelle regioni che regolano il rilascio di ormoni, molti dei quali si contraddistinguono dunque per un andamento circadiano (Foster, 2020): la connessione principale è quella diretta alle aree dell’ipotalamo periventricolare, andando ad influenzare i tempi di secrezione degli ormoni quali ad esempio cortisolo e ormone della crescita (GH). Altri output molto importanti sono quelli diretti alla zona subparaventricolare (SPZ) e al nucleo dorsomediale dell’ipotalamo (DMH), che proiettando ad altre strutture cerebrali contribuiscono al controllo della ritmicità circadiana dei *clock* periferici e ai loro output: uno di questi circuiti connette il NSC all’area preottica ventrolaterale (VLPO) attraverso il SPZ dorsale ed è responsabile del controllo del ritmo circadiano sonno-veglia; un altro circuito collega il NSC all’area preottica media (MPO) attraverso il SPZ ventrale regolando il ritmo circadiano della temperatura corporea interna (CBT; Chokroverty, 2017).

Oltre all’ipotalamo il NSC si connette anche ad altre strutture cerebrali quali ad esempio talamo (in particolare al nucleo genicolato laterale) e ponte, tramite il quale modula direttamente l’attività del SNA ed indirettamente (per lo più tramite vie simpatiche) l’attività dell’epifisi, una struttura singola e molto piccola posta al centro del cervello che secerne melatonina (altro importante fattore endocrino circadiano, il cui rilascio viene bloccato in presenza di luce e stimolato in presenza di buio) e promuove il rilascio di ormoni sessuali da parte dell’ipofisi (Bear et al., 2016) (Figura 1.4).

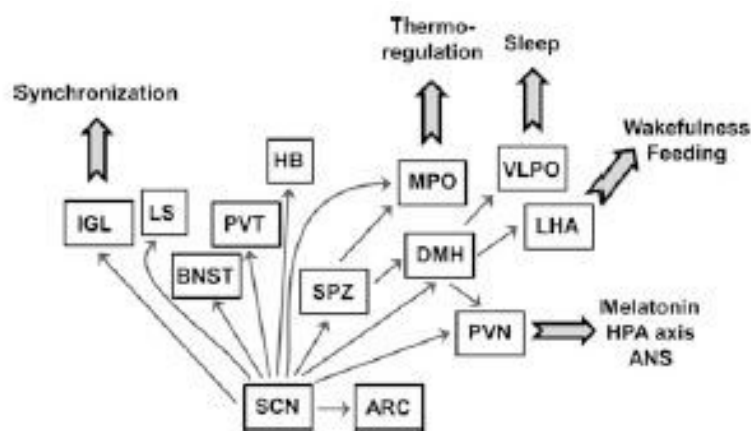


Figura 1.4: Principali proiezioni efferenti dal NSC (o SCN) alle altre aree cerebrali e relative funzioni fisiologiche regolate. Tratto da Chokroverty, 2017.

In aggiunta il NSC comunica anche al resto del corpo mandando informazioni a diverse strutture periferiche quali ad esempio fegato, reni, pancreas, vescica urinaria, cuore, corteccia surrenale, milza e tessuti adiposi bruni (Bartness et al., 2001). I percorsi di segnalazione usati dal NSC per trascinare questi clock periferici sembrano ricorrere all'uso di un numero limitato di segnali neuronali e ormonali (Foster, 2020) e sembra che proprio attraverso queste innervazioni il NSC abbia il potenziale di orchestrare la ritmicità circadiana degli oscillatori periferici, contribuendo in tal modo alla regolazione di funzioni metaboliche e fisiologiche nell'intero corpo (Chokroverty, 2017).

1.1.2.2 Oscillatori periferici

Anche se il NSC è il “*master clock*” nei mammiferi, esso appunto non è l'unico. Ci sono infatti miliardi di *clock* cellulari periferici che sono in grado di generare una ritmicità circadiana endogena usando meccanismi subcellulari analoghi a quelli dei neuroni del NSC, come vedremo (Balsalobre et al., 1998). Questi oscillatori periferici sono stati riscontrati a livello del fegato, reni, polmoni, muscoli, pancreas, tessuto adiposo e probabilmente sono distribuiti in ogni organo e tessuto del corpo (Bear et al., 2016). Ricerche hanno dimostrato che questi *clocks* periferici sono sì in grado di “ticchettare” autonomamente (ovvero di generare una ritmicità endogena) ma – a differenza delle cellule del NSC - lo farebbero a fasi differenti (quindi senza una sincronizzazione reciproca) in assenza di un'influenza da parte della struttura soprachiasmatica, così che il ritmo entro i vari tessuti e organi viene a mancare (Albrecht, 2012). Il NSC viene dunque concepito come un pacemaker necessario per

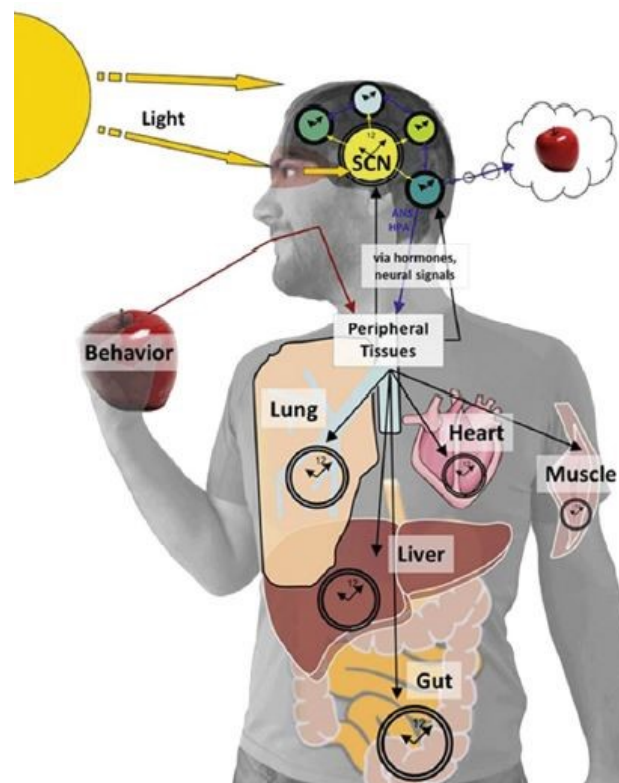


Figura 1.5: Oscillatori centrali e periferici. Tratto da Arble e Sandoval, 2013.

coordinare gli oscillatori periferici e di conseguenza indispensabile per garantire la ritmicità degli output fisiologici, metabolici e comportamentali (Foster, 2020). Questa comunicazione è resa possibile attraverso il SNA, il controllo della temperatura corporea interna, di alcuni comportamenti legati ad esempio ad alimentazione/attività fisica e la regolazione ritmica circadiana di alcuni ormoni come ACTH (ormone adenocorticotropo), melatonina (il cui ritmo regola alcuni aspetti del sistema immunitario, diverse funzioni stagionali e facilita il sonno negli umani), glucocorticoidi (GCs, tra cui troviamo il cortisolo), ADH (ormone antidiuretico o vasopressina) e TRH (ormone di rilascio della tireotropina; Chokroverty, 2017). Il NSC a sua volta riceve segnali di feedback dalla periferia che consente all'intero corpo di funzionare in sincronia con le varie richieste delle 24h del ciclo luce/buio (Albrecht, 2012). Il risultato è un complesso network circadiano che coordina una fisiologia ed un comportamento ritmico (Foster, 2020; Figura 1.5).

1.1.2.3 Meccanismi molecolari e genetici

La ritmicità circadiana è creata e controllata geneticamente da un insieme di geni definiti “*clock*” e non a caso molti studi hanno messo in luce come mutazioni in questi geni specifici possano alterare il comportamento ritmico negli animali - dagli insetti agli umani - e nelle piante, funghi e batteri (Young & Kay, 2001). Sostanzialmente alla base della generazione/regolazione dei ritmi circadiani troviamo una serie di sintesi geniche e proteiche che avvengono all'interno delle cellule del NSC (ma non solo, come vedremo): la generazione molecolare subcellulare di un'oscillazione circadiana emerge dalla complessa interazione tra questi geni “*clock*” ed i loro prodotti proteici (Patke et al., 2020); il lavoro del clock molecolare ruota intorno ad un principale circuito feedback di trascrizione/traslazione (TTFL) nel quale geni e corrispondenti prodotti proteici interagiscono e comunicano tramite meccanismi feedback per inibire le loro stesse trascrizioni, generando un ciclo periodico di produzione, accumulo e degradazione proteica che si compie in 24h e che forma quindi un oscillatore autonomo molecolare (Foster, 2020).

Le prime scoperte in questa direzione risalgono al 1971, quando venne scoperto da parte di Konopka e Benzer il primo gene *clock* chiamato *period* (“*per*”) nella *Drosophila*, coinvolto nel determinare la lunghezza del periodo circadiano: essi esposero delle *Drosophila* ad agenti chimici per mutarne il DNA, a seguito della quale alcuni moscerini iniziarono a mostrare periodi di 19h, altri di 29h, altri ritmi casuali; andando poi ad analizzare il DNA si scoprì che tutte avevano un'anomalia nel gene chiamato *period* (“*per*”), il quale codifica per la proteina PER (Konopka & Benzer, 1971). In seguito furono identificati altri geni nella *Drosophila* e successivamente anche nell'uomo e nel topo che, se mutati, determinano un'alterazione della lunghezza del periodo o una perdita della ritmicità circadiana.

Questo gene “*per*” appunto non lavora da solo ma fa parte di 2 principali *loop* di espressione genica che durano circa 24h e costituiscono quindi dei ritmi circadiani (Bear et al., 2016; Figura 1.6). Troviamo innanzitutto un *loop* a feedback negativo che coinvolge geni codificatori di proteine che andranno ad inibire loro stesse; questo ciclo dura circa 24h e può essere interrotto dalla luce. Questo circuito parte dal coinvolgimento dei geni *bmail1* e *clock*, promotori della sintesi delle proteine BMAIL e CLOCK; quando BMAIL e CLOCK si uniscono in un dimero (unione di 2 proteine) entrano nel nucleo, si legano al DNA dove interagiscono con i geni *per* e *cry* e ne attivano la trascrizione, che porta alla traduzione nelle proteine PER1, PER2, CRY1 e CRY2 nel citoplasma; quando PER e CRY si legano nel citoplasma, rientrano nel nucleo e inibiscono l’attività dei geni *bmail1* e *clock*, che smettono di attivare *per* e *cry*. Un aspetto centrale consiste nel fatto che la proteina CRY è presente durante il buio mentre si degrada con la luce solare: la presenza di luce quindi ritarda l’accoppiamento PER-CRY e la loro autosoppressione; quando PER e CRY sono degradate, *bmail1*

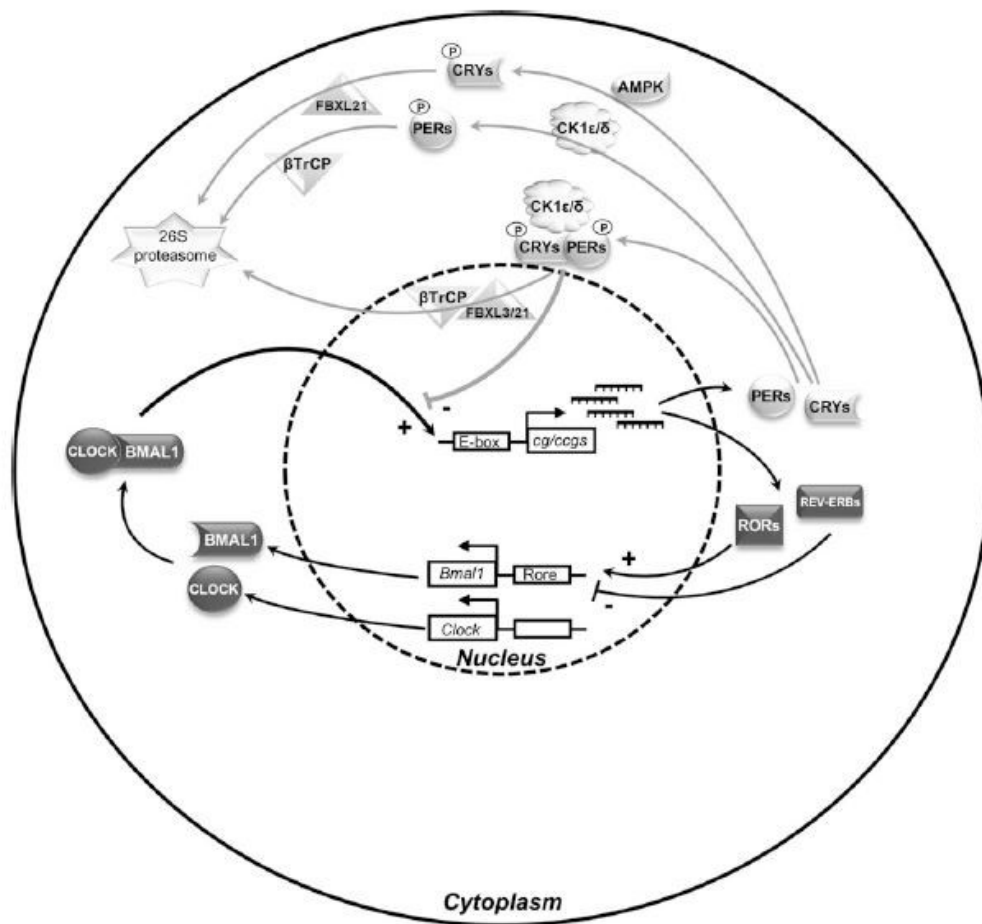


Figura 1.6: Modello molecolare dell'oscillatore endogeno nei mammiferi. Tratto da Chokroverty, 2017.

e *clock* – non più inibiti - tornano ad attivare *cry* e *per* e il ciclo dopo circa 24h può ricominciare (Duong et al., 2011)

Oltre a questo principale loop troviamo poi un secondo loop positivo che si autoalimenta, con il fine di avere sempre a disposizione le proteine BMAIL1 e CLOCK. In questo circuito queste proteine BMAIL1 e CLOCK si legano al DNA e attivano la trascrizione delle proteine REV-ERB β e REV-ERB α e RCR α ; tali proteine rientrano nel nucleo ed attivano i geni *bmail1* e *clock*, per sintetizzare ulteriori proteine BMAIL1 e CLOCK corrispondenti (Chokroverty, 2017).

Questi meccanismi contraddistinguono innanzitutto tutte le cellule del NSC, le quali sono sincronizzate tra loro mediante comunicazioni sinaptiche ma anche altri segnali chimici, interazioni elettriche dirette e la partecipazione di cellule gliali (Patke et al., 2020); in questo modo il NSC farà partire un unico e chiaro messaggio sul tempo, al fine di coordinare tutti gli oscillatori periferici presenti nel resto del cervello e dell'intero corpo (Bear et al., 2016).

Questo sistema clock però non riguarda solo i neuroni soprachiasmatici: la ricerca infatti ha dimostrato come quasi ogni cellula del corpo, comprese quelle di fegato, rene e polmoni, sia dotata di un *clock* circadiano caratterizzato dagli stessi tipi di trascrizione genica retroattiva che guidano gli orologi in questi tessuti periferici. Questi orologi circadiani dispersi nel corpo vengono poi controllati ed orchestrati dal NSC attraverso il controllo che tale struttura esercita sul sistema nervoso autonomo, sulla temperatura corporea basale, sugli ormoni surrenali come il cortisolo e sui circuiti neurali che controllano alimentazione, movimento e metabolismo (Bear et al., 2016)

1.2 Ritmo circadiano sonno-veglia

Il sonno è uno stato comportamentale che si alterna a quello della veglia in un ciclo di circa 24 ore: questa regolare alternanza di fasi di attività/veglia a fasi di riposo/sonno nell'arco di una giornata costituisce probabilmente il più evidente ed ovvio ritmo circadiano che scandisce il nostro comportamento (Foster, 2020). Questo pattern si presenta praticamente in tutte le specie, declinandosi poi in schemi sonno-veglia e periodi di sonno molto variabili da una specie all'altra: mentre alcune specie adottano un comportamento diurno o notturno (ovvero sono marcatamente più attive di giorno o di notte, rispettivamente), altre si mobilitano essenzialmente intorno ai periodi dell'alba e del tramonto, manifestando quindi un pattern bimodale (Cuesta et al., 2009); inoltre alcune specie dormono per più di 20h al giorno (ad esempio il gatto), mentre per altre è sufficiente un periodo di sonno di sole 3h (ad esempio il cavallo; Tobler, 2011). Gli individui della specie umana mediamente dormono nella fase notturna per un periodo che si aggira intorno alle 8 ore e questo rappresenta uno dei più evidenti comportamenti sotto regolazione circadiana; è interessante notare come il ciclo sonno-veglia a sua volta possa indirettamente regolare il sistema circadiano, ponendo le condizioni per una ciclica esposizione alla luce e al buio (Chokroverty, 2017).

Il sonno da diverso tempo non è più considerato un comportamento passivo, di semplice riduzione dell'attività fisiologica e metabolica (Jouvet et al., 1989); piuttosto è ormai consolidata l'idea che sia un processo attivo e cruciale per un buon funzionamento dell'organismo e non a caso noi umani passiamo circa un terzo della nostra vita dormendo: si tratta di una condizione intrinseca della vita, essenziale per la nostra salute e sopravvivenza (Bear et al., 2017). Ognuno di noi avrà sperimentato almeno una volta quella sensazione di spossatezza e di malessere cognitivo, emozionale e fisico che si prova anche dopo una sola notte insonne; qualora la deprivazione inizi ad essere più prolungata sono stati riscontrati effetti ancor più devastati a livello fisico, cognitivo e comportamentale, arrivando a causare persino la morte in alcuni animali (Bear et al., 2016).

Il sonno può essere definito come uno stato comportamentale e fisiologico molto complesso e periodico, caratterizzato da una condizione di quiescenza motoria e di sospensione della coscienza rapidamente reversibile, con una ridotta interazione/reattività agli stimoli ambientali e modificazioni fisiologiche che coinvolgono l'intero organismo (McNamara, 2019); inoltre è regolato omeostaticamente, ovvero la mancanza di sonno incrementa in noi il bisogno di dormire (McNamara, 2019).

1.2.1 Meccanismi di regolazione

Per moltissimi anni si è pensato che il ciclo sonno-veglia fosse regolato da processi di accumulo ed eliminazione nell'organismo di una qualche sostanza promotrice del sonno (Chokroverty, 2017); questa spiegazione venne rivalutata dopo una serie di evidenze contrastanti ed in particolare a partire dal 1982, anno in cui il ricercatore svizzero Alexander Borbély propose il modello di regolazione del "doppio processo" (Borbély, 1982), dove spiega come l'alternanza del ritmo sonno-veglia dipenda piuttosto dalla continua interazione tra due meccanismi, uno di tipo

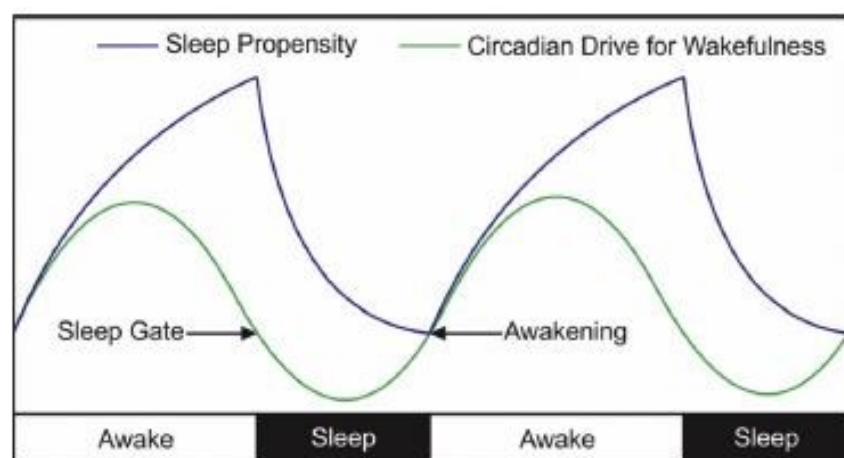


Figura 1.7: Illustrazione schematica del modello del "doppio processo". Tratto da Grandner, 2019.

omeostatico (chiamato processo S) e uno di tipo circadiano (processo C). Sostanzialmente solo quando ci troviamo in corrispondenza di alti livelli del processo S e bassi livelli del processo C si aprono i cosiddetti “cancelli del sonno” e ci troviamo nelle condizioni ottimali per addormentarci (Chokroverty, 2017; Figura 1.7).

Il processo S (o processo omeostatico) dipende dai periodi di sonno precedente e rappresenta la propensione all’addormentamento: esso aumenta progressivamente durante la veglia/deprivazione del sonno fino a raggiungere dei livelli critici che incrementano il bisogno di dormire, per poi diminuire mentre stiamo dormendo (McNamara, 2019). A livello fisiologico questo processo sembra essere associato all’accumulo di diverse sostanze considerate fattori di induzione del sonno, prima fra tutte l’adenosina (segnale chimico che deriva da una doppia riduzione di ATP, quindi legata al consumo di energia): i suoi livelli aumentano progressivamente durante i periodi di veglia/deprivazione di sonno e diminuiscono gradualmente fino a dissiparsi durante il sonno, in una quantità che dipende dalla sua intensità (McNamara, 2019); è interessante notare come questi cambiamenti avvengano proprio nelle regioni associate allo stato del sonno, in particolare corteccia, ipotalamo e tronco (Bear et al., 2016). L’adenosina favorisce il sonno attraverso un duplice meccanismo: da un lato esercita un effetto inibitorio sulle aree promotrici della veglia raggruppate nel Sistema Reticolare Attivante (RAS), mediante un’azione sui sistemi modulatori diffusi di tipo colinergico, noradrenergico e serotonergico (Basheer et al., 2004); dall’altro induce un incremento di attività nelle aree promotrici del sonno, in particolare il VLPO (Kumar et al., 2013). Inibendo le prime (aree *awake-promoting*) e disinibendo le seconde (aree *sleep-promoting*) fa sì che il cervello cada più facilmente in un’attività sincrona a onde lente, tipica del sonno (Bear et al., 2016). Altri importanti promotori del sonno sono il monossido di azoto (NO; i cui livelli sono più elevati durante la veglia/deprivazione del sonno e numerosi studi hanno dimostrato che il NO inneschi il rilascio di adenosina) e diverse sostanze legate al sistema immunitario, come il peptide muramile e alcuni tipi di citochine quale ad esempio l’interleuchina-1 (Bear et al., 2016).

Il processo C (o processo circadiano) invece si basa sull’ora del giorno ed è indipendente dagli episodi di sonno precedenti (McNamara, 2019): è elevato in alcuni momenti del giorno (e promuove la veglia) e ridotto in altri (in cui siamo poco attivi). Esso è controllato e gestito dal nucleo soprachiasmatico (NSC), il nostro orologio biologico endogeno: come abbiamo visto il NSC è considerato il “*pacemaker* dell’uomo” per la sua proprietà di produrre ritmi circadiani - tra cui quello sonno-veglia appunto - grazie al ritmo endogeno delle sue cellule che si aggira intorno alle 24h (Bear et al., 2016). Questo nucleo elabora la luce (e la sua assenza) grazie ai recettori gangliari fotosensibili non visivi (pRGC) collocati a livello della retina, dai quali riceve informazioni tramite il tratto retino-

ipotalamico (*retinohypothalamic tract*, RHT) che gli consentono di sincronizzare il pacemaker con i cicli luce-buio; quest'informazione retinica raggiunge la componente ventrolaterale del NSC, la quale poi comunica con la parte dorsomediale tramite connessioni inibitorie GABAergiche (inibendola durante le fasi di buio). Relativamente alla gestione e al coordinamento del ritmo sonno-veglia, il NSC proietta sia a strutture che promuovono il sonno (come il VLPO) sia a quelle promotrici di uno stato di allerta/vigilanza (Rosenwasser, 2009). Il NCS inoltre modula l'attività dell'epifisi (o ghiandola pineale), che secreta melatonina, un'altra sostanza che favorisce l'inizio e il mantenimento del sonno informando gli organi bersaglio che è buio: il suo rilascio infatti viene promosso in presenza di buio ed inibito in presenza di luce (Bear et al., 2016); in particolare inizia ad aumentare intorno alle 10 p.m. e raggiunge il picco positivo (*zenit*) intorno alle 3 a.m., per poi raggiungere il livello minimo (*nadir*) intorno alle 8 a.m. (McNamara, 2019).

1.2.2 Fisiologia e architettura del sonno

Nell'arco di una giornata normalmente ciascuno di noi mette in atto due tipi di comportamento rilevanti e ben distinti: il sonno e la veglia. All'interno di un episodio di sonno si possono distinguere poi due stati funzionali ben distinti: il sonno *Non-Rapid Eye Movement (NREM)* e il sonno *Rapid Eye Movement (REM)*; il sonno NREM si articola a sua volta in tre diversi sottostadi in cui si ha un incremento della profondità del sonno: le fasi N1, N2 e N3 (Iber et al., 2007). L'architettura del sonno si compone dunque di 4 differenti stadi (oltre la veglia), ciascuno dei quali è caratterizzato da peculiari caratteristiche fisiologiche (Figura 1.8).

Attraverso la polisonnografia (PSG) – tecnica di registrazione considerata il *gold standard* per l'analisi del sonno - è possibile registrare diversi parametri fisiologici che variano in funzione del sonno e permettono quindi di distinguere i diversi stadi che lo compongono (McNamara, 2019; Figura 1.8). Tra questi indici troviamo innanzitutto l'attività elettroencefalografica (EEG), la quale viene registrata a livello dello scalpo e riflette l'attività elettrica generalizzata della corteccia cerebrale sottostante; questo segnale EEG può essere scomposto in cinque bande di frequenza principali, che si contraddistinguono per specifiche caratteristiche di frequenza ed ampiezza e sono spesso correlate

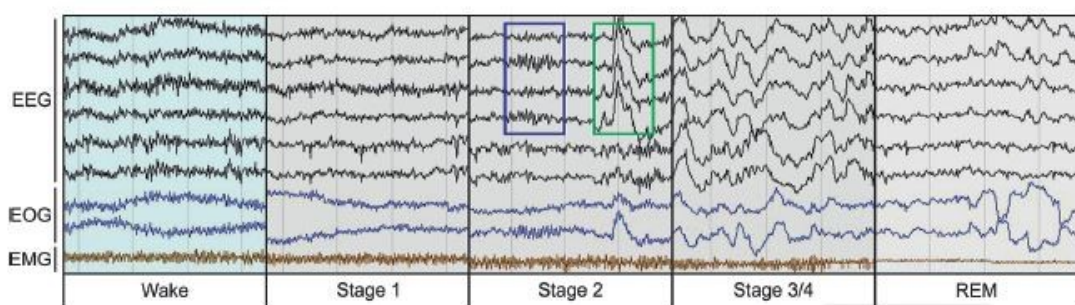


Figura 1.8: Architettura del sonno ed esempio di PSG con presenza di fusi del sonno (riquadro blu) e complessi K (riquadro verde). Tratto da Grandner, 2019.

a particolari stati comportamentali (livelli di attivazione, sonno o veglia; Figura 1.9) e patologici (come crisi epilettiche o coma; Bear et al., 2016). I ritmi delta sono caratterizzati da una frequenza compresa tra i 0.5 e i 4 Hz ed un'ampiezza tra i 100 e 200 μ V: si tratta quindi di ritmi lenti e molto ampi, caratteristici degli stati di sonno profondo (N3) e di incoscienza (Bear et al., 2016). La banda theta presenta una frequenza tra i 4 e gli 8 Hz ed un'ampiezza tra i 50 e i 200 μ V: rimane un'oscillazione piuttosto lenta ed ampia, rilevabile sia nelle fasi di sonno sia in quelle di veglia (Bear et al., 2016). La banda alpha, tipicamente associata alla veglia rilassata, si contraddistingue per una frequenza compresa tra gli 8 e i 12 Hz ed un'ampiezza tra i 50 e i 100 μ V (Bear et al., 2016). I ritmi beta hanno una frequenza di circa 12-30 Hz ed un'ampiezza compresa tra i 2 e i 20 μ V: si tratta di onde molto più veloci e meno ampie, associate a condizioni di veglia attiva. Ritmi ancor più rapidi sono quelli gamma, caratterizzati da una frequenza compresa tra i 30 e gli 80 Hz ed un'ampiezza di 2-20 μ V, i quali sono indicativi di una corteccia in stato di attivazione e di allerta (Bear et al. 2016) e sembrano correlati a stati di attenzione, percezione e memoria (Chokroverty, 2017). Oltre all'attività EEG altri indici utilizzati in combinazione nell'analisi PSG sono quello elettrooculografico (EOG), che riflette l'attività oculomotoria, e quello elettromiografico (EMG), che misura invece il livello di tensione muscolare (Hobson et al., 2000; Figura 1.8).

Gli stadi sono organizzati in cicli di circa 80-120 minuti in cui periodicamente dalla veglia si passa al NREM (passando attraverso i tre sottostadi) e quindi al REM secondo un preciso schema, per poi riprendere con il ciclo successivo e così via; ogni notte passiamo in media attraverso 5/6 cicli, nei quali la sequenza è sempre la stessa ma cambia la durata e le caratteristiche delle singole fasi in ogni ciclo (Bear et al., 2016). Ad esempio il sonno profondo (N3) tende a prevalere nella prima parte della notte (primi 2/3 cicli); al contrario la durata del sonno REM aumenta con l'avanzare dei cicli, con l'ultimo episodio che arriva talvolta alla durata di 1 ora (Chokroverty, 2017).

La veglia (*Wakefulness, W*) è una condizione caratterizzata da un tracciato EEG a basso voltaggio e frequenze miste, con prevalenza di componenti alpha e beta in diverse proporzioni; sono riscontrabili frequenti ammiccamenti (*blinks*) e movimenti oculari rapidi (saccadi) ed un tracciato EMG di ampiezza variabile, che rispecchia un tono muscolare comunque complessivamente più elevato rispetto agli stadi del sonno (Chokroverty, 2017)

Uno stadio intermedio tra la veglia e il sonno è rappresentato dalla cosiddetta veglia rilassata, uno stato comportamentale di rilassamento che si instaura quando chiudiamo gli occhi: a livello EEG esso si contraddistingue per la comparsa di treni di onde alpha a livello occipitale - fenomeno associato ad un rallentamento dell'attività cognitiva -, accompagnato da un tono muscolare leggermente incrementato rispetto al sonno (Chokroverty, 2017).

Il sonno NREM rappresenta la componente preponderante del sonno, occupando circa il 75-80% della notte in un adulto umano (Chokroverty, 2017). Sembra essere uno stato progettato apposta per il riposo: la tensione muscolare e il movimento sono ridotti al minimo, così come la temperatura e il consumo di energia (Bear et al., 2016); c'è una prevalenza della divisione parasimpatica del sistema nervoso autonomo, la quale causa un rallentamento della frequenza cardiaca, della respirazione e della funzione renale e un'accelerazione dei processi digestivi (Bear et al., 2016). Anche a livello cerebrale c'è un'attività ridotta al minimo, con ritmi EEG prevalentemente lenti e di grande ampiezza; in particolare abbiamo una progressione verso un sistema che rallenta e si sincronizza procedendo attraverso i diversi sottostadi del NREM (Bear et al., 2016). Durante questa

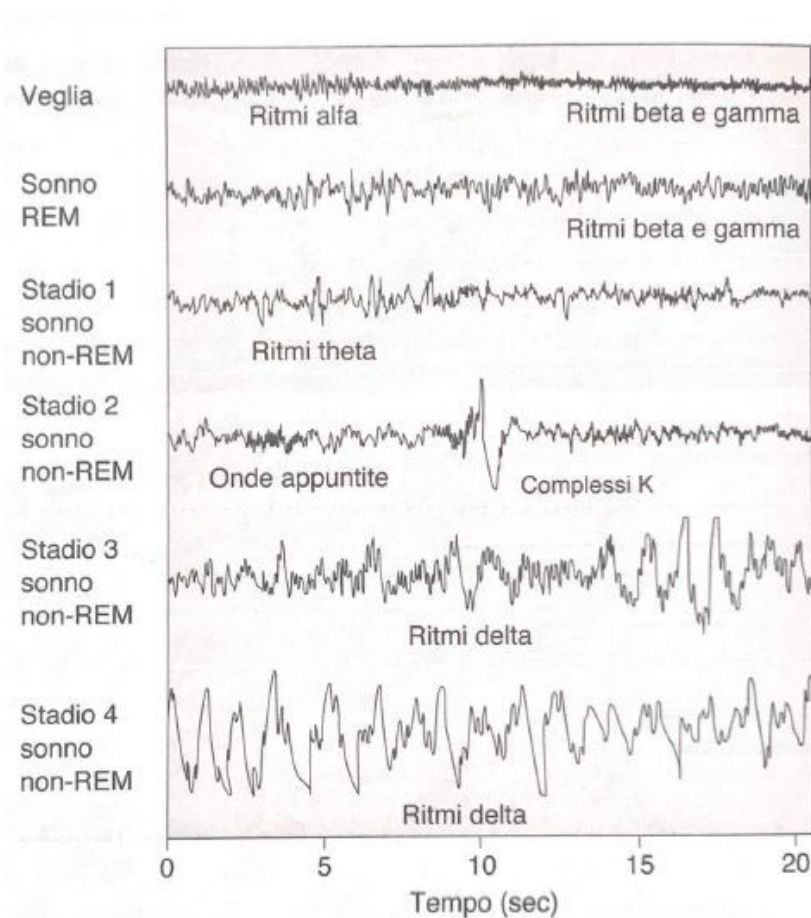


Figura 1.9: Ritmi EEG durante gli stadi del sonno. Tratto da Bear et al., 2016.

fase domina l'attività serotoninergica, mentre si riduce quella noradrenergica e soprattutto quella colinergica (McNamara, 2019). Le funzioni del NREM sono legate principalmente alla memoria e all'apprendimento, alla promozione di un'ottima risposta immunitaria, al recupero e accumulo di riserve energetiche, al ristoro delle funzioni dei lobi frontali e alla promozione della connettività neuronale (McNamara, 2019).

Lo stadio N1 è uno stato di transizione dalla veglia al sonno molto leggero che dura solo pochi minuti, per una durata complessiva che si aggira intorno al 2-5% del tempo trascorso dormendo (McNamara, 2019). In N1 assistiamo ad un iniziale rallentamento dell'attività EEG rispetto alla veglia, ad una riduzione di circa il 50% dell'attività alpha e ad un aumento dei ritmi theta (4-8 Hz) e beta (12-30 Hz); abbiamo movimenti oculari lenti, un tono muscolare che nel complesso diminuisce ma in cui possono comparire delle mioclonie ipniche, ovvero contrazioni muscolari fasiche, spesso accompagnate da allucinazioni ipnagogiche (Bear et al., 2016).

N2 è uno stadio leggermente più profondo che dura intorno ai 5-15 minuti nel primo ciclo e poi aumenta progressivamente nel corso della notte: si tratta dello stadio del sonno più esteso, che occupa circa il 45-55% di un'intera nottata. Qui si assiste ad un ulteriore rallentamento dell'attività EEG, insieme ad una scomparsa dei movimenti oculari (Bear et al., 2016). Questa fase si contraddistingue per la comparsa di due fenomeni molto particolari, i fusi del sonno e i complessi K (Figura 1.8). I fusi sono dei treni di onde "affusolate" a frequenza variabile (11-16 Hz) di bassa ampiezza generate dal sincronizzatore talamico (Bear et al., 2016) e sembrano essere molto importanti nella riorganizzazione delle informazioni durante il sonno. Essi sono distinti in fusi lenti (11-13.5 Hz, che di solito compaiono nelle regioni frontali) e veloci (13.5-17 Hz, che di solito compaiono in aree parietali; McNamara, 2019). I fusi del sonno spesso precedono i cosiddetti complessi K, onde appuntite bi-tri fasiche di grande ampiezza caratterizzate da un ampio picco negativo seguito da una deflessione positiva più lenta (McNamara, 2019). Essi vengono classificati in base alla loro origine: si parla di complessi K *spontanei* quando compaiono senza una ragione apparente, mentre vengono definiti *evocati* quando emergono in relazione ad una stimolazione esterna (Malhotra & Avidan, 2014).

Lo stadio N3 (in cui di recente sono confluiti gli stadi N3 ed N4, un tempo distinti) viene anche chiamato "sonno profondo" (*deep sleep*) o "sonno a onde lente" (*slow-wave sleep, SWS*) e rappresenta una fase dalla quale è piuttosto difficile svegliarsi, in cui sono ancora presenti fusi del sonno e complessi K ma prevalgono nettamente le onde delta caratterizzate da un ritmo lento (0.5-4 Hz) e molto ampio (McNamara, 2019); secondo la classificazione dell'*American Association of Sleep Medicine* (AASM) esse devono rappresentare almeno il 20% di un tracciato per poter classificare un'epoca come *SWS* (Iber et al., 2007). Anche le onde delta sembrano essere generate dalle cellule talamiche e la grande sincronizzazione che le caratterizza è dovuta alle interconnessioni neurali presenti nel talamo e tra il talamo e la corteccia; il talamo inoltre ha un ruolo fondamentale nel filtrare le informazioni sensoriali (Bear et al., 2016). In questa fase il tono muscolare diminuisce ulteriormente e il consumo metabolico raggiunge il suo livello minimo: sembra che proprio in N3 avvenga la rimozione di adenosina e di altre tossine, consentita grazie alla lenta attività delta

(McNamara, 2019). Una persona in media trascorre circa il 20-25% del sonno in questo stadio, tuttavia tale percentuale è destinata a diminuire notevolmente con il procedere degli anni (McNamara, 2019).

Dopo aver ripercorso velocemente i tre sottostadi, il sonno entra quindi in fase REM. I primi periodi REM sono molto brevi ma poi aumentano notevolmente nel corso della notte, arrivando ad occupare circa il 25% del tempo trascorso dormendo (Bear et al., 2016). Il sonno REM viene definito anche sonno “paradosso” o desincronizzato in quanto, pur essendo una fase del sonno, è caratterizzato da un’attività corticale analoga a quella riscontrabile in veglia: abbiamo infatti una frequenza EEG relativamente elevata, con una prevalenza delle onde theta (4-8 Hz), presenza di treni di onde alpha (8-12 Hz) e di una modesta attività beta (17-35 Hz); c’è invece totale assenza di complessi K e fusi del sonno (Bear et al., 2016). Questa attività simil-veglia si presenta in un corpo paralizzato a causa di una perdita pressoché totale del tono muscolare (si parla di atonia muscolare), che deriva da una paralizzazione dei motoneuroni spinali che risultano iperpolarizzati; assistiamo tuttavia a dei rapidi movimenti oculari (chiamati *REMs*, da cui lo stadio prende il nome; Bear et al., 2016). A livello fisiologico domina l’attività simpatica, che però risulta alterata: abbiamo un elevato consumo metabolico (addirittura superiore a quello in veglia), assenza di termoregolazione ipotalamica e aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, oltre che della pressione arteriosa (Bear et al., 2016); questi aspetti tendono a comparire in associazione con delle fasiche onde endogene ponto-genicolo-occipitali (PGO), onde negative di grandi dimensioni (McNamara, 2019). Come vedremo l’espressione del REM è regolata dai sistemi modulatori diffusi che agiscono a livello della zona dorsale del ponte: l’avvio del REM è associato alla rimozione dell’inibizione (normalmente presente al di fuori della fase REM) dei neuroni noradrenergici (del *locus coeruleus*) e serotoninergici (dei nuclei del Rafe) sulle cellule colinergiche presenti a livello del ponte, le quali diventano attive tanto quanto in veglia o persino in misura maggiore (McNamara, 2019); per questo motivo questa regione di neuroni colinergici è spesso definita “REM-on” e sembra che proprio l’azione dell’acetilcolina (ACh) durante il REM determini il comportamento simil-veglia del talamo e della corteccia oltre che l’attivazione di tutte le aree associate a questa cruciale fase del sonno, prime fra tutte quelle limbiche (Bear et al., 2016). Anche il REM sembra avere un’importante funzione nel consolidamento mnestico (in particolare procedurale), oltre che un ruolo centrale nella regolazione ottimale del funzionamento affettivo (Walker, 2009; Walker e van der Helm, 2009) e una possibile influenza nello sviluppo cerebrale (McNamara, 2019).

1.2.3 Neurobiologia del sonno

Il controllo del ciclo sonno-veglia è un processo attivo che coinvolge diverse regioni cerebrali, le quali agiscono ed interagiscono mediante sistemi di neurotrasmettitori modulatori diffusi (Bear et al., 2016).

Una delle strutture chiave è rappresentata dal Sistema Reticolare Attivante (RAS), che comprende un insieme di aree dalla formazione reticolare fino all'ipotalamo. Il RAS si occupa di promuovere uno stato di attivazione corticale e quindi la veglia: prima del risveglio e durante le varie forme di attivazione assistiamo ad un aumento di attività di cellule noradrenergiche del *locus coeruleus*, cellule serotonergiche dei nuclei del Rafe, cellule acetilcolinergiche del tronco encefalico e del proencefalo basale, oltre che di neuroni mesencefalici che usano l'istamina come neurotrasmettitore e neuroni dell'ipotalamo il cui trasmettitore è l'ipocretina (o orexina); questi neuroni contraggono sinapsi direttamente con le cellule talamiche, della corteccia cerebrale e di molte altre regioni cerebrali e inducendo una depolarizzazione di questi neuroni, un aumento della loro eccitabilità e ad una soppressione di forme ritmiche di scarica (Bear et al., 2016) favoriscono appunto una condizione di veglia.

Un'altra regione molto importante è rappresentata dal Sistema Ipotalamico del Sonno (HSS), corrispondente all'area preottica ventrolaterale dell'ipotalamo (VLPO), il quale riduce l'eccitabilità

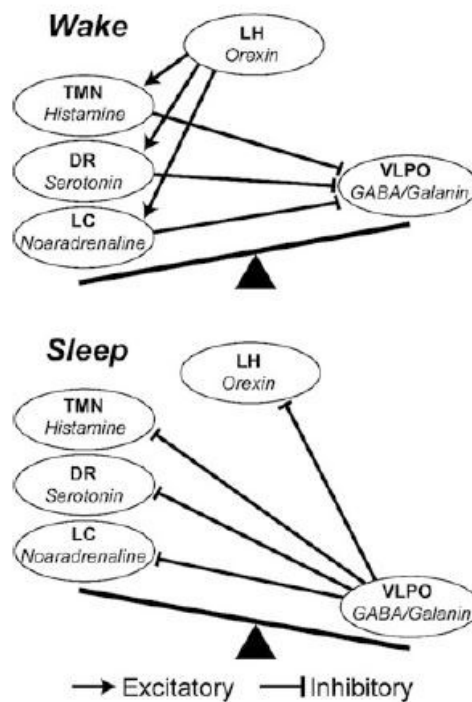


Figura 1.10: Illustrazione schematica del sistema "Flip-Flop Switch". Tratto da Chokroverty, 2017.

corticale andando ad inibire i neuroni del RAS e promuove in tal modo lo stato del sonno. I neuroni dell'HSS vengono a loro volta inibiti dai neuroni del RAS e questo sistema a doppia inibizione tra RAS e HSS prende il nome di “*Flip-Flop Switch*”: durante la veglia l'attività delle varie strutture del RAS (*arousal-promoting*) inibisce l'attività del VLPO mediante alcune vie aminergiche; durante il sonno invece il VLPO (*sleep-promoting*) inibisce le componenti del RAS mediante un'azione dei neurotrasmettitori GABA e galanina (Bear et al., 2016; Figura 10).

Troviamo poi il Sistema Generatore del Sonno REM, che comprende le aree della zona dorsale del ponte e del bulbo (nucleo del tegmento peduncolopontino e tegmento dorsolaterale): questa regione viene anche chiamata “REM-on” in quanto è quella che si occupa di promuovere questa cruciale fase del sonno, mediante l'azione di neuroni colinergici; essa è responsabile anche dell'atonìa

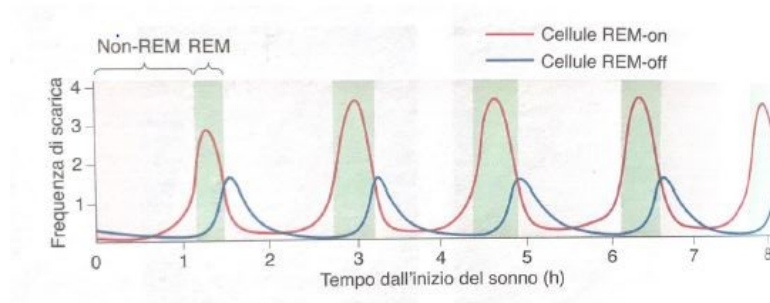


Figura 1.11: Il controllo dell'inizio e della fine dei periodi REM da parte dei neuroni del tronco encefalico. Tratto da Bear et al., 2016.

motoria osservabile durante il REM, legata ad un'iperpolarizzazione dei motoneuroni spinali. Un insieme di neuroni della zona grigia periacquedottale ventrolaterale (vIPAG) – chiamati anche “REM-off” – si occupa invece di sopprimere il REM, andando ad agire sull'area che lo promuove mediante neuroni noradrenergici e serotonergici, rispettivamente del *locus coeruleus* e dei nuclei del Rafe (Bear et al., 2016; Figura 1.11).

Un'ultima area cruciale è rappresentata dal nucleo soprachiasmatico (NSC), corrispondente all'area periventricolare dell'ipotalamo. Come abbiamo visto esso svolge un ruolo centrale nella regolazione del sistema circadiano; per quanto riguarda il ritmo sonno-veglia esso si occupa di orchestrare i tre sistemi sopra descritti fornendo loro i tempi di attivazione/inibizione delle diverse aree cerebrali (Bear et al., 2016) e determinando in quale stato ci troviamo: in presenza di luce il NSC attiva il RAS che a sua volta inibisce l'HSS, in presenza di buio attiva l'HSS e inibisce il RAS; esso inoltre gestisce l'attivazione-soppressione del generatore del REM in ritmi di circa 90 minuti quando stiamo dormendo (Bear et al., 2016).

1.2.4 Funzioni del sonno

Per poter giustificare un comportamento così pervasivo in molti sostengono che il sonno debba svolgere una funzione cruciale per l'organismo (Bear et al., 2016). La deprivazione del sonno nella popolazione animale mostra quanto esso sia necessario per la sopravvivenza; anche l'uomo ha bisogno di dormire, tanto che qualora venga privato di questa possibilità inizia a manifestare sonnolenza, una riduzione della vigilanza, attenzione, concentrazione e memoria (Chokroverty, 2017) ed una compromissione delle performance in generale; emergono inoltre notevoli conseguenze a livello metabolico, ormonale ed immunitario (Spiegel et al., 1999), che possono fungere da fattori di rischio per patologie quali ad esempio obesità, ipertensione e diabete mellito (Chokroverty, 2017).

Purtroppo ad oggi non esiste consenso scientifico unanime circa quale sia questa funzione e tale quesito rimane uno dei principali misteri biologici di tutti i tempi (Chokroverty, 2017); probabilmente le funzioni sono molteplici - le quali potrebbero essere emerse assieme o separatamente nel corso dell'evoluzione (McNamara, 2019) – e negli anni sono state avanzate diverse ipotesi teoriche per cercare di descriverle (Bear et al., 2016).

Secondo una delle teorie più accreditate, quella ristorativa, il sonno servirebbe innanzitutto per riposarci/ristabilirci e ci prepara per la veglia a seguire: la sensazione soggettiva di essere “rigenerati” che proviamo al risveglio e il fatto che durante il sonno aumenti la secrezione di ormoni anabolici e si riduca il livello di prodotti catabolici supporterebbero questo ruolo ristoratore del sonno; in particolare sembra che la fase NREM sia responsabile di un “ripristino” dei tessuti corporei, quella REM dei tessuti cerebrali (Adam e Oswald, 1977). Un'altra importante funzione sarebbe quella di conservare energia: non a caso durante il sonno (NREM, quello preponderante) il corpo lavora solo quanto basta per mantenersi in vita, il metabolismo si riduce al minimo, la temperatura centrale si riduce e il tasso di calorie bruciate viene mantenuto basso (Choroverty, 2017). Troviamo poi la teoria dell'adattamento, secondo la quale il sonno consisterebbe in un comportamento adattivo che consente alle specie di sopravvivere in una varietà di condizioni ambientali (Moruzzi, 1972): noi dormiamo per tenerci lontani dai problemi, per nasconderci dai predatori quando siamo più vulnerabili o da altre caratteristiche dannose dell'ambiente (Bear et al., 2017). Un'altra teoria proposta è quella istintiva, che concepisce il sonno come un istinto relato ad aspetti di adattamento e di conservazione dell'energia (Meddis, 1977). Tra le teorie più consolidate troviamo quella che vede nel sonno un elemento centrale nella codifica, consolidamento e rinforzo della memoria (Kalia, 2006): il REM sarebbe fondamentale per il consolidamento della memoria procedurale (Hornung et al. 2007) mentre le memorie dichiarative (ippocampo-dipendenti) beneficerebbero principalmente del SWS (Born et al., 2006). Una recente teoria sostiene che la principale funzione del sonno consiste nel mantenimento

di un'integrità sinaptica e dei network neuronali (Kavanau, 1997): il REM si occupa della riorganizzazione sinaptica dei circuiti motori, il NREM mantiene le attività non motorie (Kavanau, 1997). La teoria della funzione termoregolatoria vede il sonno (in particolare il sonno NREM) innanzitutto come un importante momento in cui viene mantenuta un'omeostasi termoregolatoria

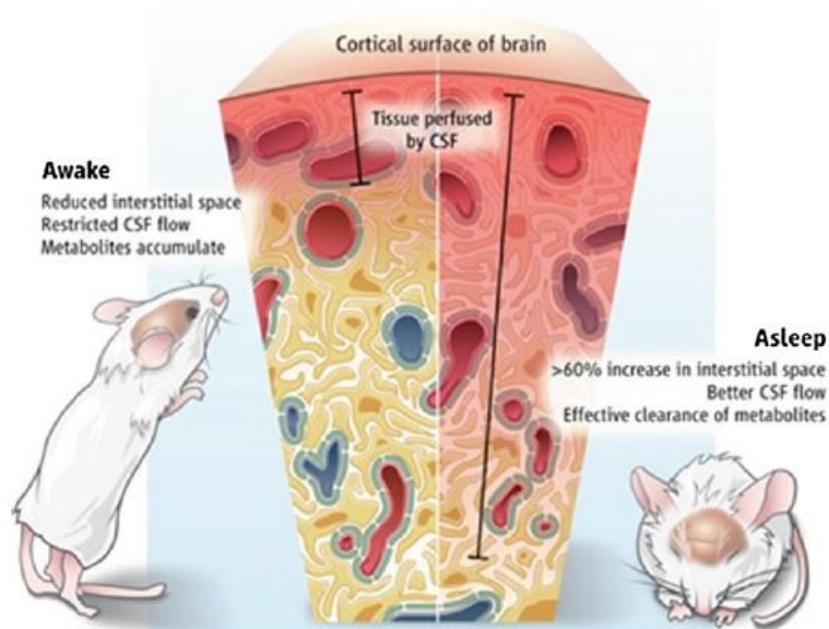


Figura 1.10: Illustrazione della funzione “glinfatica” del sonno nei topi. Tratto da Bear et al., 2016.

(Chokroverty, 2017). Il sonno potrebbe avere inoltre una funzione cruciale nella regolazione immunitaria ed endocrina: è stato dimostrato come una deprivazione anche parziale del sonno riduca la risposta immunitaria ed innalzi il livello di cortisolo (Spiegel et al., 1999). Infine secondo la teoria dell'omeostasi metabolica il sonno, attraverso il così detto sistema “glinfatico” (dal nome delle cellule gliali coinvolte, gli astrociti), avrebbe un ruolo chiave nel ristoro della funzione cerebrale promuovendo la pulizia glinfatica dei prodotti metabolici di scarto a livello neurale accumulati durante la veglia (Xie et al., 2013). Ricordiamo che gli astrociti eseguono una pulizia simil-linfatica del fluido cerebrale interstiziale nello spazio tra i vasi sanguigni cerebrali e le guaine leptomeningee che circondano questi vasi (Chokroverty, 2017); ricerche hanno dimostrato che questo spazio extracellulare si allarga di circa il 60% insieme con le guaine delle cellule gliali nella mente che sta dormendo (rispetto alla veglia) per promuovere la pulizia dei prodotti di scarto interstiziali (Nedergaard, 2013) e che il liquido cerebrospinale (LCS) riesce ad eliminare questi prodotti fino a 2 volte più velocemente durante il sonno (Iliff et al., 2012; (Figura 1.12).

1.2.5 Disturbi del sonno e del ritmo circadiano sonno-veglia (CRSWDs)

Secondo una stima circa 50-70 milioni di persone nel mondo sono affette da una qualche forma cronica di disturbo del sonno (Colten e Altevogt, 2006). Essi sono molto frequenti e possono compromettere notevolmente la salute e la qualità di vita di un paziente: studi longitudinali hanno evidenziato come un sonno povero o insufficiente sia associato ad un incremento del rischio di tutte le cause di mortalità (Grandner et al., 2010); alterazioni del sonno sembrano correlare con un'ampia varietà di disfunzioni fisiche a livello cardiovascolare (come ipertensione e coronaropatia), metabolico, endocrino ed immunitario, ad un'alterazione del funzionamento cognitivo (ad esempio compromissione della memoria e della concentrazione) e ad una predisposizione per diversi disturbi neurologici e psichiatrici (Pavlova e Latreille, 2018). Rappresentano inoltre un enorme problema a livello sociale e sanitario: si stima che il costo legato all'alterazione e ai disturbi del sonno si aggiri intorno a diversi miliardi di dollari, tenendo conto dei servizi di cura messi a disposizione e anche di tutte le spese secondarie legate ad esempio alle ricadute sul posto di lavoro, aumento degli incidenti stradali ed industriali, errori medici e compromissione delle performance che un sonno alterato può comportare (Colten e Altevogt, 2006).

I disturbi del sonno attualmente riconosciuti e diagnosticabili sono numerosissimi (*American Academy of Sleep Medicine*, 2014); tra i più comuni nella popolazione generale troviamo insonnia, apnee notturne, ipersonnia/narcolessia, parasonnie, sindrome delle gambe senza riposo (*RLS*, dall'inglese *Restless Legs Syndrome*), disturbo da movimenti periodici degli arti (*PLMD*, dall'inglese *Periodic Limb Movement Disorder*) e i disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia (*CRSWDs*, dall'inglese *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders*; Pavlova e Latreille, 2018).

L'insonnia è un disturbo caratterizzato da una difficoltà ad addormentarsi e/o rimanere nello stato del sonno e da un sonno percepito come non ristoratore (Pavlova e Latreille, 2018); sembra che più di un terzo degli adulti sperimenti una qualche forma transiente di insonnia nella propria vita (Ohayon, 2002), che poi nel 40% dei casi esita in una condizione più cronica e persistente (AASM, 2014)

Un altro disturbo del sonno molto frequente è rappresentato dalle apnee notturne (*OSA*, dall'inglese *Obstructive Sleep Apnea*), che rientrano nel più ampio spettro dei disturbi respiratori correlati al sonno (*SBD*, dall'inglese *Sleep-Disordered Breathing*; AASM, 2014): in alcune persone durante il sonno il respiro può cessare per un minuto circa oppure può rallentare pericolosamente, con conseguente crollo del livello ematico di ossigeno. Esse si suddividono in apnee ostruttive (legate a problemi durante il sonno nella parte alta delle vie respiratorie), centrali (che dipendono da

alterazioni a carico dei neuroni del centro respiratorio del bulbo) e miste (Pavlova e Latreille, 2018). Tra la popolazione di mezza età circa il 30-50% degli uomini e l'11-23% delle donne riporta problematiche di questo tipo (Heinzer et al., 2015). Questo disturbo costituisce un notevole fattore di rischio per l'insorgenza di patologie quali ipertensione, diabete mellito e malattie cardiovascolari (Maeder et al., 2016)

L'ipersonnia comprende un insieme di disturbi caratterizzati da eccessiva sonnolenza diurna (ipersonnolenza). Tra questi troviamo la narcolessia, disturbo neurologico caratterizzato dalla comparsa di frequenti e intensi "attacchi di sonno" (o attacchi narcolettici, appunto) che durano 5-30 minuti e possono avvenire in qualsiasi momento durante la veglia diurna; si tratta di un disturbo associato ad una consistente perdita (fino al 90%) dei neuroni dell'ipotalamo laterale che producono l'ormone orexina, i quali normalmente proiettano a diverse strutture deputate alla regolazione dei ritmi sonno-veglia (Hobson e Pace-Schott, 2002).

Le parasonnie comprendono un insieme di condizioni cliniche in cui si verificano manifestazioni fisiche o esperienze indesiderabili prevalentemente durante il sonno, tali da provocare disturbi del risveglio, del risveglio parziale e della transizione sonno-veglia; esse generalmente vengono classificate in diverse categorie, a seconda della fase del sonno (REM oppure NREM) in cui si presentano (Chokroverty, 2017).

Un'altra alterazione molto frequente è rappresentata dalla sindrome delle gambe senza riposo: si tratta di un disturbo caratterizzato da una sensazione di disagio che porta ad un continuo bisogno di muovere gli arti, il quale insorge o peggiora verso sera o durante la notte (Pavlova e Latreille, 2018). Ne soffre circa il 15% degli adulti, con una maggiore prevalenza tra le donne e nelle persone anziane (Innes et al., 2011). Questo disturbo nell'80-90% dei casi presenta in comorbilità un altro disturbo del movimento correlato al sonno, quello dei movimenti periodici degli arti (PLMD, dall'inglese *Periodic Limb Movement Disorder*),

Una categoria di disturbi del sonno un po' a sé stante è rappresentata dai CRSWDs, ovvero dalle alterazioni del ritmo circadiano sonno-veglia: qui sono compromesse le tempistiche in cui il sonno avviene, più che la sua qualità (Morgenthaler et al., 2007). Questa categoria comprende 6 diversi disturbi accomunati da una cattiva sincronizzazione tra il ritmo sonno-veglia spontaneo di un soggetto e quello esogeno dettato dall'alternanza luce-buio (Chokroverty, 2017). Si tratta di alterazioni piuttosto diffuse: tra la popolazione statunitense si stimano dagli 800.000 ai 3 milioni o più di pazienti (Duffy et al., 2021). Tra questi troviamo il *Delayed Sleep Phase Disorder (DSPD)*, che corrisponde ad un ritardo del ritmo sonno-veglia di circa 3 ore; la prevalenza si colloca tra il 0.7-

8% a seconda del paese ed è diffuso soprattutto tra gli adolescenti (Saxvig et al., 2012). L'*Advanced Sleep Phase Disorder (ASPD)* al contrario si caratterizza per un ciclo sonno-veglia anticipato di diverse ore rispetto alle tempistiche convenzionali (AASM, 2014); è meno diffuso rispetto al DSPD e presenta una forte componente ereditaria (Chokroverty, 2017). L'*Irregular Sleep-Wake Rhythm (ISWR)* si contraddistingue per l'assenza di un chiaro periodo sonno-veglia, con almeno 3 distinti periodi di sonno durante la giornata (AASM, 2014). Il *Non-24h Sleep-Wake Disorder (N24SD)* si presenta quando il pacemaker endogeno di un soggetto è incapace di sincronizzarsi alle 24h ambientali (AASM, 2014). Lo *Shift Work Disorder (SWD)* è un disturbo caratterizzato da sintomi di insonnia o eccessiva sonnolenza legati ad uno schema lavorativo che si sovrappone all'usuale periodo di sonno (AASM, 2014); è più diffuso tra i lavoratori notturni o a turni (Drake et al., 2004). Infine troviamo il *Jet Lag Disorder*, in cui emergono sintomi di insonnia o eccessiva sonnolenza, spesso accompagnati da malessere generalizzato, compromissione cognitiva e sintomi somatici a seguito di un viaggio con variazioni di 2 o più fusi orari (AASM, 2014); generalmente è più marcato con l'avanzare dell'età e in caso di viaggio verso est, che richiede un avanzamento del ciclo sonno-veglia (Moline et al., 1992).

CAPITOLO II

Sonno e Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA)

2.1 Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA): definizione e caratteristiche generali

Nonostante descrizioni cliniche dei disturbi dell'alimentazione si possano far risalire a molti anni fa – addirittura secoli nel caso dell'anoressia nervosa, con una prima descrizione risalente al 1694 da parte del medico inglese Richard Morton (Pearce, 2004) – questi disturbi comparvero per la prima volta nella classificazione del DSM solo nel 1980, come una sottocategoria dei disturbi dell'infanzia o della prima adolescenza (APA, 1980). Con il DSM-IV (APA, 1994) - come conseguenza dell'accresciuta attenzione ricevuta da parte di medici e ricercatori - i disturbi della condotta alimentare sono andati a costituire una categoria a sé stante, al cui interno venivano distinti in disturbi della nutrizione (*feeding disorders*, come la pica o il disturbo da ruminazione, associati per lo più al mondo dell'infanzia) e disturbi dell'alimentazione (*eating disorders*). Nella più recente classificazione del DSM-5 (APA, 2013) questa distinzione è venuta meno e costituiscono oggi un'unica categoria diagnostica nella sezione “Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione”, dove rispetto alla precedente edizione troviamo una rielaborazione dei criteri diagnostici affinché siano adatti alla diagnosi indipendentemente dall'età di esordio e presentazione.

Il DSM-5 definisce i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione come serie (disabilitanti, potenzialmente mortali e costose) patologie psichiatriche caratterizzate da un persistente disturbo dell'alimentazione o di comportamenti connessi con l'alimentazione, che determinano un alterato consumo o assorbimento di cibo e che danneggiano significativamente la salute fisica ed il funzionamento psicosociale di una persona (APA, 2013). Queste condotte anomale verso il proprio peso, corpo, forma ed alimentazione giocano un ruolo chiave nell'origine e nel mantenimento di questi disturbi (Treasure et al., 2020). I DCA si declinano in diverse modalità che variano a seconda del genere: nel mondo maschile ad esempio le preoccupazioni riguardanti l'immagine corporea tendono a focalizzarsi maggiormente sulla muscolatura, in quello femminile invece viene data maggiore importanza alla perdita di peso (Treasure et al., 2020). I disturbi alimentari sono anche associati a tassi di mortalità significativamente più elevati rispetto ad altre diagnosi del DSM-5, con un range che oscilla tra il 5 e il 6% (Arcelus et al., 2011).

I DCA colpiscono circa il 2% degli adulti negli USA (Nagata et al., 2018); in Italia l'ultimo studio ha riscontrato una prevalenza *lifetime* intorno al 2% per l'anoressia nervosa, 4.6% per la bulimia nervosa e circa 6.3% per gli altri disturbi dell'alimentazione (Favaro et al., 2003). Sono

spesso condizioni che si protraggono nella vita di una persona, difficili da trattare e associate a notevoli comorbilità nella salute fisica e mentale (Nagata et al., 2021).

I disturbi della condotta alimentare comprendono sei principali categorie diagnostiche: tra queste troviamo le più conosciute anoressia nervosa, bulimia nervosa e *binge-eating disorder*, insieme ad altri tre disturbi meno noti - precedentemente associati al periodo dell'infanzia - quali la PICA (o picacismo, che consiste nel mangiare sostanze non alimentari per periodi di tempo prolungati), il disturbo da ruminazione (in cui si presenta un ripetuto rigurgito e rimasticamento del cibo) e il disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione di cibo (generalmente indicato con l'acronimo *ARFID*, dall'inglese *Avoidance-Restrictive Food Intake Disorder*; Treasure et al., 2020). Tra i DCA troviamo poi altre due categorie residue, le quali riguardano sindromi parziali o sottosoglia, insieme ad altre condizioni di rapporto disfunzionale con l'alimentazione (APA, 2013).

2.1.1 Categorie e criteri diagnostici

L'**anoressia nervosa (AN)** – probabilmente il più conosciuto tra i DCA – è una patologia che insorge solitamente nella prima fase adolescenziale o in quella intermedia, spesso a seguito di una dieta o di un periodo stressante (Kring et al., 2016). L'età d'esordio sembra essere in diminuzione tra le generazioni più giovani (Steinhausen e Jensen, 2015), aspetto probabilmente legato ad un'anticipazione dell'età in cui gli adolescenti vengono esposti ad alcune pressioni socioculturali. La prevalenza di questo disturbo nell'arco della vita si attesta intorno all'1% (Smink et al., 2013) ed è circa 10 volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini (Hoek e van Hoeken, 2003). L'eclatante differenza di genere nella prevalenza di anoressia nervosa probabilmente è il riflesso della maggiore importanza che la nostra cultura attribuisce alla bellezza femminile, bellezza che ormai da diversi decenni corrisponde ad un ideale di corpo femminile dalla forma esile (Kring et al., 2016).

Il DSM-5 prevede per l'anoressia nervosa i seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta ad un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello minimo previsto.
- B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se significativamente basso.

C. Alterazione del modo in cui viene vissuto dall'individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso e della forma corporea sui livelli di autostima, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale condizione di sottopeso. Il DSM-5 include due sottotipi diagnostici di AN (APA, 2013):

- Sottotipo *con restrizioni* (AN-R): se negli ultimi 3 mesi la persona non ha avuto episodi ricorrenti di crisi bulimica o comportamenti di eliminazione (vomito, abuso di lassativi, diuretici o clisteri); sostanzialmente il decremento ponderale è ottenuto limitando drasticamente l'assunzione di cibo (Kring et al., 2016);
- Sottotipo *con crisi bulimiche (abbuffate)/condotte di eliminazione* (AN-B): se nel corso degli ultimi 3 mesi la persona ha avuto episodi ricorrenti di crisi bulimiche o comportamenti di eliminazione (vomito, abuso di lassativi, diuretici o clisteri).

La gravità di tale disturbo viene stabilita utilizzando come riferimento il *body mass index* (BMI), o indice di massa corporea (IMC; APA, 2013), coerentemente con l'approccio adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Il BMI si calcola dividendo il peso (espresso in kilogrammi) per il quadrato dell'altezza (espressa in metri; Kring et al., 2016). L'OMS considera un BMI (kg/m²) di 18.5 come il limite inferiore di peso normale, al di sotto del quale si distinguono i seguenti livelli di gravità dell'AN:

- Lieve: BMI ≥ 17 kg/m²
- Moderata: BMI 16-16.99 kg/m²
- Grave: BMI 15-15.99 kg/m²
- Estrema: BMI < 15 kg/m²

L'anoressia nervosa è associata a notevoli complicanze fisiche che colpiscono praticamente tutti gli organi e sistemi corporei, generalmente legate al digiuno autoimposto, alla conseguente perdita di peso e al ricorso a frequenti condotte compensatorie che caratterizzano questo disturbo: tra le principali problematiche troviamo sintomi gastrointestinali (come prolungato transito intestinale e costipazione), conseguenze cardiovascolari (come ipotensione, bradicardia e aritmie), alterazioni endocrine e metaboliche (tra cui alterata funzione tiroidea, ipoglicemia, ipotermia e amenorrea), conseguenze neurologiche (neuropatia periferica e riduzione del volume cerebrale) e un insieme di altre ricadute dermatologiche, ematologiche, renali, a livello orale, scheletrico (con osteopenia e osteoporosi) e nell'apparato riproduttivo (Treasure, 2020). Questa compromissione fisica si accompagna a notevoli alterazioni nel funzionamento cognitivo ed emozionale, con un elevato tasso di diagnosi psichiatriche in comorbilità tra cui depressione, ansia generalizzata, disturbo ossessivo-compulsivo, fobie specifiche, disturbo di panico, abuso di sostanza (come

psicostimolanti ed alcol) e diversi disturbi di personalità (O'Brien e Vincent, 2003). Il disturbo depressivo è quello che più frequentemente co-occorre in soggetti con AN, tanto che circa il 75-85% di questi pazienti manifesta un episodio di depressione maggiore (Godart et al., 2015). I tassi di suicidio sono piuttosto elevati tra le persone con anoressia: circa il 20% mette in atto un tentativo di suicidio e circa il 5% riesce a portarlo a termine (Franko e Keel, 2006). Tra il 50% e il 70% delle persone con AN alla fine guarisce (Keel e Brown, 2012) ma spesso occorrono 6-7 anni per giungere alla guarigione e prima di raggiungere una stabilità nell'alimentazione e nel mantenimento del peso corporeo le ricadute sono piuttosto comuni (Kring et al., 2016). Si tratta di una malattia che mette a repentaglio la vita di chi ne soffre: il tasso standardizzato di mortalità per AN si attesta tra il 5% e il 9% (Smink et al., 2013), fino a 10 volte più elevato rispetto alla popolazione generale e doppio rispetto a coloro che soffrono di altri disturbi psicologici (Kring et al., 2016). I decessi dipendono per lo più dalle notevoli complicanze fisiche della malattia, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, e dal suicidio (Herzog et al., 2000; Sullivan, 1995).

La **bulimia nervosa (BN)** è un disturbo alimentare che emerge tipicamente nella tarda adolescenza o nella prima età adulta, con un'età d'esordio che negli ultimi anni – al pari dell'anoressia nervosa – sembra essere in progressiva riduzione (Steinhausen, 2015). Circa il 90% dei soggetti che ne sono affetti è di sesso femminile e si stima che la prevalenza *lifetime* si attesti intorno all'1-2% della popolazione (Hoek e van Hoeken, 2003). Molte persone con bulimia nervosa erano sovrappeso prima dell'insorgenza del disturbo e spesso gli episodi di abbuffata che contraddistinguono questa patologia si sono manifestati per la prima volta durante una restrizione dietetica (Kring et al., 2016).

Questo disturbo viene definita dal DSM-5 secondo i seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Presenza di crisi bulimiche ricorrenti. Una crisi bulimica è caratterizzata da:
 - 1. Mangiare, in un limitato periodo di tempo (ad esempio un paio d'ore), una quantità di cibo oggettivamente maggiore a quella che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso tempo e nelle stesse circostanze.
 - 2. Sensazione di perdita di controllo durante la crisi (ad esempio sentire di non riuscire a fermarsi o di non riuscire a controllare la quantità del cibo ingerito).
- B. Ricorrenti e inappropriate condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso (come vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici o altri farmaci, digiuno o eccessivo esercizio fisico).

- C. Le crisi bulimiche e i comportamenti compensatori sono presenti entrambi, in media, almeno una volta a settimana per almeno 3 mesi.
- D. I livelli di autostima sono indebitamente influenzati dalla forma e dal peso del corpo.
- E. Il disturbo non è presente esclusivamente nel corso di episodi di anoressia nervosa.

Il DSM-5 definisce vari livelli di gravità del disturbo in base alla frequenza di comportamenti compensatori a settimana (APA, 2013):

- Lieve: una media di 1-3 comportamenti compensatori a settimana
- Moderata: una media di 4-7 comportamenti compensatori a settimana
- Grave: una media di 8-13 comportamenti compensatori a settimana
- Estrema: una media di 14 o più episodi di comportamenti compensatori a settimana

Anche la bulimia nervosa è associata a numerosi effetti collaterali a livello fisico e può dare luogo a complicanze mediche anche molto gravi (Mehler, 2011). Le frequenti condotte di eliminazione possono produrre ipopotassiemia, mentre il ricorso inappropriato a lassativi induce numerosi episodi di dissenteria che a loro volta possono comportare alterazioni nell'equilibrio elettrolitico e causare irregolarità nella frequenza cardiaca (Kring et al., 2016). Il vomito ricorrente può portare a lesioni a carico del tessuto dello stomaco e della gola, oltre che ad una perdita dello smalto dentale dovuta agli acidi gastrici che intaccano i denti, i quali vanno incontro ad erosione; talvolta le ghiandole salivari possono ingrossarsi (Kring et al., 2016). Come nell'anoressia anche qui possono presentarsi irregolarità mestruali compresa l'amenorrea, anche se le persone con bulimia solitamente hanno un indice di massa corporea normale (Gendall et al., 2000). La bulimia nervosa presenta inoltre numerose comorbidità psichiatriche tra cui depressione, disturbi di personalità, disturbi d'ansia (in particolare ansia generalizzata, fobia sociale e sintomi ossessivo-compulsivi), abuso di sostanze e disturbo della condotta (Kring et al., 2016). I tassi di suicidio tra le persone con BN sono decisamente più elevati rispetto alla popolazione generale (Favaro e Santonaso, 1997) ma sostanzialmente più bassi se comparati a quelli delle persone con anoressia (Franko e Keel, 2006). Per molto tempo si è ritenuto che il rischio di morte per bulimia fosse molto meno rilevante rispetto a quello per anoressia (Herzog et al., 2000; Keel et al., 2012); tuttavia da uno studio condotto su quasi 1000 donne con BN è emersa una mortalità intorno al 4% (Crow et al., 2009) e ad oggi il tasso di mortalità standardizzato è stimato tra l'1 e il 9% (Smink et al., 2013).

Il **disturbo da binge-eating (BED)**, dall'inglese *binge-eating disorder*) è la patologia a maggior prevalenza tra i DCA (Cooper et al., 2020): secondo un recente studio condotto in vari paesi si stima che una percentuale tra lo 0.2% e il 4.7% della popolazione generale ne sia affetta (Kessler et al., 2013), con una diffusione leggermente maggiore tra le donne (3.5%) rispetto agli

uomini (2.0%; Kessler et al., 2013). Rappresenta una categoria diagnostica formalmente riconosciuta per la prima volta solo nel DSM-5, in cui è stata attuata anche una riduzione delle soglie diagnostiche riguardanti frequenza e durata dei sintomi: ci si aspetta pertanto un incremento del numero di persone da sottoporre a valutazione, che riceveranno una diagnosi e che richiederanno un trattamento per questo disturbo (Trace et al., 2012). Il BED viene definito secondo i seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Ricorrenti episodi di crisi bulimiche. Una crisi bulimica è caratterizzata da entrambi gli aspetti seguenti:
 - 1. Mangiare, in un periodo di tempo circoscritto (ad esempio un paio d'ore), una quantità di cibo significativamente maggiore di quella che la maggior parte delle persone mangerebbe nello stesso tempo ed in circostanze simili.
 - 2. Sensazione di perdere il controllo durante l'episodio (ad esempio sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o di non controllare cosa o quanto si sta mangiando).
- B. Le crisi bulimiche sono associate con 3 (o più) dei seguenti aspetti:
 - 1. Mangiare molto più rapidamente del normale.
 - 2. Mangiare fino a sentirsi spiacevolmente pieno.
 - 3. Mangiare grandi quantità di cibo quando non ci si sente fisicamente affamati.
 - 4. Mangiare da soli perché ci si sente imbarazzati dalla quantità di cibo che si mangia.
 - 5. Sentirsi disgustato di se stesso, depresso o in colpa dopo l'abbuffata.
- C. È presente un marcato disagio riguardo le abbuffate.
- D. L'abbuffata si verifica, in media, almeno 1 volta a settimana per 3 mesi.
- E. L'abbuffata non è associata con l'attuazione ricorrente di condotte compensatorie inappropriate (come nella bulimia nervosa) e non si verifica esclusivamente nel corso di bulimia nervosa o anoressia nervosa.

Anche nel BED si distinguono diversi livelli di gravità a seconda della frequenza degli episodi di crisi bulimiche inappropriate a settimana (APA, 2013):

- Lieve: 1-3 episodi di abbuffata a settimana
- Moderato: 4-7 episodi di abbuffata a settimana
- Grave: 8-13 episodi di abbuffata a settimana
- Estremo: 14 o più episodi di abbuffata a settimana

I soggetti che soffrono di BED tendono a raggiungere molto spesso una condizione di sovrappeso o di obesità (Cooper et al., 2020), con una probabilità da 3 a 6 volte superiore rispetto a chi non soffre di questo disturbo (Kring et al., 2016). È importante sottolineare che non tutte le

persone obese soddisfano i criteri per la diagnosi di BED: il disturbo riguarda una percentuale ancora incerta stimata tra il 2% e il 25% degli individui obesi (Wonderlich et al., 2009). Sembrano essere maggiormente a rischio di BED le persone al di sotto dei 30 anni: l'esordio si colloca mediamente tra i 15.5 e i 27.2 anni di età, con una durata media del disturbo compresa tra i 4 e gli 8 anni (Kessler et al., 2013).

Questa popolazione clinica presenta un'alta prevalenza di comorbidità fisiche e psichiatriche. Circa l'80% di chi è stato affetto da BED nell'arco della vita ha sofferto di un altro disturbo riconosciuto dal DSM, tra cui disturbi dell'umore come la depressione, ansia, disturbi del sonno, abuso di sostanze e altri disturbi alimentari (Kessler et al., 2013). In aggiunta a queste problematiche psichiatriche anche il BED - come tutti i DCA - è associato a notevoli conseguenze fisiche, molte delle quali hanno a che vedere con l'obesità che si associa al disturbo: troviamo un incrementato rischio di sindrome metabolica, diabete di tipo 2, problemi cardiovascolari come ipertensione, patologie respiratorie e gastrointestinali, mal di schiena cronico e mal di testa e altri tipi di dolore cronico (Kessler et al., 2013).

Il **picacismo** o **PICA** (chiamato anche "alotriofagia") è un disturbo alimentare definito dai seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Persistente ingestione di sostanze senza contenuto alimentare, non commestibili, per un periodo di almeno 1 mese.
- B. L'ingestione di sostanze senza contenuto alimentare, non commestibili è inappropriata rispetto allo stadio di sviluppo del bambino.
- C. Il comportamento di ingestione non fa parte di una pratica culturalmente sancita o socialmente accettata.
- D. Se il comportamento di ingestione si manifesta nel contesto di un altro disturbo mentale o di un'altra condizione medica, è sufficientemente grave da giustificare ulteriore attenzione clinica.

Il DSM-5 ha sancito che si tratta di un disturbo con esordio a qualsiasi età (non solo in età infantile, come previsto dalle precedenti edizioni del manuale diagnostico) e tra i criteri è stato aggiunto che va diagnosticato sopra i due anni di età (in quanto prima dei due anni non è patologico ingerire sostanze non-nutritive; APA, 2013). I principali *triggers* che portano all'assunzione di queste sostanze sono rappresentati dal loro gusto, presenza di noia, curiosità o tensione psicologica (Treasure et al., 2020).

Il **disturbo da ruminazione** prevede i seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Ripetuto rigurgito di cibo per un periodo di almeno 1 mese. Il cibo rigurgitato può essere rimasticato, inghiottito o sputato.
- B. Il rigurgito ripetuto non può essere attribuito a malattie gastrointestinali o ad altre condizioni mediche (ad esempio reflusso gastroesofageo, stenosi del piloro).
- C. Il disturbo alimentare non si verifica soltanto nel corso di anoressia nervosa, bulimia nervosa, BED o ARFID.
- D. Se il sintomo si verifica nel corso di un'altra malattia psichiatrica (ad esempio disabilità intellettiva o altro disturbo del neurosviluppo) dev'essere grave abbastanza da richiedere un'attenzione clinica ulteriore.

Il **disturbo evitante/restrittivo dell'assunzione** di cibo (**ARFID**, dall'inglese *Avoidance-Restrictive Food Intake Disorder*) è definito dai seguenti criteri diagnostici (APA, 2013):

- A. Disturbo dell'alimentazione o della nutrizione che si manifesta con un persistente fallimento nel soddisfare l'appropriato fabbisogno nutrizionale e/o energetico legato ad un evitamento o restrizione nel volume o quantità di cibo assunto; tale sintomo dev'essere associato ad una o più delle seguenti caratteristiche:
 - 1. Significativa perdita di peso (o mancata crescita nei bambini);
 - 2. Significativo deficit nutrizionale;
 - 3. Dipendenza da nutrizione enterale (o integratori)
 - 4. Marcata interferenza con il funzionamento psicosociale.
- B. Non ci sono evidenze che la mancanza di cibo disponibile o pratiche culturali o religiose siano sufficienti a spiegare il disturbo.
- C. Il disturbo non si presenta esclusivamente nel corso di un episodio di anoressia nervosa o bulimia nervosa, e non ci sono evidenze di un disturbo nel modo in cui il soggetto vive il proprio corpo o la propria immagine.
- D. Se il disturbo si presenta in concomitanza con una condizione medica o con un altro disturbo psichiatrico, è di gravità sufficiente da richiedere un'attenzione clinica indipendente.

Il DSM-5 ha individuato tre sottotipi principali di ARFID (APA, 2013), che evidenziano le tre principali cause sottostanti il comportamento evitante:

- 1. Individui che non mangiano abbastanza e mostrano scarso interesse verso il cibo ed il nutrirsi;
- 2. Individui che accettano di mangiare solo alcuni cibi in relazione alle loro caratteristiche sensoriali;

3. Individui che rifiutano il cibo in relazione a preoccupazioni/paure specifiche verso possibili conseguenze avverse dell'alimentazione, come rischio di soffocamento o vomito (si parla di emetofobia).

Troviamo poi la macrocategoria dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione **con altra specificazione** (APA, 2013), in cui sono compresi:

- Anoressia nervosa atipica: diagnosticata quando tutti i criteri di AN sono soddisfatti a parte il fatto che, nonostante un significativo decremento ponderale, il peso del soggetto rimane entro il range di normalità o persino superiore.
- Bulimia nervosa sottosoglia (bassa frequenza o minore durata): diagnosticata quando tutti i criteri di BN sono soddisfatti, fatta eccezione per aspetti riguardanti la frequenza (qui meno di 1 volta a settimana) e/o durata (qui meno di 3 mesi) di crisi bulimiche/condotte compensatorie.
- Disturbo da condotta di eliminazione (*Purging Disorder*): la diagnosi prevede comportamenti di eliminazione ricorrenti (come vomito autoindotto, abuso di lassativi o diuretici o altri farmaci) allo scopo di influenzare il peso o la forma corporea, in assenza di crisi bulimiche; l'autostima è indebitamente influenzata dalla forma/peso del corpo o c'è un'intensa paura di ingrassare.
- Sindrome da alimentazione notturna (*NES*, dall'inglese *Night Eating Syndrome*): essa viene diagnosticata in caso di episodi ricorrenti di alimentazione notturna, intesa sia come mangiare dopo un risveglio notturno sia come introduzione di un'eccessiva quantità di cibo dopo la cena. Gli individui che ne sono affetti consumano in media almeno il 25% del loro introito nutrizionale giornaliero dopo la cena e/o si svegliano durante la notte per mangiare almeno 2 volte a settimana; inoltre provano un forte desiderio di mangiare durante la notte ritenendo che ciò sia necessario per addormentarsi e/o per riprendere a dormire dopo essersi svegliati (Allison et al., 2010). Va precisato che tale comportamento è del tutto consapevole e viene ricordato dal soggetto che ne è affetto (Allison et al., 2010), quindi non è spiegabile come un disturbo del sonno; in ciò si distingue dal *SERD* (dall'inglese *Sleep-Related Eating Disorder*), altra patologia caratterizzata da alimentazione notturna ma in assenza di consapevolezza, motivo per cui viene classificata tra i disturbi del sonno come parasonnia (AASM, 2014).

Infine troviamo i disturbi della nutrizione e dell'alimentazione **non altrimenti specificati** (**DANAS**; APA, 2013): si tratta di una categoria in cui vengono raggruppati quei disturbi del comportamento alimentare senza caratteristiche precise, per esempio per mancanza di informazioni sufficienti.

2.1.2 *Eziopatogenesi*

Come per altri disturbi, è piuttosto improbabile che un unico fattore sia responsabile di un disturbo dell'alimentazione. Diversi settori della ricerca attuale quali la genetica, la neurobiologia, studi sulle pressioni socioculturali che valorizzano la magrezza, sulla personalità, sul ruolo della famiglia e su quello di eventi ambientali stressanti ci portano alla conclusione che i disturbi dell'alimentazione siano il risultato di diverse influenze che convergono nella vita di un individuo (Kring et al., 2016) e quindi abbiano una base multifattoriale. Tra i vari fattori troviamo:

- Fattori genetici:

I DCA mostrano una chiara componente di familiarità (Kring et al., 2016). Parenti di primo grado di giovani donne con anoressia nervosa hanno probabilità fino a 10 volte maggiori rispetto alla media di presentare essi stessi il disturbo (Strober et al., 2000); lo stesso vale per la bulimia nervosa, dove i parenti di primo grado di donne con BN hanno probabilità fino a 4 volte superiori di avere il disturbo (Kasset et al., 1989). Anche studi su gemelli portano ulteriori prove in questa direzione: la maggior parte degli studi sia sull'AN sia sulla BN mette in luce tassi di concordanza più alti per i gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti (Bulik et al., 2000) ed emerge che i geni sono responsabili in notevole misura della varianza tra gemelli con disturbi dell'alimentazione (Wade et al., 2000). Diversi risultati inoltre suggeriscono che aspetti chiave di disturbi dell'alimentazione come l'insoddisfazione per il proprio corpo, l'intenso desiderio di essere magri, le abbuffate e l'eccessiva preoccupazione per il proprio peso siano tutti ereditabili e sembra esserci un'importante componente genetica anche alla base di alcune caratteristiche di personalità tipicamente associate con i DCA, come emozionalità negativa ed imbarazzo (Klump et al., 2002). Alcuni studi di *genome-wide-association (GWAS)* hanno identificato numerosi polimorfismi di singolo nucleotide (SNP) associati con l'anoressia e otto loci genici associati con questo disturbo (Watson et al., 2019).

- Fattori neurobiologici:

I cambiamenti comportamentali riscontrati nei DCA risultano associati con cambiamenti funzionali nei circuiti cerebrali e nelle connessioni che regolano aspetti di ricompensa, apprendimento di abitudini, enterocezione e costruzione del sé; in particolare sono state riscontrate alterazioni nelle regioni corticali striatali, dell'insula e frontali (il cosiddetto "*default mode network*"; Bartholdy et al., 2019).

Inoltre nel corso degli anni sono stati riportati numerosi dati a sostegno di anomalie neurotrasmettitoriali nei disturbi alimentari (Kring et al., 2016). Sembra esserci un'influenza da parte degli oppioidi endogeni, sostanze prodotte dall'organismo in grado di ridurre le sensazioni di dolore, migliorare l'umore e sopprimere l'appetito (Bear et al., 2016). Gli oppioidi vengono liberati

durante il digiuno e si è ipotizzato che svolgano un ruolo nell'anoressia, nella bulimia e nel BED: ad esempio la frequente condizione di digiuno presente nelle persone con AN può aumentare i livelli di oppioidi endogeni, i quali producono un tono dell'umore positivo che costituisce un rinforzo positivo (Marrazzi e Luby, 1986). Anche l'eccesso di attività fisica che si riscontra in alcune persone con DCA tenderebbe ad incrementare gli oppioidi endogeni e pertanto costituirebbe anch'essa un rinforzo positivo (Kring et al., 2016). Altre ricerche hanno evidenziato un'influenza da parte di altri due neurotrasmettitori: la serotonina, legata all'ingestione di cibo e alla sensazione di sazietà, e la dopamina, associata invece agli aspetti di ricompensa e al piacere che sono propri del cibo (Kring et al., 2016). Per quanto riguarda la serotonina diversi studi hanno riscontrato bassi livelli di tale neurotrasmettitore sia nell'anoressia sia nella bulimia (Bear et al., 2016); questo deficit serotoninergico potrebbe anche essere collegato agli aspetti depressivi che spesso si presentano in comorbilità con AN e BN (Kring et al., 2016). L'anoressia nervosa in realtà di base sarebbe associata ad un'iperattività serotoninergica; tale aspetto contribuisce a forti componenti d'ansia, presenza di ossessioni e sazietà che portano alle condotte di restrizione tipiche di questo disturbo e, riducendo drasticamente l'apporto nutrizionale, viene a mancare quell'apporto fondamentale di serotonina proveniente dal cibo (in particolare dal triptofano, precursore di tale neurotrasmettitore e presente in moltissimi alimenti quali ad esempio latticini e cioccolato). La bulimia nervosa invece parte da un'ipoattività serotoninergica di base; sappiamo che la serotonina è coinvolta nella sensazione di sazietà e quindi i diminuiti livelli di questo neurotrasmettitore potrebbero contribuire ad una costante sensazione di fame e alle conseguenti abbuffate che caratterizzano questa popolazione clinica (Bear et al., 2016). Un ruolo molto importante nel comportamento alimentare è rappresentato anche dal neurotrasmettitore dopamina, la quale è legata alla motivazione ad ottenere cibo ed altre cose piacevoli o gratificanti (Bear et al., 2016). Ad esempio uno studio con risonanza magnetica funzionale (fMRI) in cui sono state confrontate donne con anoressia nervosa rispetto a controlli sani ha rilevato che le donne con AN riferivano di provare emozioni più positive in presenza di immagini di donne sottopeso rispetto ad immagini di donne normali o sovrappeso, preferite invece dai controlli (Fladung et al., 2010). Andando ad analizzare l'attivazione cerebrale si è visto che essa corrispondeva a questa valutazione delle proprie emozioni: rispetto ai controlli sani infatti le donne con AN mostravano una maggior attivazione nello striato ventrale – area collegata alla dopamina e alla ricompensa – mentre osservavano immagini di donne sottopeso.

- Fattori cognitivo-comportamentali

Questi fattori neurobiologici tuttavia non spiegano molto bene alcuni aspetti dei DCA quali ad esempio la presenza di un'intensa paura di ingrassare, distorsioni nell'immagine corporea e le frequenti perdite di controllo rispetto al cibo (Kring et al., 2016). Le teorie cognitivo-

comportamentali ritengono che alla base di ciò ci siano consistenti alterazioni affettive, comportamentali e nella modalità di pensiero che contraddistinguono i soggetti affetti da DCA: essi possono presentare schemi cognitivi disadattivi che ne restringono l'attenzione dirigendola verso pensieri ed immagini legati al cibo e a tutto ciò che ha una relazione con l'immagine corporea (Fairburn et al., 1999) e tendono a ricordare meglio queste cose, il che suggerisce che in questi individui sia presente un *bias* per il cibo e l'immagine corporea (Kring et al., 2016).

Per quanto riguarda l'anoressia nervosa ad esempio la paura di ingrassare e la distorsione dell'immagine corporea fanno del calo ponderale un potente elemento di rinforzo (Kring et al., 2016); comportamenti che permettono di raggiungere/mantenere una condizione di magrezza vengono rinforzati dalla riduzione dell'ansia verso la possibilità di ingrassare, così come dai commenti altrui (in particolare da parte di pari e familiari) circa il loro peso-forma e dal senso di padronanza e di auto-controllo che sperimentano con lo stare a dieta e il perdere peso (Fairburn et al., 1999). Una consistente influenza viene esercitata anche da alcune variabili di personalità come marcato perfezionismo e senso di inadeguatezza, che possono portare un individuo a preoccuparsi eccessivamente del proprio aspetto e a fare della dieta un potente fattore di rinforzo; inoltre in un mondo in cui la magrezza continua ad essere esaltata come canone ed ideale di bellezza, essere sovrappeso e tendere a confrontare se stessi con altri ritenuti più attraenti sono tutti elementi che possono contribuire ad un senso di insoddisfazione verso il proprio corpo (Kring et al., 2016). Infine anche la componente emotiva gioca un ruolo molto importante: come possiamo immaginare questi soggetti esperiscono consistenti emozioni negative, che risultano predittive di comportamenti alimentari alterati (Kring et al. 2016). Provano anche sensazioni positive ma la loro affettività positiva spesso si caratterizza da una scarsa capacità discriminativa fra differenti stati emozionali positivi (Selby et al., 2020): ad esempio arrivano a giudicare ugualmente gratificanti una sensazione di autentica felicità/successo e l'aver raggiunto un calo ponderale; anche questa incapacità risulta un fattore predittivo nello sviluppo di disturbi alimentari (Selby et al., 2020).

Il comportamento alimentare e la cognizione delle persone con bulimia e con disturbo da *binge-eating* funzionano in maniera analoga ma molto più estrema rispetto a quadri emersi in chi segue restrizioni dietetiche (Kring et al., 2016). Anche le persone con bulimia nervosa sono eccessivamente preoccupate di eventuali incrementi ponderali e in generale dell'immagine corporea ed hanno una scarsa autostima ed intense emozioni negative (Kring et al., 2016). Seguono pertanto regimi di restrizioni alimentari molto rigidi, troppo drastici per non essere infranti e tali inosservanze scaturiscono frequenti episodi di abbuffate; ne conseguono via via sentimenti di disgusto e paura di ingrassare che li portano a condotte compensatorie, alimentando un circolo

vizioso che va a ledere ulteriormente la loro autostima e li porta a nuove abbuffate e condotte di compensazione (Fairburn, 1997). Le persone affette da *binge-eating* generalmente si abbuffano in presenza di situazioni stressanti ed emozioni negative, spesso come strategia – del tutto inefficace – per regolare questi stati affettivi negativi (Kring et al., 2016).

- Fattori socioculturali

Diversi fattori socio-culturali sembrano svolgere un ruolo cruciale nelle percezioni distorte e nelle abitudini alimentari inappropriate degli individui con DCA (Kring et al., 2016). Tra questi troviamo innanzitutto l'estrema importanza attribuita alla magrezza intesa come canone di bellezza da parte della nostra società, accentuatasi nell'ultimo secolo e diffusa soprattutto tra le donne: questa preoccupazione porta ad un incremento degli sforzi per stare a dieta (Reba-Harrelson et al., 2009) e in molte persone le diete protratte e ripetute precedono lo sviluppo di DCA; inoltre questa specie di ossessione culturale per la magrezza espressa dai media attraverso figure estremamente esili che propongono è predittiva di una maggior insoddisfazione per il proprio corpo (Groesz et al., 2002), che a sua volta precede lo sviluppo di DCA. La nostra società si contraddistingue anche da uno stigma associato all'essere sovrappeso (Kring et al., 2016): oltre a corrispondere ad una forma fisica indesiderata, l'essere grassi viene associato all'insuccesso e allo scarso autocontrollo e assume connotazioni negative che portano a percepire gli obesi come pigri o incapaci, meno intelligenti, individui timidi e solitari.

Le donne hanno maggiori probabilità rispetto agli uomini di sviluppare DCA probabilmente a causa di standard culturali che enfatizzano più per il genere femminile il desiderio di conformarsi ad un ideale di magrezza (Kring et al., 2016); inoltre il rischio di sviluppare DCA aumenta notevolmente per quelle categorie da cui in genere ci si aspetta maggior magrezza o controllo del peso, quali ad esempio modelle, danzatrici e ginnaste (Garner et al., 1980). Un altro fattore socioculturale molto importante è rappresentato dall'oggettivazione del corpo, soprattutto femminile; ciò può portare alcune donne a vedere il proprio corpo come lo vedono gli altri (quindi ad "auto-oggettivarsi"), il che può accrescere l'insoddisfazione nei suoi confronti e quindi il rischio di patologia alimentare (Friedrickson e Roberts, 2006).

L'anoressia nervosa sembra essere presente in molte culture mentre la bulimia nervosa tende a prevalere nelle società industrializzate ed occidentalizzate (Kring et al., 2016); inoltre i DCA sono leggermente più diffusi tra le popolazioni caucasiche, rispetto a quelle afroamericane (Kring et al., 2016).

2.1.3 Trattamenti

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) sono disturbi psichiatrici che presentano importanti manifestazioni psicopatologiche e complicanze mediche rilevanti: rappresentano i disturbi psichiatrici in cui è maggiormente necessaria una collaborazione tra psichiatra ed internista. Serve dunque un approccio multidisciplinare, all'interno del quale la cura psichiatrica costituisce il fondamento del trattamento e deve essere effettuata in combinazione con altre specifiche modalità di cura (APA, 2013).

La condizione fisica di questi pazienti può essere talmente grave da richiedere un ricovero ospedaliero: in presenza di anoressia nervosa ad esempio spesso è necessario un intervento medico per aumentare in maniera graduale e monitorare attentamente l'assunzione di cibo, oltre che per regolare gli squilibri elettrolitici associati; il decremento ponderale talvolta può raggiungere livelli tali da rendere necessaria l'alimentazione per via endovenosa per salvare la vita della persona che ne è affetta (Kring et al., 2016).

Le pratiche di trattamento si devono regolare innanzitutto in base all'età di esordio; in particolare sono necessari adattamenti legati al livello di motivazione, funzionamento interpersonale, linguaggio e stile comunicativo, necessità di sorveglianza delle complicanze mediche e coinvolgimento dei genitori e della famiglia del paziente, tutti aspetti variabili a seconda della fase di sviluppo del soggetto che abbiamo in cura (Treasure et al., 2020). Per esempio le famiglie vengono fortemente incoraggiate nella gestione dei sintomi nel caso di un paziente adolescente, mentre con un soggetto adulto la forma e il contenuto di un coinvolgimento familiare vengono ampiamente ridimensionati (Treasure et al., 2020). Altre importanti caratteristiche da considerare nella definizione dei protocolli di trattamento sono la presenza di una scarsa consapevolezza di malattia, una bassa percentuale di richiesta di aiuto, una scarsa convinzione di sé (*self-efficacy*) e un'elevata frequenza di *drop-out* all'inizio e durante il trattamento (Kring et al., 2016).

2.1.3.1 Trattamenti farmacologici

Il principale trattamento farmacologico per i disturbi alimentari consiste nella somministrazione di farmaci antidepressivi, data la frequente comorbidità di tali patologie con sintomi di tipo depressivo. Sebbene tali trattamenti siano abbastanza efficaci per la bulimia nervosa (in particolare nel ridurre condotte di eliminazione ed abbuffate), non lo sono affatto per altri DCA come anoressia nervosa e disturbo da *binge-eating* (Kring et al., 2016). Effetti positivi per il BED sono emersi dalla somministrazione di lisdexanfetamina, unico farmaco raccomandato dalla FDA (*Food and Drug Administration*) per tale disturbo (Treasure et al., 2020); anche trial di farmaci

antiobesità - come la sibutramina e l'atomoxetina -hanno dato risultati promettenti rispetto al BED, ma sono necessari ulteriori studi. Per l'ARFID alcuni benefici sono emersi dall'assunzione dell'antistaminico ciproepadina mentre mancano completamente trial farmacologici nel picacismo e nel disturbo da ruminazione (Treasure et al., 2020). Nel complesso i tassi di abbandono nella terapia farmacologica sono piuttosto elevati e le recidive sono frequenti quando l'assunzione dei farmaci viene sospesa (Kring et al., 2016).

2.1.3.2 Trattamenti psicologici

Accanto a quello farmacologico troviamo sempre un intervento di tipo psicologico, passaggio essenziale ed imprescindibile nella cura di un DCA. Il trattamento psicologico dell'anoressia nervosa deve concentrarsi innanzitutto sull'incremento ponderale: la terapia deve aiutare la persona ad aumentare di peso per evitare complicanze mediche e possibilità di morte e in questa direzione sono emersi buoni risultati da interventi di stampo comportamentale basati sul condizionamento operante (ad esempio con rinforzi positivi per l'aumento di peso; Hsu, 1990). Oltre a questo obiettivo primario il trattamento psicologico dell'AN generalmente comprende un percorso di psicoterapia cognitivo-comportamentale (*CBT*, dall'inglese: *Cognitive Behavioral Therapy*), efficace nell'attenuazione di numerosi sintomi associati al disturbo e nella riduzione del rischio di recidiva (Kring et al., 2016); si tratta dell'intervento che prevale tra la popolazione adulta. Anche i trattamenti familiari sembrano molto promettenti, anche se necessitano di ulteriori ricerche che ne confermino l'efficacia: essi si basano sull'idea che le interazioni tra i membri della famiglia possano giocare un ruolo di primo piano nel trattamento del disturbo e vengono applicati soprattutto tra la popolazione adolescente, dove vengono raccomandati come interventi di prima linea (Hilbert et al., 2017).

Il trattamento psicologico elettivo per la bulimia nervosa è la terapia cognitivo-comportamentale, la quale prevede che si mettano in discussione i canoni sociali relativi all'avvenenza fisica, che si contrastino le convinzioni rispetto alla magrezza, al sovrappeso e alla dieta che sfociano in severe restrizioni alimentari e che si ristabiliscano comportamenti alimentari normali (Kring et al., 2016); alcuni studi suggeriscono che l'efficacia di tale terapia possa essere incrementata aggiungendo elementi di esposizione e prevenzione della risposta (Fairburn et al., 1995) o tecniche di auto-aiuto con supervisore, che consistono nel fornire al paziente manuali di auto-aiuto su temi quali il perfezionismo, l'immagine corporea, i pensieri negativi e la relazione tra cibo e salute (Steele et al., 2011). I suoi esiti sono buoni a breve e a lungo termine e la CBT da sola risulta più efficace del trattamento farmacologico (Kring et al., 2016). Si tratta del trattamento prevalente tra gli adulti e terapia alternativa tra gli adolescenti, tra i quali come intervento di prima

linea continua ad essere proposta la terapia incentrata sulla famiglia (Treasure et al., 2020). Alcuni studi hanno riscontrato buoni risultati nel trattamento della BN anche dalla terapia interpersonale, con efficacia comparabile ma tempistiche più dilatate rispetto alla CBT (Kring et al., 2016).

Il trattamento cognitivo-comportamentale risulta efficace anche nel disturbo da *binge-eating*, dove l'obiettivo principale consiste nel ridurre le abbuffate dando importanza all'automonitoraggio, all'autocontrollo e alle tecniche di *problem-solving* relative all'alimentazione (Kring et al., 2016). Trial clinici controllati e randomizzati hanno dimostrato che anche per il BED – come per la BN - la terapia interpersonale risulta altrettanto efficace della CBT (Wilson et al., 2010).

Per quanto riguarda le altre categorie di disturbi alimentari linee guida internazionali suggeriscono di trattare tali patologie con i trattamenti proposti per il DCA a cui maggiormente si accostano tra quelli maggiormente indagati in letteratura (Treasure et al., 2020).

2.2 Il sonno nei DCA

I disturbi del sonno come difficoltà ad addormentarsi, difficoltà a mantenere il sonno e risvegli prima del solito colpiscono circa il 27% degli adulti negli USA (Olfson et al., 2018). In particolare un sonno disturbato viene spesso lamentato da individui con diversi tipi di psicopatologia (Cooper et al., 2020) e quando c'è una co-morbilità tra patologie psichiatriche e disturbi del sonno non solo viene sperimentata una sintomatologia più severa ma anche gli esiti del trattamento risultano compromessi (con una parziale remissione o non remissione, piuttosto che totale remissione; Bartlett e Jackson, 2016).

Una patologia psichiatrica associata a consistenti disturbi del sonno è proprio quella dei disturbi del comportamento alimentare (DCA): molte persone affette da DCA lamentano sintomi di insonnia e a loro volta alterazioni del sonno sono state collegate a notevoli compromissioni nei comportamenti alimentari (Christensen e Short, 2021). Sappiamo che mangiare e dormire sono due comportamenti che scandiscono la giornata di ogni individuo, essenziali per un adeguato funzionamento fisico e psicologico (Stickgold e Walker, 2007); quando questi due pattern comportamentali sono disregolati comportano notevole distress e numerose ricadute sul piano fisico e psicologico (Allison et al., 2016).

Andando ad indagare la letteratura sulle caratteristiche del sonno nei disturbi alimentari possiamo notare immediatamente come essa sia piuttosto scarsa ed equivoca rispetto allo stesso tipo di indagini condotte per altri disturbi psichiatrici, come ansia e depressione (Allison et al., 2016); inoltre i pochi studi che hanno esaminato la relazione tra sonno e DCA si sono limitati soprattutto a misure di tipo soggettivo del sonno come questionari e sondaggi, con una pressoché totale

manca di dati oggettivi ricavati ad esempio tramite polisonnografia (PSG) o strumenti actigrafici (Allison et al., 2016). Altra criticità è rappresentata dal fatto che ad oggi la maggior parte della ricerca in questo settore si è focalizzata sulla prevalenza e natura dei disturbi del sonno (ad esempio ritardo nell'addormentamento, alterazioni nell'architettura del sonno) nei DCA piuttosto che andare ad approfondire i meccanismi alla base di questa associazione tra sonno ed alimentazione, i quali rimangono quindi attualmente poco compresi ed esplorati (Christensen e Short, 2021).

Questa carenza di pubblicazioni risulta ancor più eclatante considerando che buona parte dei soggetti affetti DCA lamenta disturbi del sonno (Cooper et al., 2020): circa il 57% dei soggetti con DCA riporta alterazioni a riguardo, tra cui difficoltà ad addormentarsi (il più comune), parasonnie, ipersonnia, risvegli mattutini precoci e risvegli nel mezzo della notte (Kim et al., 2010), facendo del sonno insufficiente una caratteristica clinica centrale dei DCA.

2.2.1 Panoramica generale

Un sonno alterato potrebbe costituire un importante fattore di rischio nello sviluppo e nel mantenimento dei disturbi del comportamento alimentare (DCA), fin dall'adolescenza (Cooper et al., 2020); inoltre i sintomi d'insonnia sono collegati ad esiti più poveri nel trattamento dei disturbi alimentari (Allison et al., 2016), in quanto potrebbero ostacolare la guarigione ed incrementare i tassi di ricaduta a seguito di una psicoterapia di successo (Christensen e Short, 2021): in uno studio ad esempio è stato dimostrato come la presenza di insonnia (soprattutto cronica) in *baseline* fosse predittiva di risultati più scarsi dopo 6 mesi di trattamento (Lombardo et al., 2015). L'influenza sembra avvenire anche nella direzione opposta, come suggerito da alcuni studi longitudinali: una ricerca condotta su un gruppo di studenti portoghesi ha evidenziato come sintomi di DCA in *baseline* fossero predittivi di insonnia (con problemi ad addormentarsi e risvegli notturni) a distanza di 1 anno e 2 anni di *follow-ups* (Bos et al., 2013); in un altro studio la presenza di DCA in giovani adulti è risultata predittiva di disturbi del sonno addirittura a distanza 7 anni di *follow-up* (Nagata et al., 2021), suggerendo possibili conseguenze a lungo termine (anche) nel sonno di chi è stato affetto da un disturbo alimentare. Emerge quindi l'ipotesi di una relazione bidirezionale tra compromissioni del sonno e dell'alimentazione, come se alterazioni in questi due pattern si influenzassero ed esacerbassero a vicenda (Linnaranta et al., 2020). Questa relazione sembra rafforzarsi con la severità dei sintomi legati al disturbo alimentare (Aspen et al., 2014): in uno studio è stato riscontrato come fino al 25-30% di soggetti con piena diagnosi di DCA riportino sintomi di insonnia clinicamente significativi, percentuale superiore rispetto al 14% tra i soggetti ad alto rischio per un DCA e al 5% tra i partecipanti sani (Sauchelli et al., 2016). Sappiamo che in generale – ovvero in popolazioni cliniche e non - un'alterazione della durata media del sonno comporta

mediamente un incremento nel rischio di mortalità del 12% (per chi dorme poco) e del 30%, (per chi dorme più a lungo; Cappuccio et al., 2010); quando queste alterazioni si presentano all'interno di un quadro clinico di DCA si stima che il tasso di mortalità – già incrementato al 6% dalla presenza del “solo” disturbo alimentare (Bartlett e Jackson, 2016) - raggiunga livelli piuttosto critici. Il sonno dei pazienti con DCA può essere addirittura più compromesso di quello dei soggetti con depressione (Bartlett e Jackson, 2016), aspetto molto significativo e che ci dovrebbe allarmare sapendo che l'alterazione del sonno rientra tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di depressione (Short et al., 2019) e di molte altre patologie mentali come ansia o disturbo da abuso di sostanze (Allison et al., 2016)

Come vedremo meglio nei paragrafi seguenti - soffermandoci su quei DCA in cui stata maggiormente indagata tale relazione, principalmente AN, BN, BED e NES - i meccanismi che sottostanno a questa associazione tra disturbi del sonno e rischio di DCA sono complessi e probabilmente coinvolgono un'alterazione nella regolazione neurologica ed endocrina (ad esempio legata a neuropeptidi quali leptina, orexina, grelina) che sta alla base di entrambi questi comportamenti, associata con aspetti di malnutrizione, alimentazione sregolata, anomalie ponderali e fattori stressanti co-occorrenti provenienti dall'ambiente e/o di salute mentale (ad esempio la presenza di depressione; Allison et al., 2016).

2.2.1.1 Sonno e Anoressia Nervosa

Diversi studi hanno riscontrato che i pazienti con AN presentano una maggiore prevalenza di sintomi d'insonnia e un sonno meno ristorativo rispetto ai controlli (Allison et al., 2016): sono stati rilevati risvegli più lunghi e frequenti, una ridotta durata totale ed efficienza del sonno, una riduzione del sonno ad onde lente (SWS) e della componente REM (Lundgren et al., 2008). Uno studio cross-sezionale più recente (Asaad et al., 2018) ha valutato i problemi del sonno in soggetti sia con AN sia con BN usando lo *Structured Sleep Disorder Questionnaire* e una PSG notturna: indipendentemente da sintomi depressivi in comorbilità i risultati hanno mostrato significativi disturbi di insonnia, parasonnie e ipersonnolenza diurna caratterizzanti l'architettura del sonno di entrambe le categorie di pazienti AN e BN. Nei soggetti con AN l'entità di queste alterazioni – in particolare la maggior durata e numero di risvegli notturni – sarebbe addirittura maggiore rispetto a quella dei soggetti con sola depressione maggiore (Delvenne et al., 1992). Si tratta di un insieme di dati piuttosto impressionante ed allarmante, considerato che l'insonnia è una caratteristica clinica centrale della depressione maggiore (Allison et al., 2016). Altre ricerche invece contraddicono questi risultati, o riportando un disturbo del sonno non significativo in quelli con AN (Latzer et al., 2001) o solo una durata del sonno accorciata (Benca et al., 1992). Misure di tipo soggettivo hanno

riscontrato che il 50.3% dei pazienti con AN riporta di disturbi del sonno, i quali risultano associati con una maggiore severità del disturbo alimentare (Kim et al., 2010).

Sono state riscontrate differenze nel sonno anche tra i due sottotipi di anoressia: rispetto al sottotipo con restrizioni (AN-R), quella con crisi bulimiche/condotte di eliminazione (AN-B) mostra disturbi del sonno significativamente maggiori, in particolare rispetto alla qualità, latenza e durata del sonno; inoltre questo gruppo sembra caratterizzato da una maggior sonnolenza diurna e da una significativa propensione verso un cronotipo serale (Bat-Pitault et al., 2021).

Questi problemi del sonno riscontrati nei soggetti con AN sono probabilmente legati alla malnutrizione (Delvenne et al., 1996) e al basso BMI (Della Marca et al., 2004) che contraddistinguono il profilo clinico dei pazienti affetti da questo DCA. Sappiamo che la malnutrizione danneggia severamente il normale funzionamento neurologico – tra cui quello di alcune aree legate al sonno - ed endocrino, così come l'attività della maggior parte degli organi (Allison et al., 2016); a livello neurologico in particolare sono state riscontrate alterazioni talamiche nei pazienti con AN (Geisler et al., 2016) ed è ben noto il ruolo cruciale svolto dal circuito talamocorticale nella regolazione delle oscillazioni del sonno (Tsai et al., 2010). A supporto del ruolo svolto dalla malnutrizione uno studio EEG ha rilevato un netto miglioramento del sonno in pazienti AN a seguito di un incremento ponderale: mentre inizialmente – con basso BMI – mostravano una marcata riduzione del sonno (in particolare SWS) e maggior irrequietezza, dopo l'aumento di peso sono stati registrati incrementi nella durata del sonno e nella componente REM (Lacey et al., 1975)

Un possibile collegamento tra malnutrizione e alterazioni del sonno è rappresentato innanzitutto dalle variazioni a carico del neuropeptide orexina (Lauer e Krieg, 2004). L'orexina (o ipocretina) viene rilasciata dall'area ipotalamica laterale ed è stata individuata come possibile *link* tra sonno e alimentazione in quanto essa è coinvolta sia nella regolazione del ciclo sonno-veglia sia nella gestione dei comportamenti legati alla nutrizione (Bear et al., 2016): in particolare elevati livelli di orexina promuovono la veglia/attivazione e stimolano la ricerca di sostanze con cui nutrirsi (Allison et al., 2016). L'orexina funge da peptide “oressigenico”, cioè stimolatore del comportamento alimentare (Bear et al., 2016) e i suoi livelli variano in funzione di un altro ormone coinvolto nella regolazione del comportamento alimentare, la leptina; la leptina rappresenta un ormone “anoressizzante” e svolge un'azione complementare a quella dell'orexina: quando aumenta induce un'inibizione del comportamento alimentare, quando si riduce stimola la ricerca di cibo (Bear et al., 2016). È stato ipotizzato che i livelli di orexina siano incrementati durante uno stato di fame (caratteristico di un profilo di anoressia nervosa) per promuovere la veglia e sollecitare il

corpo alla ricerca di cibo (Allison et al., 2016). Uno studio (Sauchelli et al., 2016) ha misurato le concentrazioni plasmatiche di orexina in pazienti adulti con AN mettendole in relazione ai disturbi del sonno, valutati tramite il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, Buysse et al., 1989). Dai risultati al PSQI è emerso che i soggetti con AN presentavano più disturbi del sonno ed una qualità del sonno complessivamente peggiore rispetto ai controlli sani e tra questi pazienti maggiori concentrazioni di orexina erano correlate in maniera significativa ad un'inferiore qualità ed efficienza del sonno, anche se tali concentrazioni non differivano significativamente rispetto ai controlli (Sauchelli et al., 2016); elevate concentrazioni di orexina e un sonno totale inadeguato erano inoltre predittivi di scarsi esiti nel trattamento dell'AN (Sauchelli et al., 2016). Altri dati in letteratura hanno mostrato evidenze contrastanti circa i livelli di orexina nei soggetti AN: talvolta risultano inferiori, talvolta più elevate e talvolta comparabili (Sauchelli et al., 2016); per spiegare questa discrepanza Sauchelli e collaboratori hanno suggerito diverse possibili modalità di influenza alla base di questa relazione tra i livelli di orexina e le alterazioni del sonno, tra cui un'alterata espressione dei recettori per questo neuropeptide e/o una disregolazione legata ad altri segnali che regolano l'appetito durante uno stato di malnutrizione, come la leptina o il glucosio (Sauchelli et al., 2016). Quindi sostanzialmente i soggetti con AN potrebbero manifestare disturbi del sonno secondari ad una disregolazione dei recettori per l'orexina causata da una condizione di malnutrizione. Va però precisato che non tutti i pazienti manifestano questa disregolazione, suggerendo che il coinvolgimento dell'orexina in tal senso rappresenti solo un possibile meccanismo d'azione biologico che influenza il sonno dei soggetti con AN (Allison et al., 2016). Alcuni ricercatori hanno suggerito di valutare l'andamento nella secrezione circadiana di questo ed altri ormoni che regolano il consumo di cibo: per quanto riguarda l'orexina ad esempio nei soggetti con AN sono stati rilevati livelli significativamente maggiori soprattutto nel pomeriggio/sera – potenzialmente relati ai problemi del sonno che sperimentano - rispetto ai controlli sani, i quali presentavano invece valori più elevati al mattino ed una drastica riduzione verso sera (Galusca et al., 2015). Molti studi hanno suggerito alterazioni di questo stampo anche in altre sostanze endogene che svolgono funzioni analoghe, come obestatina, grelina e leptina (Germain et al., 2007; Germain et al., 2009). Sembra quindi esserci un collegamento tra queste alterazioni circadiane e AN; serviranno maggiori studi per esaminare gli effetti che tali anomalie hanno sui sintomi di anoressia e viceversa (Kim e Lee, 2020).

Per quanto l'AN sia il DCA in cui è stato maggiormente approfondito l'aspetto del sonno, anche in questa popolazione le evidenze rimangono ad oggi insufficienti e contraddittorie (Cooper et al., 2020). In particolare negli ultimi anni è stata condotta una limitata ricerca oggettiva sul sonno

(ad esempio con PSG, EEG) in questa tipologia di pazienti e poco si conosce circa l'impatto di questi problemi sugli esiti del trattamento per AN (Delvenne et al., 1996).

2.2.1.2 Sonno e Bulimia Nervosa

Rispetto al volume di ricerca condotto nell'anoressia nervosa, le indagini sulle caratteristiche del sonno nella popolazione diagnostica della bulimia nervosa (BN) risultano piuttosto limitate (Kim e Lee, 2020). Ricerche elettroencefalografiche (EEG) condotte per lo più tra gli anni '80 e '90 non hanno riscontrato differenze significative nell'architettura del sonno di pazienti BN e controlli sani (Lundgren et al., 2008) e quando comparati con pazienti con disturbo depressivo, i soggetti BN presentano un sonno decisamente meno disturbato (Lauer et al., 1990). Da alcuni studi è emerso come i soggetti con BN non presentino significative alterazioni nella durata, latenza o qualità del sonno ma tendano a riportare soggettivamente maggiori difficoltà rispetto ai controlli (Latzer et al., 1999). Inoltre dati actigrafici hanno rilevato tempistiche ritardate di circa un'ora nel ciclo sonno-veglia dei pazienti BN, probabilmente legate agli episodi serali di *binge-eating* che spesso contraddistinguono il loro profilo clinico (Kim e Lee, 2020). Nel complesso l'alterazione del sonno nei pazienti con BN risulta molto meno marcata rispetto ai soggetti con AN, probabilmente a causa dell'assenza di malnutrizione nella bulimia nervosa (Allison et al., 2016). Un dato contrastante proviene tuttavia da un recente studio cross-sezionale in cui è stato esaminato il sonno di soggetti con BN sia tramite misurazioni oggettive (mediante PSG) sia a livello soggettivo attraverso dati *self-report* (Asaad et al., 2018): i dati EEG hanno registrato una ridotta efficienza ed un'incrementata latenza del sonno, le valutazioni soggettive hanno riportato livelli significativi di insonnia, parasonnie e sonnolenza diurna (Asaad et al., 2018); sono emerse quindi da qui alterazioni del tutto analoghe a quelle dei pazienti con anoressia nervosa.

Anche in questo gruppo diagnostico la ricerca sul sonno è carente, in particolare mancano studi con misure oggettive come PSG e strumenti actigrafici (Allison et al., 2016).

2.2.1.3 Sonno e Disturbo da Binge-Eating

La letteratura sul sonno nel disturbo da *binge-eating* (BED) risulta piuttosto limitata sia rispetto alla relazione sonno-obesità sia rispetto alla ricerca (già carente) del sonno negli altri DCA (Allison et al., 2016): ad oggi pochissimi studi hanno esaminato specificamente i *patterns* del sonno in soggetti affetti da BED; di conseguenza c'è una significativa mancanza di informazioni in merito alle abitudini del sonno di questi pazienti e ancor meno si conosce quale sia l'impatto del BED sulla qualità del sonno o l'impatto di un sonno compromesso sugli esiti del trattamento di questo disturbo (Allison et al., 2016).

Sappiamo che buona parte dei soggetti BED convive con una condizione di sovrappeso o di obesità (Kring et al., 2016) e la letteratura ha ampiamente dimostrato come tale patologia fisica sia associata a consistenti disturbi del sonno, tra cui insonnia e riduzione della durata complessiva (Chan et al., 2018). Quindi di certo l'obesità costituisce un fattore che contribuisce ampiamente alle consistenti alterazioni del sonno che vengono riscontrate nei soggetti BED (Kim e Lee, 2020); diversi dati tuttavia suggeriscono un collegamento sonno-BED indipendentemente dalla relazione tra sonno ed obesità (Allison et al., 2016). Secondo misure soggettive del sonno ricavate tramite il PSQI, i soggetti con co-presenza di BED ed obesità manifestano una qualità del sonno complessivamente più povera sia rispetto agli individui con sola obesità sia rispetto a controlli sani; inoltre da altre ricerche sono emerse una riduzione dell'efficienza del sonno (Tzischinsky e Latzer, 2006) ed un incremento nella sua latenza: i partecipanti obesi con BED riportano di impiegare mediamente 25.6 ± 9.4 minuti ad addormentarsi, rispetto ai 16.6 ± 13.2 minuti per gli obesi senza BED e ai 15.5 ± 12.5 minuti dei controlli normopeso (Vardar et al., 2004). Invece non sono state riscontrate differenze significative nella durata del sonno (Vardar et al., 2004). Più di recente è stata indagata la relazione tra sonno e BED in un sottocampione di donne svedesi (Trace et al., 2012). In questo gruppo la patologia BED era associata positivamente ad una ridotta qualità o durata del sonno, anche dopo aver controllato per aspetti di obesità e depressione, altro possibile fattore confondente; in particolare da questo studio è emersa una probabilità di BED fino a 5.5 volte superiore tra chi presenta una compromissione del sonno, rispetto a chi non lamenta alcuna alterazione; incrementi di probabilità simili nel rischio di questo DCA sono stati riscontrati anche tra chi riporta disturbi del sonno sempre presenti (4.8 volte più probabile) e tra chi di solito ha problemi ad addormentarsi (2.5 volte più probabile; Trace et al., 2012). Comunque in letteratura ci sono diversi studi che non hanno riscontrato differenze significative nei parametri del sonno e nei ritmi circadiani tra soggetti obesi con e senza BED (Tzischinsky et al., 2000; Roveda et al., 2018) e anche rispetto a controlli sani (Filipova e Stoffel, 2016). Ad esempio in quest'ultimo studio condotto su studenti è stata valutata la prevalenza del BED e la sua relazione con alcuni comportamenti relati alla produttività in classe, tra cui le abitudini del sonno: l'8% soffriva di BED e circa il 31% riportava di dormire 6 ore o meno per notte; tuttavia non sono state riscontrate differenze significative nella durata del sonno tra studenti con e senza BED (Filipova e Stoffel, 2016). La letteratura che descrive la relazione tra misure soggettive del sonno e BED risulta quindi nel complesso piuttosto limitata e conflittuale e necessita di studi più approfonditi; in particolare urge una maggior considerazione di altri possibili fattori mediatori come aspetti depressivi e disturbi d'ansia (Allison et al., 2016) che sembrano giocare un ruolo significativo (Kenny et al., 2018).

Ancor più limitate e contrastanti sono le evidenze oggettive riguardanti il sonno dei pazienti BED (Allison et al. 2016). In uno studio è stato confrontato il sonno di pazienti obesi con BED rispetto a soggetti con sola obesità e controlli normopeso mediante l'uso di actigrafi e diari del sonno (Tzischinsky et al., 2000) e non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei vari parametri del sonno tra i 3 gruppi; sono state rilevate alcune differenze tra il gruppo di controllo e i soggetti obesi (con o senza BED) mentre nessuna distinzione è emersa tra quelli solamente obesi e quelli con BED. In seguito a questo studio gli stessi autori hanno esaminato il pattern sonno-veglia in una popolazione di bambini (7-11 anni) con BED mediante una valutazione con actigrafo e misure *self-report*: nei bambini obesi con BED è stata rilevata una marcata riduzione nell'efficienza del sonno (sia da misure oggettive che soggettive) rispetto ai soggetti obesi ma senza BED; questa popolazione BED presentava inoltre una maggior difficoltà ad addormentarsi, risvegli più frequenti durante il sonno e un incremento della sonnolenza diurna sia rispetto ai soggetti con sola obesità sia rispetto ai controlli normopeso (Tzischinsky e Latzer, 2006). Rimane comunque da chiarire se queste differenze siano legate agli episodi di *binge-eating* o se siano dovute ad altri fattori confondenti (Allison et al., 2016). Questi 2 unici studi oggettivi actigrafici mettono in luce una conflittuale evidenza nella relazione sonno-BED; studi PSG in questo settore potrebbero aiutare a comprendere meglio questo legame (Allison et al., 2016).

Sono stati individuati diversi possibili fattori e meccanismi alla base della relazione tra sonno e BED (Allison et al., 2016). Aspen e collaboratori (2014) hanno suggerito il coinvolgimento di fattori neuroendocrini che regolano l'appetito e la sazietà come grelina e leptina, i quali lavorano in interazione rispettivamente per segnalare la fame quando il corpo ha bisogno di cibo (grelina) e per promuovere poi un senso di sazietà (leptina; Kim e Lee, 2020). Alcuni studi hanno mostrato che una deprivazione del sonno induce un incremento nei livelli di grelina (Schmid et al., 2008) ed una riduzione nell'espressione di leptina (Taheri et al. 2004) rispetto a condizioni di sonno usuale o più esteso; sappiamo inoltre che ridotti livelli di leptina ed incrementi in quelli di grelina inducono una condizione di fame ed incrementano il rischio di obesità (Leibel, 2002; Korbonits et al., 2004). Considerando questi due aspetti è plausibile che una deprivazione del sonno sia associata ad uno sbilanciamento ormonale in grado di indurre un maggior consumo di cibo ed un incremento nel BMI e facilitare quindi lo sviluppo di BED (Kim e Lee, 2020); servirebbero studi sperimentali con la PSG e prelievi del sangue per misurare questi ormoni nei pazienti con sintomi BED e poter confermare o rifiutare quest'ipotesi (Allison et al., 2016). Le alterazioni del sonno in questa popolazione clinica sembrano collegate anche a compromissioni di tipo affettivo e a difficoltà nella regolazione emozionale: in un recente studio soggetti BED hanno riportato sintomi d'insonnia molto più marcati (rispetto a controlli sani) e questi erano parzialmente o completamente mediati da

sintomi ansiosi o depressivi (Kenny et al. 2018). Infine bisogna tener presente che anche un trattamento farmacologico del BED potrebbe alterare negativamente il sonno dei pazienti a cui viene somministrato: uno dei farmaci usati è la fluvoxamina, la cui assunzione è associata ad un incremento di insonnia, sonnolenza e incubi notturni (Hudson et al., 1998); un altro trattamento farmacologico spesso utilizzato è il topiramato, anch'esso associato ad un aumento di sonnolenza (McElroy et al., 2007); infine la lisdexanfetamina, sostanza stimolante e unico farmaco attualmente approvato dalla FDA nel trattamento del BED, è nota per indurre notevoli difficoltà nell'addormentamento (Adler et al. 2009). I meccanismi alla base di questa relazione sono quindi numerosi e piuttosto complessi; saranno necessari studi sperimentali per chiarire meglio un'interazione ancora tutt'altro che chiara (Allison et al., 2016).

2.2.1.4 Sonno e Night Eating Syndrome (NES)

Da alcune misure soggettive come il PSQI è emerso che soggetti NES non-obesi riportano più disturbi del sonno, maggior uso di farmaci per dormire e una compromissione più marcata nel funzionamento quotidiano rispetto a controlli sani (Lundfren et al., 2008); soggetti con depressione e NES in comorbilità riportano una qualità del sonno più povera, una latenza del sonno incrementata, più disturbi del sonno e una maggior compromissione nel funzionamento quotidiano rispetto a pazienti depressi senza NES (Kocukgoncu et al., 2014); tra i soggetti obesi con NES la maggior parte riporta una lunga storia di problemi nel sonno, percepisce il sonno come un'esperienza negativa e lamenta difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno (Cleator et al., 2014).

Anche da misure oggettive sono state rilevate differenze nel sonno di questi pazienti: dati actigrafici annessi a diari del sonno hanno riscontrato un'anticipazione del primo risveglio e un maggior numero di interruzioni del sonno (O'Reardon et al., 2004; Spaggiari et al., 1994). Altri studi con polisonnografia hanno riscontrato nei soggetti con NES una ridotta efficienza del sonno (con un range di tempo speso a letto effettivamente dormendo compreso tra il 72 e il 76%), una riduzione del sonno NREM (in particolare delle componenti N2 e SWS; Rogers et al., 2006) e ripetuti movimenti masticatori e di deglutizione mentre sono a letto (Spaggiari et al., 1994).

Ci sono diversi disturbi del sonno associati al NES: tra questi troviamo innanzitutto lo SRED, parasonnia caratterizzata da ricorrenti episodi di alimentazione notturna in condizioni di ridotto stato di allerta (AASM, 2014); questa riduzione della consapevolezza può portare gli individui che ne sono affetti ad introdurre elementi strani o tossici e a non avere alcun ricordo di questi episodi (Allison et al., 2016). Un altro disturbo del sonno che contraddistingue il NES è l'insonnia (Allison et al., 2010) e tali pazienti spesso presentano in comorbilità movimenti limbici

periodici (fino al 58% dei pazienti con NES ne manifesta 5 o più per ogni ora di sonno; Vinai et al., 2015) e la sindrome delle gambe senza riposo (circa il 17% ne è affetto; Ohayon e Roth, 2002).

Oltre ai cambiamenti nel sonno questi soggetti presentano diverse alterazioni nei ritmi circadiani: tra queste è stato riscontrato un ritardo nelle tempistiche dei pasti (fino a 4 ore) e dell'attività fisica (Allison et al., 2016) e punteggi più bassi al *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ) rispetto ai controlli appaiati per età e sesso, a indicazione del fatto che i soggetti con NES ritengono di funzionare meglio nella parte serale della giornata piuttosto che al mattino (Lundgren et al., 2008). Questi pazienti inoltre presentano cambiamenti nei livelli e/o nell'andamento circadiano di ormoni legati al bilancio energetico come leptina e grelina (Allison et al., 2005); alcuni studi inoltre hanno riscontrato un ritardo nei profili circadiani di melatonina e cortisolo (Allison et al., 2005).

La ricerca ha suggerito che i meccanismi eziologici del NES risiedano nei ritmi circadiani neuroendocrini (Kim e Lee, 2020). I pazienti con NES mostrano una riduzione dei normali incrementi notturni di leptina e melatonina ed un incremento nei livelli plasmatici del cortisolo rispetto ai controlli (Birketvedt et al., 1999). La melatonina generalmente si occupa di indurre e mantenere il sonno, per cui una riduzione nella sua secrezione durante la notte potrebbe essere associata ai disturbi del sonno sperimentati dai pazienti NES (Kim e Lee, 2020). Inoltre sapendo che l'incremento di leptina durante la notte si occupa di regolare l'appetito, una sua attenuazione potrebbe indurre ad un consumo di cibo in fase notturna (Kim e Lee, 2020). In maniera analoga altri studi hanno registrato nei pazienti con NES un ritardo di circa un'ora nella fase dei ritmi di melatonina e leptina ed un'anticipazione di 5.2 ore nella fase della grelina, un altro ormone stimolatore dell'appetito prodotto dallo stomaco (Goel et al., 2009). Leptina e grelina sono ormoni regolati dai presunti oscillatori periferici che regolano i segnali per il consumo del cibo, la melatonina invece è un ormone regolato dal sistema temporale centrale (Bear et al., 2016); le evidenze sopra citate potrebbero suggerire che i soggetti con NES siano affetti da una disregolazione circadiana sia nei sincronizzatori periferici sia nel sistema circadiano centrale (Kim e Lee, 2020). Va precisato che non sempre sono state riscontrate differenze significative nei valori di melatonina e leptina tra soggetti NES e controlli (Allison et al., 2010). Questi autori hanno suggerito che gli alterati profili circadiani neuroendocrini dei pazienti NES potrebbero non essere la causa di alterazioni nell'assunzione di cibo; piuttosto c'è la possibilità che ne siano il risultato e/o che ci sia un fattore mediatore aggiuntivo che contribuisce sia al consumo di cibo sia al pattern ormonale dei soggetti NES (Allison et al., 2010).

2.2.2 Disturbi del sonno e DCA: una relazione bidirezionale?

L'insieme delle evidenze riportate suggerisce una possibile associazione bidirezionale tra sonno ed alimentazione, come se da un lato la patologia alimentare alterasse il sonno e dall'altro una disregolazione del sonno influenzasse i comportamenti alimentari (Linnaranta et al., 2020), esacerbandone aspetti problematici (Christensen et al., 2021); nel corso del tempo questo circuito a feedback positivo che si autoalimenta induce alterazioni cognitive, fisiologiche e comportamentali

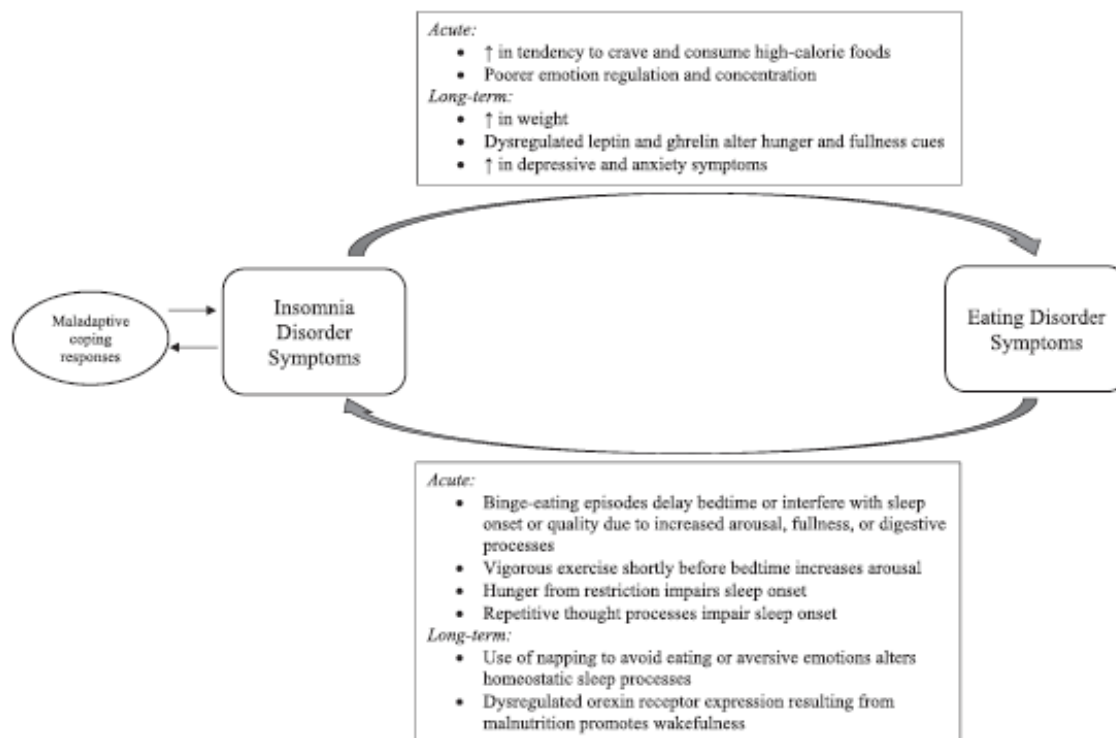


Figura 2.1: Modello dei meccanismi sottostanti l'associazione bidirezionale tra insonnia e sintomi DCA. Tratto da Christensen et al., 2021.

che potrebbero consolidare ulteriormente il disturbo alimentare e risultare in un disturbo d'insonnia (Christensen et al., 2021) (Figura 2.1).

- Aspetti cognitivi e comportamentali dei DCA alterano il sonno

Innanzitutto diversi comportamenti e alterazioni cognitive tipicamente associate ai DCA possono interferire con i processi del sonno (Christensen et al., 2021). Per quanto riguarda gli aspetti comportamentali spesso nei soggetti con alterazioni alimentari viene riscontrata un'intensa attività fisica, messa in atto in diversi momenti della giornata per lo più come condotta di compensazione per tenere a bada preoccupazioni circa il loro peso-forma; uno studio ha dimostrato che quando questa viene svolta poco prima di andare a dormire induce un'attivazione tale per cui c'è un incremento nella latenza di addormentamento e una riduzione nell'efficienza del sonno

(Stutz et al., 2019). Spesso ricorrono a frequenti sonnellini diurni o momenti di sonno per evitare di mangiare e/o per “estraniarsi” momentaneamente dalla notevole componente di stress e dalle emozioni negative che contraddistinguono queste situazioni: ciò rappresenta un problema in quanto in tal modo vengono alterati i processi omeostatici del ciclo sonno-veglia, con una riduzione dell’induzione al sonno e una maggiore difficoltà ad addormentarsi nei momenti appropriati (Christensen et al., 2021). Inoltre gli episodi di *binge-eating*, che si presentano soprattutto nella parte serale della giornata (Schreiber-Gregory et al., 2013), possono posticipare il momento in cui questi soggetti si coricano a letto o interferire con l’addormentamento o con la qualità del sonno a causa di una maggior attivazione, sensazione di gonfiore o di processi digestivi (Christensen et al., 2021). Analogamente condizioni di restrizione nutrizionale e/o digiuno possono ostacolare l’addormentamento a causa della fame o al contrario promuoverlo (anche in momenti inappropriati durante la giornata) a causa della stanchezza e della malnutrizione che ne deriva (Christensen et al., 2021). Anche i comportamenti di alimentazione notturna associati al NES potrebbero interferire con il ciclo sonno-veglia: fungendo da sorta di “oscillatori periferici” potrebbero infatti indurre un ritardo nella fase del sonno (Kandeger et al., 2018).

In merito alle alterazioni cognitive, i soggetti con DCA riportano frequentemente alti livelli preoccupazione e ruminazione (Prefit et al., 2013), i quali sembrano intensificarsi soprattutto nel periodo immediatamente precedente al sonno. Sappiamo che questi aspetti costituiscono un fattore di mantenimento centrale per l’insonnia, come previsto dal modello cognitivo di Harvey (Harvey, 2002), in quanto inducono un incremento di attivazione ed una difficoltà ad addormentarsi; quindi è possibile che anche nei soggetti con DCA si sviluppino e vengano mantenuti sintomi d’insonnia legati ai ripetuti pensieri negativi pre-sonno che li contraddistinguono (Christensen et al., 2013). Nella relazione tra sonno e DCA vanno tenuti in considerazione anche i disturbi affettivi che spesso si presentano in comorbilità con i DCA, primi fra tutti depressione e ansia (Christensen et al., 2013): una caratteristica clinica centrale di questi disturbi è rappresentata proprio da alterazioni del sonno come insonnia e ipersonnia (Baglioni et al., 2011) e pertanto tali patologie affettive potrebbero fungere da mediatori nella relazione tra sintomi di insonnia e DCA (Goel et al., 2021).

Infine la prolungata condizione di fame che spesso contraddistingue queste alterazioni potrebbe intaccare il sonno attraverso una disregolazione dei recettori per l’orexina (Christensen et al., 2013). Sappiamo che l’orexina è un neuropeptide che incrementa quando ci troviamo in una condizione di fame per promuovere la veglia e comportamenti di ricerca del cibo (Allison et al., 2016). Infatti incrementati livelli di orexina sono stati associati ad un sonno più povero in soggetti con e senza anoressia nervosa (Sauchelli et al., 2016); è stato ipotizzato che negli individui senza

malnutrizione (senza AN) il glucosio e la leptina riducano in maniera appropriata l'orexina, mentre in caso di fame cronica (come accade nell'AN) l'attività neuronale orexinergica diventi disregolata e porti ad una veglia incrementata (Christensen et al., 2013).

- Processi disregolati del sonno contribuiscono ad alterare i comportamenti alimentari

L'influenza avviene anche nella direzione opposta, ovvero un'alterazione del sonno a sua volta può alterare i comportamenti alimentari, esacerbando così sintomi associati a DCA (Christensen et al., 2013). Per esempio un'acuta deprivazione del sonno induce un maggior desiderio (Greer et al., 2013) e consumo (De Leon e Hanlon, 2020) di cibi ipercalorici in soggetti non clinici. Inoltre sintomi cronici di insonnia sono stati associati ad un'alterazione nei livelli di leptina e grelina (Motivala et al., 2009), entrambi neuropeptidi che regolano fame e sazietà ed esercitano un'influenza nel consumo di cibo. Una ridotta durata del sonno è stata associata ad un incremento ponderale in soggetti non clinici (Lyytikainen et al., 2011); è possibile che chi subisce questo incremento tenda poi a mettere in atto comportamenti di compensazione poco salutari, caratteristici di un profilo DCA (Christensen et al., 2013). Inoltre – come precedentemente accennato – i sintomi e comportamenti relati all'insonnia possono contribuire al mantenimento del disturbo alimentare influenzandone gli esiti del trattamento (Christensen et al., 2013). Ad esempio con la sonnolenza e i sonnellini diurni che ne conseguono hanno difficoltà a seguire gli schemi di alimentazione precisi e regolari previsti da trattamenti tipici come la *Enhanced Cognitive Behavior Therapy* (CBT-E); l'insonnia inoltre è associata ad una notevole compromissione nelle performance cognitive (Goldstein e Walker, 2014) e nella regolazione delle emozioni, soprattutto negative (Short et al., 2016), aspetti che potrebbero ostacolare l'adesione a quei trattamenti per DCA che prevedono un maggior impegno o distress (Christensen et al., 2013). Infine come sappiamo i sintomi di insonnia costituiscono un fattore di rischio centrale per numerosi diagnosi psichiatriche in comorbilità con i DCA come disturbi dell'umore, ansia e abuso di sostanze (Hertenstein et al., 2019) che a loro volta potrebbero indurre complicanze nel trattamento (Christensen et al., 2013).

2.2.3 Prospettive future

Se nell'AN, BN, BED e NES i dati sulla relazione sonno-alimentazione sono piuttosto scarsi e le evidenze risultano spesso contraddittorie, la letteratura sul sonno negli altri DCA risulta ancor più carente. Ad oggi ad esempio non è stata condotta alcuna ricerca sonno-relata nei soggetti con ARFID, una diagnosi prevalente soprattutto tra bambini ed adolescenti (Katzman et al., 2019): i noti effetti che comporta la malnutrizione associata a questo DCA, insieme alle ricadute che la presenza di (probabili) alterazioni del sonno inducono nello sviluppo sottolineano l'importanza di future ricerche in questa popolazione. Nel complesso urge un approfondimento sistematico per ogni

diagnosi di disturbo alimentare con studi longitudinali e prospettici – soprattutto a lungo termine e su larga scala – in cui tramite misure oggettive e soggettive vengano valutati i problemi nel sonno di questi pazienti: in tal modo sarà possibile far luce sulla natura temporale dei sintomi e sulle conseguenze a lungo termine, così come avere maggiori informazioni circa le esperienze del paziente (Cooper et al., 2020). Inoltre andrebbero analizzate le varie dimensioni del sonno – come durata, vigilanza, presenza di sonnellini, qualità, tempistiche, efficienza e movimenti – per determinare in maniera più specifica quali sono i problemi del sonno sperimentati dai soggetti DCA (Cooper et al., 2020). Gli studi futuri potrebbero trarre beneficio dall'uso di un set coesivo di scale valide ed affidabili per i DCA e per il sonno (mentre fino ad ora è stata usata una marea di misure disparate). Alcuni fattori come severità della diagnosi, storia del trattamento, assunzione di farmaci, comorbidità e informazioni demografiche andrebbero maggiormente considerati per valutare possibili effetti interattivi e/o additivi in questa relazione (Cooper et al., 2020).

Serve maggior ricerca in quest'area, non solo sulla comorbidità tra disturbi del sonno e DCA, ma anche e soprattutto sul perché co-esistono e come si influenzano reciprocamente (Asaad et al., 2018). A tal proposito potrebbe essere utile combinare dispositivi indossabili che tracciano il ritmo sonno-veglia e l'attività fisica (ad esempio actigrafi) con una valutazione ecologica dei comportamenti DCA e della percezione soggettiva del sonno, includendo magari un monitoraggio di altri variabili come funzionamento cognitivo ed emotivo (Christensen et al., 2021). Diversi studi hanno già utilizzato questo approccio in alcune popolazioni non cliniche o piccoli gruppi con BED, AN e BN ma ad oggi si sono focalizzati principalmente sulla natura del loro ciclo sonno-veglia; bisognerebbe invece incorporare anche una valutazione dei comportamenti DCA per approfondire i meccanismi di associazione tra sonno e alimentazione nei disturbi alimentari (Christensen et al., 2021). Anche una manipolazione sperimentale del sonno o dei comportamenti DCA all'interno di un setting di laboratorio potrebbe essere molto utile: privare, restringere o estendere il periodo di sonno potrebbe aiutare a comprendere se questo ha un impatto sul coinvolgimento in comportamenti DCA e se tale effetto può essere mediato da disregolazioni ormonali o altri meccanismi, oltre che per valutare se la privazione di sonno ha delle ricadute su circuiti neurali relati a comportamenti DCA (Christensen et al., 2021); manipolazioni dei comportamenti DCA possono essere attuate prima di studi sul sonno condotti in laboratorio per determinare come tali comportamenti impattino il sonno e la sua architettura (Christensen et al., 2021).

Nell'indagare la relazione tra sonno e alimentazione un'attenzione particolare andrebbe riservata al periodo di cambiamento dell'adolescenza, fase in cui questi due aspetti sono entrambi generalmente alterati (Cooper et al., 2020): decenni di ricerca evidenziano come questo periodo di

sviluppo induca naturalmente un'incrementata vulnerabilità sia per disturbi del sonno (Carskadon, 2011) sia per DCA (Volpe et al., 2016). Per quanto riguarda il sonno questa è una fase della vita caratterizzata da problemi circadiani e del sonno dovuti ad un accoppiamento tra cambiamenti biologici e fattori ambientali/sociali; queste alterazioni includono un aumento del bisogno di dormire, cambiamenti circadiani, un aumento della sonnolenza diurna, una preferenza per tempistiche ritardate del sonno e una riduzione del sonno ad onde lente (McGlinchey, 2015) e nel complesso fanno sì che circa 2/3 degli adolescenti non raggiungano un sonno adeguato (Gradisar, 2011). In adolescenza si riscontrano spesso anche notevoli alterazioni nella dieta e nell'alimentazione che – qualora lasciate senza intervento – si protraggono o si aggravano nella giovane età adulta fino ad arrivare all'obesità e ad una possibile diagnosi di DCA (Neumark et al., 2011).

Un'attenzione maggiore inoltre andrebbe posta anche allo stress della giovane età adulta: l'associazione tra DCA e disturbi del sonno potrebbe essere particolarmente saliente durante questo periodo - generalmente compreso tra i 18 e i 26 anni - in quanto spesso è caratterizzato da considerevoli opportunità e transizioni di vita che possono introdurre numerosi fattori di stress (ad esempio iniziare il *college*/università, trasferirsi dalla casa di famiglia, pressione di diventare economicamente indipendente e/o di sperimentare difficoltà finanziarie) che probabilmente aumentano la vulnerabilità sia per DCA e sia per disturbi del sonno (Nagata et al., 2018).

Dato il chiaro collegamento tra sonno e disturbi alimentari, è importante approfondire questa relazione in quanto i disturbi del sonno potrebbero costituire un nuovo promettente target di intervento per migliorare il trattamento dei disturbi alimentari: trattare il sonno durante la fase acuta dei trattamenti DCA ha il potenziale di arrecare effetti benefici sui sintomi, sugli *outcomes* di trattamento e nel complesso sulla qualità della vita del paziente (Cooper et al., 2020; Allison et al. 2016). Rimane da chiarire come i problemi nel sonno influenzino le traiettorie di trattamento nello specifico. In primo luogo bisognerebbe stabilire se effettivamente la presenza di insonnia è associata ad una scarsa risposta al trattamento (Lombardo et al., 2015). Andrebbe poi approfondito l'impatto sul sonno degli esistenti trattamenti per i DCA: valutare questo aspetto permetterebbe di determinare la necessità o meno di incorporare interventi specifici per l'insonnia – come la terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I) - entro la pratica clinica (Christensen et al., 2021), considerato che ad oggi nessun trattamento *evidence-based* per i disturbi alimentari – come la terapia basata sulla famiglia (FBT) o quella cognitivo-comportamentale (CBT) per i DCA - prevede interventi indirizzati a queste alterazioni del sonno. Infine sarebbe importante stabilire se i sintomi di insonnia residui costituiscono un fattore di rischio per ricadute in persone che sono state

trattate per un disturbo alimentare: per rispondere a questa domanda i ricercatori potrebbero valutare i sintomi di insonnia durante e dopo la fine di un trattamento usando strumenti come l'*Insomnia Severity Index* (Christensen et al., 2021).

CAPITOLO III

La ricerca

3.1 Introduzione

I disturbi del comportamento alimentare (DCA) sono serie patologie psichiatriche piuttosto diffuse tra la popolazione, caratterizzate da abitudini alimentari irregolari e da credenze e condotte anomale rispetto alla forma del proprio corpo e al peso, generalmente associate ad alti livelli di depressione ed ansia. Si tratta di disturbi fortemente invalidanti, che danneggiano significativamente la salute fisica ed il funzionamento psicosociale di una persona che ne è affetta (APA, 2013).

Osservazioni cliniche e studi controllati generalmente sono concordi nell'indicare come queste popolazioni affette da DCA riportino molto spesso alterazioni nella sfera dei ritmi circadiani, in particolare nel ritmo sonno-veglia: come abbiamo visto nel precedente capitolo, lamentano frequentemente svariate alterazioni tra cui difficoltà ad addormentarsi e/o a mantenere il sonno (ovvero aspetti di insonnia, il disturbo più diffuso) ma anche diversi tipi di parasonnie, ipersonnia, risvegli mattutini precoci e una marcata frammentazione del sonno, con frequenti risvegli nel corso della notte (Kim et al., 2010). La letteratura ad oggi suggerisce l'ipotesi di una relazione bidirezionale tra compromissione del sonno e dell'alimentazione, come se questi due pattern si influenzassero ed esacerbassero a vicenda: da un lato la presenza di un sonno alterato potrebbe contribuire allo sviluppo e mantenimento dei DCA (Cooper et al., 2020) ed inficiarne l'*outcome* di trattamento (Allison et al., 2016); a loro volta alterazioni nell'alimentazione e sintomi di DCA risultano predittivi di insonnia e disturbi del sonno, anche a lungo termine (Nagata et al., 2021).

Nonostante questa ricorrente associazione ed il potenziale d'azione che un legame di questo tipo potrebbe comportare (ad esempio nella prevenzione, diagnosi e trattamento di questi disturbi), abbiamo potuto constatare come la letteratura sulla relazione sonno-DCA rimanga ad oggi piuttosto scarsa ed equivoca; inoltre i pochi studi che finora hanno cercato di far luce in questo settore si sono concentrati soprattutto su strumenti *self-report* (questionari), con una pressoché totale mancanza di dati oggettivi sul sonno ricavati ad esempio tramite PSG o strumenti anche di semplice applicazione come quelli actigrafici (Allison et al., 2016). Andrebbero integrate misure oggettive e soggettive sul sonno ed una valutazione dei comportamenti DCA, trattando in maniera sistematica e tenendo conto della specificità tra i vari disturbi alimentari; inoltre andrebbero maggiormente considerati anche tutti quei fattori che probabilmente esercitano

un'influenza in questa relazione, come la presenza di comorbidità fisiche-psichiatriche e l'assunzione di farmaci (Cooper et al., 2020).

Per cercare di approfondire la conoscenza in questo settore e rispondere (almeno in parte) a questi limiti abbiamo deciso di indagare in questa ricerca le caratteristiche del sonno, della ritmicità circadiana e dell'attività fisica in un gruppo di pazienti con diagnosi di anoressia nervosa (AN) e bulimia nervosa (BN), ricoverati presso una struttura clinica ospedaliera di tipo riabilitativo. Questi dati sono stati ricavati non solo a livello soggettivo, mediante l'utilizzo di alcuni questionari a cui i soggetti partecipanti sono stati sottoposti all'ingresso in struttura, ma anche tramite la strumentazione oggettiva dell'actigrafia, un metodo poco invasivo e di facile applicazione che prevede l'utilizzo di un device indossabile molto simile ad un orologio da polso (chiamato actigrafo appunto). Le rilevazioni actigrafiche sono state effettuate per un periodo di 7 giorni a partire dall'ingresso in struttura e questi dati, insieme alle relative rilevazioni self-report su sonno e parametri circadiani, sono stati poi elaborati e messi in relazione con la sintomatologia legata al disturbo alimentare e con lo status psicologico e/o psicopatologico delle due popolazioni cliniche coinvolte.

3.2 Metodi

3.2.1 Partecipanti

Per svolgere lo studio sono stati reclutati 71 partecipanti di età compresa tra i 13 e i 56 anni (età media 22.94 ± 8.94 anni), di cui 69 femmine e 2 maschi.

Questi partecipanti erano dei pazienti con diagnosi di DCA ricoverati presso la Casa di Cura Villa Margherita con sede ad Arcugnano (in provincia di Vicenza, Italia). Dei 71 partecipanti, 45 di questi avevano una diagnosi di Anoressia Nervosa (AN), 21 di Bulimia Nervosa (BN), 4 di *Binge-Eating Disorder*, e 1 partecipante di Disturbo Alimentare Non Specifico. Al fine del presente elaborato sono stati considerati solo i pazienti con diagnosi di AN e BN, per un totale di 66 partecipanti.

All'inizio dello studio tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per acconsentire alla raccolta e conservazione di dati clinici personali per scopi di ricerca. La commissione di revisione interna della Casa di Cura Villa Margherita ha approvato l'implementazione dello studio ed esso è conforme alle disposizioni della Dichiarazione di Helsinki.

3.2.2 Procedura

Tutti i pazienti reclutati hanno compilato una batteria di questionari all'ingresso in struttura. I questionari utilizzati sono descritti nel prossimo paragrafo. A fine compilazione, è stato chiesto ai partecipanti di indossare un actigrafo per 7 giorni.

3.2.2.1 Questionari

Ogni partecipante è stato sottoposto innanzitutto ad una valutazione psicologica e della percezione del sonno attraverso una serie di strumenti soggettivi *self-report*:

- Il **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)**; Buysse et al., 1989) è stato somministrato per valutare la qualità del sonno (*self-report*).

Si tratta di un questionario di autovalutazione composto da 19 item per la valutazione della qualità, della durata, dell'efficienza del sonno e dell'impatto della sonnolenza sull'efficienza diurna, considerando le abitudini di sonno durante un intervallo di tempo relativo al mese precedente a quello della valutazione. Fornisce una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno e attraverso il suo utilizzo è possibile individuare i buoni dormitori rispetto ai cattivi dormitori. Viene utilizzato nella popolazione generale e nei soggetti con disturbi medici internistici e psichiatrici. I 19 item sono suddivisi in 7 sottoscale che valutano: la qualità soggettiva del sonno, la latenza di sonno, la durata del sonno, l'efficacia abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di farmaci ipnotici, i disturbi durante il giorno.

Ciascuno di questi richiede una valutazione su scala Likert 0-3 punti e la somma dei punteggi dà il punteggio "globale" che ha un *range* compreso tra 0 e 21; punteggi superiori a 5 sono indicativi di un sonno di scarsa qualità. Oltre a questi item ce ne sono altri 5 da compilare a cura del compagno di letto o di stanza qualora sia presente, per la descrizione di disturbi del sonno eventualmente osservati; questi non rientrano comunque nel punteggio totale, ma servono solo come informazione clinica.

- Il **Morningness-Eveningness Questionnaire-reduced Version (MEQ-r)**; Adan&Almiralle, 1991) è stato somministrato per valutare il cronotipo dei soggetti partecipanti.

Il **MEQ-r** costituisce la versione ridotta a 5 items del più esteso MEQ (questionario a 19 items). Esso contiene i soli items 1, 7, 10, 18 e 19 della versione originale, in cui al soggetto viene chiesto per esempio quando preferirebbe alzarsi o iniziare a dormire se non ci fossero vincoli, oppure di indicare il momento della giornata in cui si sente maggiormente presentate per l'esecuzione di un compito cognitivo molto impegnativo. L'utilizzo di scale più brevi come questa del MEQ-r può

costituire un vantaggio in quanto facilita screening su popolazioni più ampie e consente un incremento della compliance, soprattutto tra la popolazione adolescente – prevalente nei DCA – che di solito è più impaziente rispetto a quella adulta. Per ciascun item viene richiesto di esprimere una valutazione a scelta multipla di 4-5 punti e la somma fornisce un punteggio totale che varia da 4 a 25; i punteggi inferiori a 11 identificano un cronotipo “serotonino”, quelli compresi tra 11 e 18 sono indicativi di soggetti intermedi e punteggi superiori a 18 rappresentano un cronotipo “mattutino”.

- Tramite il *Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)*; Derogatis & Lazarus, 1994) è stato valutato lo status psicologico e/o psicopatologico dei soggetti.

Si tratta di un questionario autosomministrato composto da 90 item che valuta un ampio spettro di problemi psicologici e di sintomi psicopatologici, misurando tanto i sintomi internalizzanti (depressione, somatizzazione, ansia) che quelli esternalizzanti (aggressività, ostilità, impulsività) di pazienti psichiatrici, di medicina generale e di soggetti non clinici, adulti ed adolescenti. La valutazione riguarda disturbi eventualmente provati nel corso dell’ultima settimana e per ogni item il soggetto deve fornire una valutazione su scala Likert da 0 (= per niente) a 4 (= moltissimo) punti, corrispondenti alla misura dell’intensità dell’esperienza soggettiva di disagio. Si compone di 9 sottoscale:

- **Somatizzazione (SOM)**, che riflette il disagio legato alla percezione di disfunzioni percepite nel proprio corpo (apparati cardiovascolare, gastrointestinale, respiratorio, ecc.).
- **Ossessione-Compulsione (O-C)**, che si focalizza sui pensieri, impulsi e azioni sperimentati come persistenti e irresistibili, di natura egodistonica o indesiderati.
- **Sensibilità interpersonale (I-S)**, la quale valuta i sentimenti di inadeguatezza, inferiorità e insicurezza sperimentati nelle relazioni interpersonali.
- **Depressione (DEP)**, che include sentimenti di disperazione, pensieri suicidari e altri correlati cognitivi e somatici della depressione.
- **Ansia (ANX)**, la quale valuta i segni generali (psichici e somatici) di ansia quali nervosismo, tensione, tremori così come attacchi di panico e sensazione di terrore.
- **Ostilità (HOS)**, la quale riflette pensieri, sentimenti e comportamenti caratteristici di uno stato affettivo negativo di rabbia.
- **Ansia fobica (PHOB)**, in cui si valutano le manifestazioni patognomiche (come agorafobia, sindrome di depersonalizzazione) di tale patologia, definita come una persistente

reazione di paura a una specifica persona, luogo, oggetto o situazione, percepita come irrazionale o sproporzionata.

- **Ideazione paranoide (PAR)**, che corrisponde ad un pensiero proiettivo, ostilità, sospettosità, grandiosità, riferimento a sé, paura di perdere l'autonomia e deliri.
- **Psicoticismo (PSY)**, che rappresenta il costrutto come una dimensione continua dell'esperienza umana e contiene item indicativi di ritiro e isolamento così come i sintomi primari della schizofrenia.

Inoltre sono presenti anche 7 item addizionali (**OTHER**) che valutano i disturbi dell'appetito e del sonno (insonnia, sonno disturbato, risveglio precoce) e 3 indici globali completano la valutazione:

- **Global Severity Index (GSI)**, un indicatore globale dell'intensità attuale del disagio psichico percepito dal soggetto.
- **Positive Symptom Total (PST)**, il quale riflette il numero di sintomi riportati dal soggetto.
- **Positive Symptom Distress Index (PSDI)**, indice dello stile di risposta.

Per ogni sottoscala il punteggio relativo è dato dalla media delle risposte agli item appartenenti a ciascuna di esse, ovvero si sommano i punteggi dei relativi item e si divide il risultato per il numero di item coinvolti. L'indice globale (GSI, *Global Severity Index*) corrisponde al punteggio medio di tutte le domande con risposta del test. Il test è privo di cut-off clinici ma in generale si considerano di interesse punteggi medi uguali o maggiori a 1.00.

- Mediante l'**Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q)**; Fairburn & Beglin, 1994) è stata valutata la psicopatologia e i comportamenti dei disturbi alimentari.

Si tratta di un questionario di 28 item che consente di raccogliere informazioni riguardo caratteristiche comportamentali cruciali dei DCA (ad esempio *binge eating*, vomito, abuso di lassativi), in particolare circa la loro frequenza – in termini di numero di episodi o numero di giorni in cui questi episodi occorrono – e in merito alla severità degli aspetti della psicopatologia del DCA. Ciascun item richiede di esprimere una valutazione da 1 a 6, dove punteggi più alti riflettono una frequenza o severità dei sintomi più importante. Tale strumento fornisce un punteggio globale e 4 punteggi a sottoscale specifiche: restrizione, preoccupazione relativa all'alimentazione, preoccupazione relativa alla forma corporea, preoccupazione relativa al peso.

Per ottenere il punteggio ad una particolare sottoscala bisogna sommare le valutazioni dei relativi item e quindi dividere la somma per il numero degli item che formano quella precisa sottoscala; per ottenere il punteggio globale vanno sommati i punteggi alle 4 sottoscale e il totale va diviso per il numero di sottoscale (4). Il cut-off del punteggio globale è pari a 2.50 in generale, 2.80 per le donne e 1.68 per gli uomini qualora si tenga in considerazione il sesso.

- L'**Eating Disorders Quality Of Life (EDQOL)**, Engel et al. 2006) è stato somministrato per misurare l'impatto dei disturbi alimentari sulla qualità della vita.

Si tratta di un questionario a 36 items, i quali risultano raggruppati in 5 sottoscale che indagano diversi aspetti:

- quadro **psicologico** (ad esempio quanto frequentemente ci si è sentiti “imbarazzati o diversi” e “peggio con se stessi” a causa dell'alimentazione o del peso).
- quadro **fisico/cognitivo** (ad esempio l'eventuale presenza di “debolezza” e “frequenti mal di testa” a causa dell'alimentazione o del peso).
- quadro **finanziario** (ad esempio se si è arrivati a “spendere risparmi o usare frequentemente la carta di credito” a causa dell'alimentazione o del peso).
- quadro **scolastico/lavorativo** (ad esempio se il soggetto ha dovuto “assentarsi o uscire prima da scuola o da lavoro” e “perdere il lavoro o abbandonare la scuola” a causa dell'alimentazione o del peso).
- quadro di **benessere generale**.

Ad ogni item viene attribuito un valore da 0 a 4. Per ottenere il punteggio ad ogni sottoscala bisogna sommare le valutazioni degli items che compongono quella particolare sottoscala; inoltre è possibile ricavare un punteggio complessivo (“**global**”) sommando i punteggi di tutti gli items del questionario. I punteggi più alti sono indicativi di una peggior qualità della vita.

3.2.2.2 Registrazione del sonno, ritmo circadiano ed attività fisica

Le caratteristiche del sonno sono state misurate utilizzando l'actigrafo da polso MotionWatch 8 (CamNtech, Cambridge, UK; Figura 3.1). Questo actigrafo, un dispositivo che viene indossato nel polso della mano non dominante, registra i movimenti attraverso un accelerometro tri-assiale e fornisce una misura di movimenti e movimenti al minuto; partendo da questi dati sul movimento è possibile stimare in maniera indiretta il tempo che un soggetto trascorre dormendo (caratterizzato da movimenti assenti o quasi nulli) e quello speso in veglia (ad alto movimento).



Figura 3.1: MotionWatch 8. Tratto da CamNtech, 2022.

I dati raccolti dall'actigrafo sono stati poi analizzati tramite il software MotionWare 1.3.33 (CamNtech, Cambridge, UK). Prima di procedere all'analisi dei dati, tutti i tracciati sono stati ispezionati visivamente, i periodi di sonno sono stati marcati manualmente, e i periodi in cui il partecipante non indossava l'actigrafo sono stati rimossi dal tracciato o sostituiti dalla media dell'attività dello stesso periodo nel giorno precedente e successivo (Figura 3.2). La registrazione dei movimenti è effettuata in epoche da 5s, ma l'analisi del sonno è stata effettuata in epoche ricombinate di 30s, utilizzando un algoritmo validato (Elbaz et al., 2012). L'algoritmo restituisce diverse misure del sonno. Nel presente lavoro sono stati considerati i seguenti parametri:

- **Orario di letto** (hh:mm): l'orario in cui il partecipante si mette a letto per dormire;
- **Orario di risveglio** (hh:mm): l'orario in cui il partecipante si risveglia al mattino;
- **Tempo totale di letto** (*Time In Bed*, **TIB**): tempo totale trascorso a letto (minuti), corrispondente al tempo intercorso dal momento in cui il partecipante decide di andare a dormire a quello in cui decide di alzarsi;
- **Durata di sonno** (*Total Sleep Time*, **TST**): tempo totale trascorso a dormire (minuti), corrispondente al tempo intercorso tra il momento in cui il partecipante si addormenta e quello in cui si sveglia;
- **Latenza di addormentamento** (*Sleep Onset Latency*, **SOL**): tempo di addormentamento (minuti), corrispondente al tempo intercorso dal momento in cui il partecipante decide di andare a dormire a quello in cui si addormenta;
- **Wake After Sleep Onset (WASO)**: tempo trascorso in veglia dopo essersi addormentati (minuti);

- **Efficienza del sonno (Sleep Efficiency, SE):** valore percentuale del tempo trascorso a letto dormendo, dato dal rapporto tra tempo totale di sonno e tempo passato a letto: $TST/TIB*100$;
- **Fragmentation index:** grado di frammentazione del sonno, indica quanto spesso il sonno viene interrotto dalla veglia.

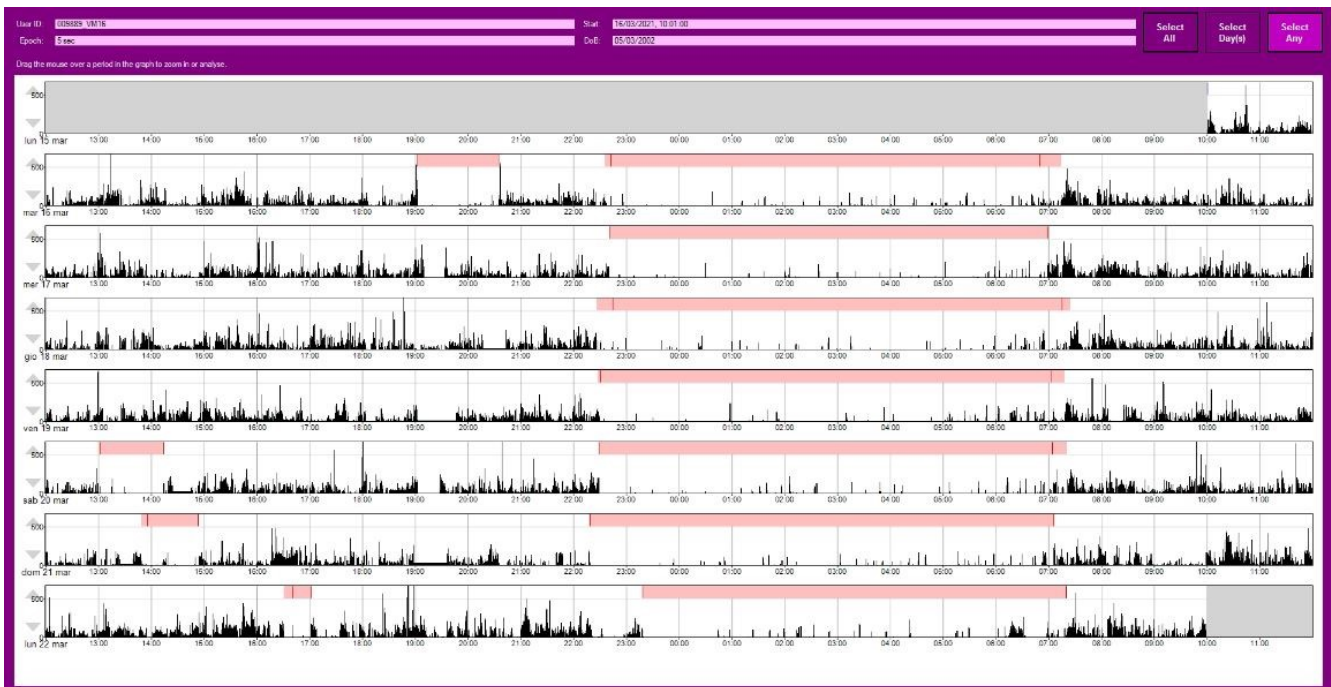


Figura 3.2: Esempio interfaccia grafica del tracciato di movimento.

Il software MotionWare permette anche di estrarre informazioni sul ritmo circadiano, calcolando i parametri relativi alla *Non-Parametric Circadian Rhythms Analysis* (NPCRA; Van Someren et al., 1996). Per tutti i partecipanti con almeno 6 giorni di registrazione completa sono stati estratti i seguenti parametri:

- **Stabilità Intergiornaliera (Interdaily Stability, IS):** quantifica il grado di regolarità nel pattern attività-riposo con un range che va da 0 a 1, dove il valore 0 indica una totale assenza di ritmo e il valore 1 rappresenta un ritmo perfettamente stabile;
- **Variabilità Intra-giornaliera (Intra-Daily Variability, IV):** quantifica il grado di frammentazione dei periodi attività-riposo. I soggetti in salute tipici mostreranno un singolo prolungato periodo di attività e un singolo prolungato periodo di riposo nell'arco di un ciclo di 24h. Alcune condizioni fisiologiche potrebbero portare a multipli periodi di attività-riposo di breve durata all'interno di un periodo di 24h. La variabile ha un range teorico che va da 0 a 2, con i valori più elevati indicativi di una maggior frammentazione. I valori tipici per i soggetti in salute sono inferiori a 1;

- **Media L5 (*Least 5 Average*):** tutti i giorni di dati sono sovrapposti e mediati in periodi di 24h. La media L5 fornisce la media del livello di attività per la sequenza delle 5 ore meno attive. Questo valore offre un indicatore di quanto i periodi di sonno siano riposanti (inattivi) e regolari;
- **Ora inizio L5 (*Least 5 Start Hour*):** indica il momento di inizio della sequenza L5 e offre un indicatore della fase delle ore più riposanti;
- **Media M10 (*Most 10 Average*):** tutti i giorni di dati sono sovrapposti e mediati in periodi di 24h. La media M10 fornisce la media del livello di attività per la sequenza delle 10 ore maggiormente attive. Questo valore offre un indicatore di quanto attivi e regolari siano i periodi di veglia;
- **Ora inizio M10 (*M10 Start Hour*):** indica il momento di inizio della sequenza M10 e offre un indicatore della fase delle ore più attive;
- **RA (*Relative Amplitude*):** una volta calcolata l'ampiezza (AMP) – corrispondente alla differenza tra la media del livello di attività nei periodi M10 e L5 – è possibile ottenere questo parametro RA dividendo l'AMP per la somma di L5 e M10. Questa variabile ha un range teorico che va da 0 a 1, dove i valori più alti sono indicativi di un ritmo con ampiezza maggiore.

Infine sono stati calcolati i livelli di attività fisica dei partecipanti nei periodi di veglia, escludendo quindi i periodi trascorsi a dormire. Il MotionWatch 8 è stato precedentemente validato per misurare livelli di attività fisica sedentaria, leggera, moderata e vigorosa sia in anziani (Landry et al., 2015) che in bambini (9-13 anni; Lin et al., 2020). Non essendoci ad oggi validazioni per adolescenti o giovani adulti, è stato deciso di usare dei valori ad-hoc, basati sulla letteratura, per i livelli di attività sedentaria (<178.5 c/m), leggera (178.5-562.5 c/m), moderata (562.5-1020 c/m), e vigorosa (>1020 c/m). Questi livelli possono essere considerati come l'equivalente metabolico dell'attività (MET), ovvero la quantità di energia utilizzata dall'organismo durante l'attività fisica. Le linee guida (Pate et al., 2008) classificano infatti l'attività sedentaria come <1.5 MET, l'attività leggera come 1.5-3 MET, l'attività moderata come 3-6 MET e l'attività vigorosa come >6 MET.

3.2.3 Analisi statistiche

Le variabili demografiche e il *Body Mass Index* sono stati confrontati usando t-test a campioni indipendenti o l'analisi del χ^2 . Tutti gli altri parametri sono stati confrontati tra gruppi tramite l'analisi della covarianza (ANCOVA) usando come fattore tra i soggetti il Gruppo e l'età come covariata. Per ogni ANCOVA è stato riportato, oltre a valore F, i gradi di libertà, e il valore di p, anche l'età quadro

parziale (η^2p) come misura della grandezza dell'effetto. Per ogni ANOVA è stato riportato l'eta quadrato parziale η^2p come misura della grandezza dell'effetto. Le possibili associazioni tra i parametri del sonno e le diverse caratteristiche psicologiche dei partecipanti sono state poi esplorate mediante correlazioni di Pearson.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte mediante l'utilizzo di JAMOV 2.0 e solamente i valori di $p < .05$ sono stati considerati come statisticamente significativi.

3.3 Risultati

3.3.1 Partecipanti

Le caratteristiche demografiche (età, genere ed anni di diagnosi) e il *Body Mass Index* dei due gruppi sono riportati nella Tabella 3.1. Non compaiono differenze tra i gruppi per età ($t = -1.088, p = 0.281, Cohen's d = -0.287$; AN: 21.622 ± 8.335 , BN: 24.095 ± 9.170), genere ($\chi^2 = 0.96, p = .327, Cohen's d = -.905$; AN: 43 F e 2 M, BN: 21 F e 0 M) e anni di diagnosi ($t = -1.450, p = 0.152, Cohen's d = -0.383$; AN: 4.433 ± 6.337 , BN: 7.000 ± 7.430), mentre è stata riscontrata una differenza significativa per quanto riguarda il BMI ($t = -10.361, p = <.001, Cohen's d = -2.738$; AN: 15.391 ± 1.284 , BN: 21.324 ± 3.376).

Tabella 3.1: Statistiche descrittive del campione (i dati sono riportati come medie \pm deviazioni standard).

	AN (n=45)	BN (n=21)	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Cohen's d</i>
Età (anni)	21.622 \pm 8.335	24.095 \pm 9.170	-1.088	0.281	-0.287
Genere (F/M)	43/2	21/0	0.96*	.327	-.905 [†]
Body Mass Index	15.391 \pm 1.284	21.324 \pm 3.376	-10.361 ^a	<.001	-2.738
Anni di diagnosi	4.433 \pm 6.337	7.000 \pm 7.430	-1.450	0.152	-0.383

Note. * = valore di χ^2 ; [†] = Log odds-ratio; ^a = Il test di Levene è significativo ($p < .05$), suggerendo una violazione dell'assunzione di varianze uguali.

3.3.2 Sintomatologia legata ai disturbi alimentari

I punteggi all'EDE-Q e all'EDQOL sono riportati in Tabella 3.2. L'analisi sul punteggio totale dell'EDE-Q non ha mostrato differenze di gruppo ($F_{1,63}=0.254$, $p=.616$, $\eta^2p=0.004$), ma una tendenza dell'età ($F_{1,63}=3.214$, $p=.078$, $\eta^2p=0.049$), con i pazienti più giovani che mostrano una maggiormente sintomatologia alimentare. Le diverse sottoscale non mostrano differenze tra i gruppi, anche se in generale si osserva una maggior sintomatologia nei pazienti più giovani. Tra le scale dell'EDQOL, solo la scala relativa al benessere generale mostra una differenza significativa ($F_{1,63}=4.076$, $p=.048$, $\eta^2p=0.061$), con il gruppo BN che riporta un miglior benessere (punteggi più bassi).

Tabella 3.2: Medie \pm deviazioni standard delle sottoscale e punteggi globali dell'EDE-Q e dell'EDQOL.

	AN (n=45)	BN (n=21)
EDE-Q restrizione	3.729 \pm 1.795	2.905 \pm 1.904
EDE-Q cibo	3.180 \pm 1.257	3.645 \pm 1.574
EDE-Q corpo	4.667 \pm 1.329	4.957 \pm 1.438
EDE-Q peso	4.013 \pm 1.584	4.448 \pm 1.474
EDE-Q globale	3.897 \pm 1.328	3.989 \pm 1.321
EDQOL psicologico	27.578 \pm 6.959	29.571 \pm 5.036
EDQOL fisico	13.622 \pm 5.010	12.333 \pm 5.825
EDQOL cognitivo	10.889 \pm 3.921	11.000 \pm 3.194
EDQOL finanziario	2.400 \pm 3.997	4.238 \pm 4.170
EDQOL scolastico/lavorativo	8.467 \pm 4.516	9.762 \pm 6.024
EDQOL benessere generale	7.111 \pm 3.084	5.429 \pm 3.472
EDQOL globale	70.067 \pm 19.043	72.333 \pm 15.548

Note. EDE-Q: *Eating Disorder Examination-Questionnaire*; EDQOL: *Eating Disorders Quality Of Life*.

3.3.3 Scale psicologiche

L'analisi sul punteggio totale dell'SCL-90-R non ha mostrato differenze di gruppo ($F_{1,63}=0.772$, $p=.383$, $\eta^2p=0.012$), ma una tendenza dell'età ($F_{1,63}=3.668$, $p=.060$, $\eta^2p=0.055$), con i pazienti più giovani che mostrano una maggiormente sintomatologia psichiatrica. Le diverse sottoscale (Tabella 3.3.) non mostrano differenze tra i gruppi, anche se anche in questo caso si osserva, in generale, una maggior sintomatologia nei pazienti più giovani.

Tabella 3.3: Medie \pm deviazioni standard delle sottoscale e punteggi globali del SCL-90-R.

	AN (n=45)	BN (n=21)
SCL_GSI	1.862 \pm 0.649	1.673 \pm 0.446
SCL_TOT	165.644 \pm 56.039	150.333 \pm 39.903
SCL_PSY	1.451 \pm 0.793	1.137 \pm 0.546
SCL_PAR	1.643 \pm 0.854	1.278 \pm 0.578
SCL_PHOB	0.951 \pm 0.789	0.912 \pm 0.638
SCL_HOS	1.093 \pm 0.784	0.976 \pm 0.766
SCL_ANX	2.120 \pm 0.965	1.953 \pm 0.860
SCL_DEP	2.533 \pm 0.740	2.366 \pm 0.667
SCL_SENS	2.162 \pm 0.778	2.067 \pm 0.711
SCL_OC	2.156 \pm 0.881	1.814 \pm 0.646
SCL_SOM	1.609 \pm 0.839	1.444 \pm 0.720

Note. SCL: *Symptom Checklist*; GSI: *Global Severity Index*; TOT: *Total*; PSY: *Psychoticism*; PAR: *Paranoid Ideation*; PHOB: *Phobic Anxiety*; HOS: *Hostility*; ANX: *Anxiety*; DEP: *Depression*; SENS: *Interpersonal Sensitivity*; OC: *Obsessive-Compulsive*; SOM: *Somatization*.

3.3.4 Preferenze circadiane e qualità soggettiva del sonno

L'analisi sul MEQr non ha mostrato differenze di gruppo ($F_{1,63}=0.01$, $p=.992$, $\eta^2p<0.001$), ma un effetto dell'età ($F_{1,63}=5.75$, $p=.019$, $\eta^2p=0.084$), con i partecipanti più giovani che mostrano una tendenza maggiormente serotina. Usando la classificazione del MEQr maggior parte dei partecipanti ha mostrato una tendenza intermedia (AN: 77.8%, BN: 66.7%), seguita dalla tendenza mattutina (AN: 20%, BN: 33.3%). Solo un partecipante, appartenente al gruppo AN, ha riportato una tendenza serotina.

L'analisi sulla qualità del sonno percepita (PSQI) non ha mostrato differenze di gruppo ($F_{1,63}=0.07, p=.789, \eta^2p=0.001$) o effetti dell'età ($F_{1,63}=0.644, p=.425, \eta^2p=0.010$). Tuttavia i punteggi riportati risultano elevati (9.68 ± 0.46). Infatti, andando ad analizzare le frequenze di pazienti con un valore di $PSQI > 5$, la maggioranza dei partecipanti riporta un sonno di scarsa qualità (83.3%) con proporzioni non differenti tra i due gruppi ($\chi^2=1.13, p=.287$; AN: 86.7%, BMN: 76.2%). L'orario di letto medio riportato nel periodo pre-ricovero mostra una tendenza, seppur non significativa, tra i due gruppi ($F_{1,63}=3.097, p=.083, \eta^2p=0.047$), con i pazienti BN che vanno a letto più tardi dei pazienti AN ($23:30\pm 00:13$ vs $22:50\pm 00:13$). L'orario di risveglio non differisce tra i due gruppi ($F_{1,63}=0.016, p=.900, \eta^2p<0.001$), ma in questo caso l'età risulta significativa ($F_{1,63}=6.288, p=.015, \eta^2p=0.091$), con un'ora di risveglio anticipata nei partecipanti con età più elevata. Nessuna differenza si osserva per il tempo totale di sonno ($F_{1,63}=0.480, p=.491, \eta^2p=0.008$), con i pazienti che dormono in media $07:10\pm 00:12$ h. Nessuna differenza anche per quanto riguarda la latenza di addormentamento ($F_{1,63}=0.108, p=.473, \eta^2p=0.002$), che tuttavia risulta in media abbastanza elevata (25.64 ± 2.35 min). Infine, l'efficienza del sonno non differisce tra i due gruppi ($F_{1,63}=0.683, p=.412, \eta^2p=0.011$), la quale tuttavia risulta in media abbastanza scarsa (85.18 ± 1.97 %).

3.3.5 Caratteristiche oggettive del sonno

Nella Tabella 3.4 sono riportati i principali parametri del sonno misurati tramite actigrafia.

Tabella 3.4: Media e deviazione standard dei principali parametri actigrafici del sonno.

	AN (n=44)	BN (n=21)
Orario di Letto (hh:mm)	21:57±00:09	22:18±00:06
Orario di Risveglio (hh:mm)	06:58±00:03	07:00±00:05
Tempo Totale di Letto (min)	543.140±41.469	522.987±49.198
Durata di Sonno (min)	484.512±51.439	454.295±56.549
Latenza di addormentamento (min)	5.682±5.725	7.095±7.307
WASO (min)	52.946±21.278	61.597±20.717
Efficienza del Sonno (%)	89.137±4.701	86.774±4.289
Frammentazione del Sonno	17.331±6.935	21.162±9.804

Note. WASO: *Wake After Sleep Onset* (durata dei risvegli durante la notte).

L'analisi sull'orario di letto medio rilevato attraverso l'actigrafo una tendenza, seppur non significativa, tra i due gruppi ($F_{1,62}=3.934$, $p=.052$, $\eta^2p=0.060$), con i pazienti BN che vanno a letto più tardi dei pazienti AN ($22:18\pm00:06$ vs $21:57\pm00:09$; Figura 3.3a). Tuttavia l'orario di risveglio non differisce tra i due gruppi ($F_{1,62}=0.206$, $p=.652$, $\eta^2p=0.003$; AN: $06:58\pm00:03$, BN: $07:00\pm00:05$; Figura 3.3b). Mentre la latenza del sonno non differisce tra i due gruppi ($F_{1,62}=0.922$, $p=.341$, $\eta^2p=0.015$; AN: 5.682 ± 5.725 min, BN: 7.095 ± 7.307 min; Figura 3.3d), i pazienti BN mostrano una ridotta durata totale del sonno ($F_{1,62}=4.268$, $p=.043$, $\eta^2p=0.064$; AN: 484.512 ± 51.439 min, BN: 454.295 ± 56.549 min; Figura 3.3c).

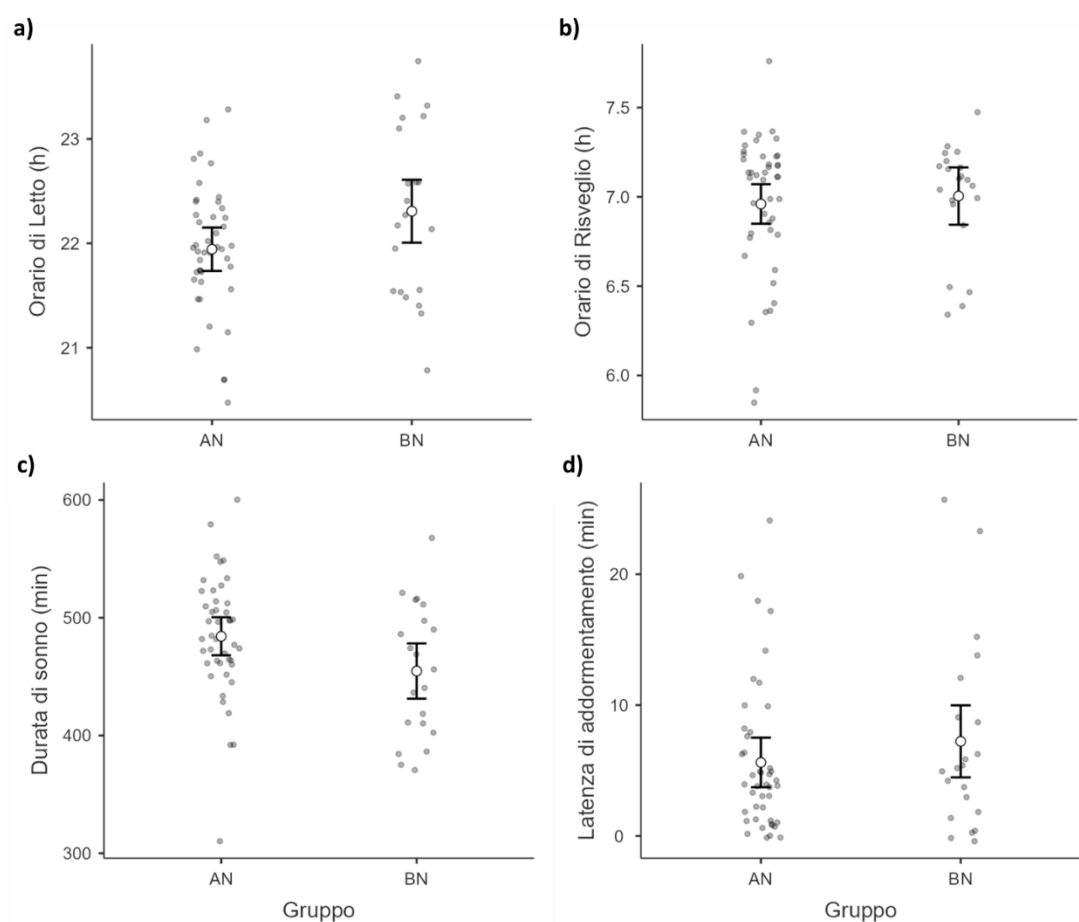


Figura 3.3: **a)** Orario di letto, **b)** di risveglio, **c)** durata di sonno e **d)** latenza di addormentamento nei pazienti con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN). Le barre di errore rappresentano l'errore standard. Ogni cerchietto rappresenta un partecipante.

Anche la SE risulta inferiore nei pazienti BN rispetto ai pazienti AN ($F_{1,62}=3.431$, $p=.069$, $\eta^2p=0.052$; AN: $89.137\pm4.701\%$, BN: $86.774\pm4.289\%$; Figura 3.4a). L'analisi sulla veglia dopo l'addormentamento (WASO) non mostra differenze di gruppo, anche se questa mancata significatività sembra dovuta ad un paziente AN con una SE particolarmente ridotta. Infatti,

esplorando i dati senza quel paziente, si osserva come i BN in media mostrino una maggiore veglia intra-sonno dei pazienti AN ($F_{1,61}=4.942$, $p=.030$, $\eta^2p=0.075$; AN: $89.10\pm0.70\%$, BN: $86.83\pm1.01\%$; Figura 3.4b).

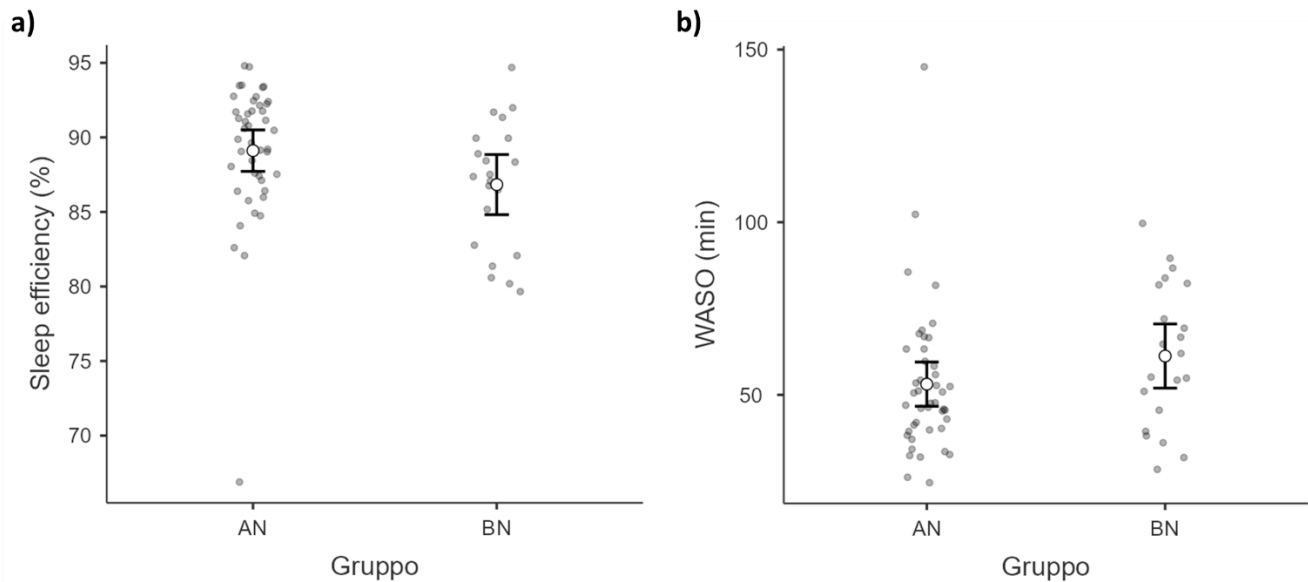


Figura 3.4: **a)** Efficienza del sonno (%) e **b)** veglia dopo l'addormentamento (WASO) nei pazienti con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN). Le barre di errore rappresentano l'errore standard. Ogni cerchietto rappresenta un partecipante.

3.3.6 Parametri circadiani

L'analisi sui parametri circadiani mostra una differenza nel livello di attività nelle 10 ore di maggiore attività fisica (M10; $F_{1,59}=9.60$, $p=.003$, $\eta^2p=0.140$; AN: 18481 ± 951.85 movimenti, BN: 23709 ± 1384 movimenti; Figura 3.5a), il cui orario di inizio non differisce tra i gruppi ($F_{1,59}=0.850$, $p=.360$, $\eta^2p=0.014$; AN: $08:15\pm00:13$, BN: $08:36\pm00:19$). Nessuna differenza riscontrata nelle 5 ore di minore attività (L5). I due gruppi non mostrano differenze sulla stabilità tra giorni (IS; 0.72 ± 0.01) e sull'ampiezza relativa (RA; 0.94 ± 0.01), mentre si osserva una tendenza per la variabilità intra-giorno (IV; $F_{1,59}=3.455$, $p=.068$, $\eta^2p=0.055$; AN: 1.15 ± 0.04 , BN: 1.03 ± 0.06 ; Figura 3.5b), con una maggiore variabilità nei pazienti AN.

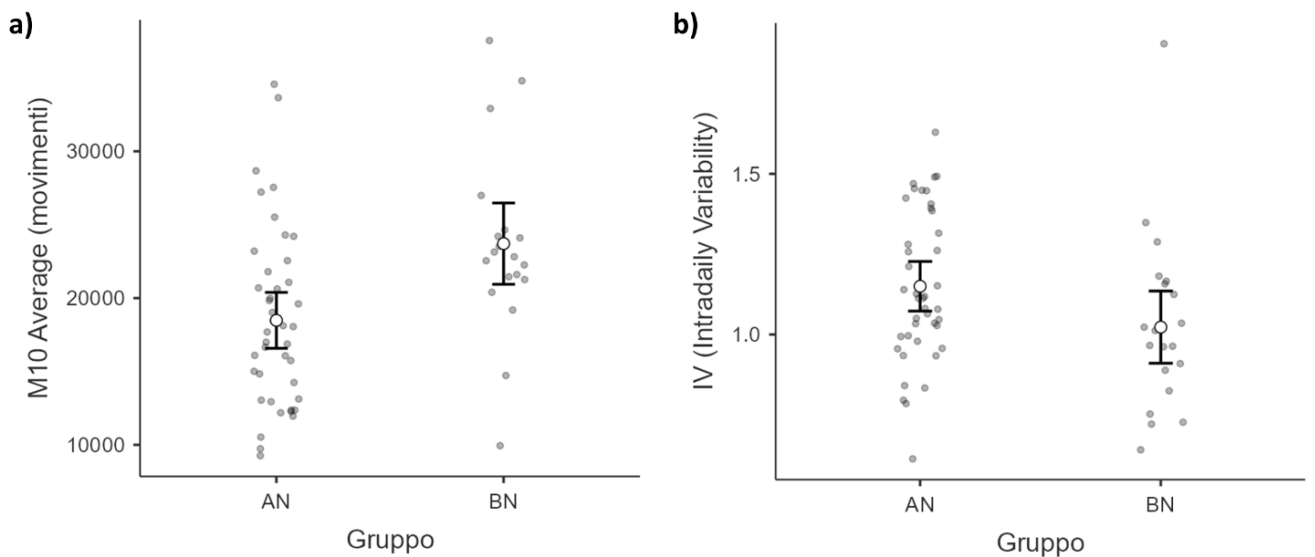


Figura 3.5: a) Conteggio dei movimenti nelle 10 ore di massima attività (M10) e **b)** variabilità intra diurna (IV) nei pazienti con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN). Le barre di errore rappresentano l'errore standard. Ogni cerchietto rappresenta un partecipante.

3.3.7 Livelli di attività fisica

L'analisi sui livelli di attività fisica, riferiti ai periodi di veglia, mostra come in media i pazienti BN trascorrono più tempo in attività vigorosa ($F_{1,62}=10.658$, $p=.002$, $\eta^2p=0.147$; AN: 01:16±00:06 h, BN: 01:48±00:08) rispetto ai pazienti AN. Nessuna differenza viene riscontrata per l'attività moderata ($F_{1,62}=1.238$, $p=.270$, $\eta^2p=0.1020$; AN: 01:46±00:04 h, BN: 01:54±00:06), leggera ($F_{1,62}=1.680$, $p=.200$, $\eta^2p=0.026$; AN: 02:27±00:05 h, BN: 02:39±00:07), e sedentaria ($F_{1,62}=1.960$, $p=.166$, $\eta^2p=0.031$; AN: 08:25±00:10 h, BN: 08:00±00:15). Considerando i livelli di attività fisica rispetto al totale delle ore di veglia (Figura 3.6), si osserva di nuovo una percentuale maggiore di attività vigorosa nei BN rispetto ai pazienti AN ($F_{1,62}=9.586$, $p=.003$, $\eta^2p=0.134$; AN: 9.32±0.61%, BN: 12.40±0.89%), ma anche una ridotta percentuale di tempo trascorso in attività sedentarie ($F_{1,62}=4.488$, $p=.038$, $\eta^2p=0.068$; AN: 60.70±1.23%, BN: 56.09±1.79%). Nessuna differenza per la percentuale di tempo trascorsa in attività moderata e leggera.

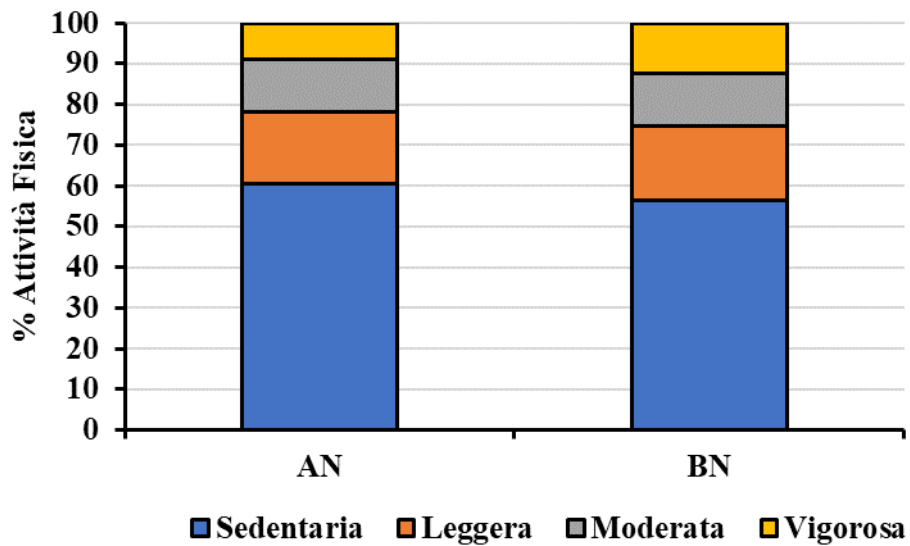


Figura 3.6: Percentuale di tempo in veglia speso in attività sedentaria (<178.5 c/m), leggera (178.5-562.5 c/m), moderata (562.5.1020 c/m), e vigorosa (>1020 c/m).

3.3.8 Correlazioni esplorative tra livelli di attività fisica, sonno notturno e variabili psicologiche

Esplorando la relazione tra tempo di veglia trascorso nei diversi tipi di attività e le caratteristiche actigrafiche, si è osservata un'associazione positiva tra quantità di attività e orario di letto, con i pazienti che mostravano maggiore attività vigorosa, moderata e leggera che andavano a letto più tardi (tutte le $r > .296$, $p < .017$) e dormivano di meno (tutte le $r > -.394$, $p < .001$). In particolare, una maggiore attività vigorosa era associata con una minore efficienza del sonno ($r = -.490$, $p = .012$). Queste associazioni sono risultate significative per entrambi i gruppi separatamente, con l'eccezione dell'efficienza del sonno che nei gruppi separati mostrava solo una tendenza alla significatività nei pazienti AN ($r = -.258$, $p = .091$) ma non nei BN ($r = -.231$, $p = .314$; Figura 3.7).

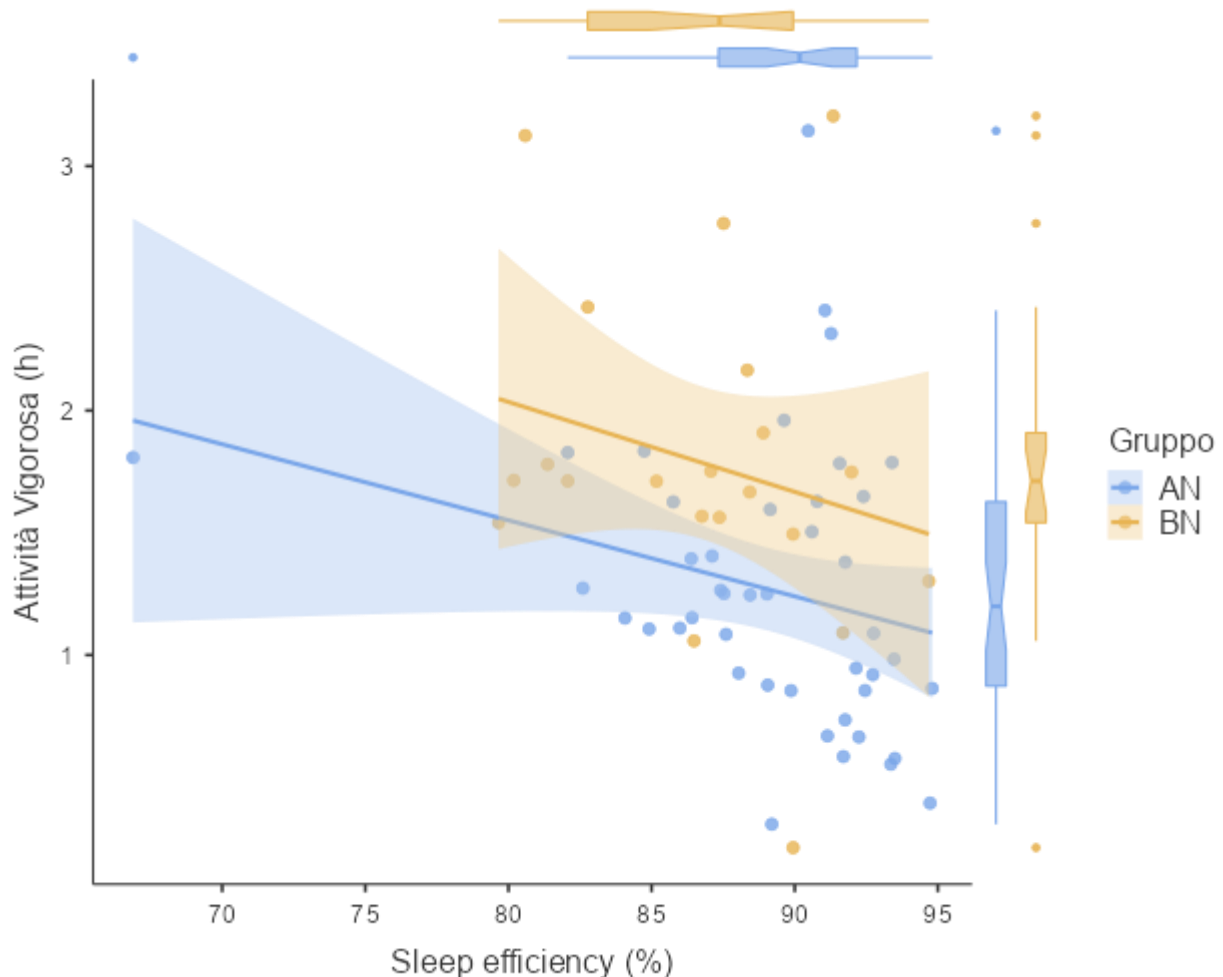


Figura 3.7: Associazione tra tempo trascorso in attività vigorosa ed efficienza del sonno nel gruppo con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN).

L'attività vigorosa è risultata associata anche al BMI ($r=.310, p=.012$), anche se solo considerando tutto il campione, in quanto i singoli gruppi non hanno mostrato questa associazione (AN: $r=.035, p=.823$; BN: $r=.017, p=.943$; Figura 3.8). I livelli di attività fisica non erano invece associati né alla sintomatologia psichiatrica né a quella alimentare.

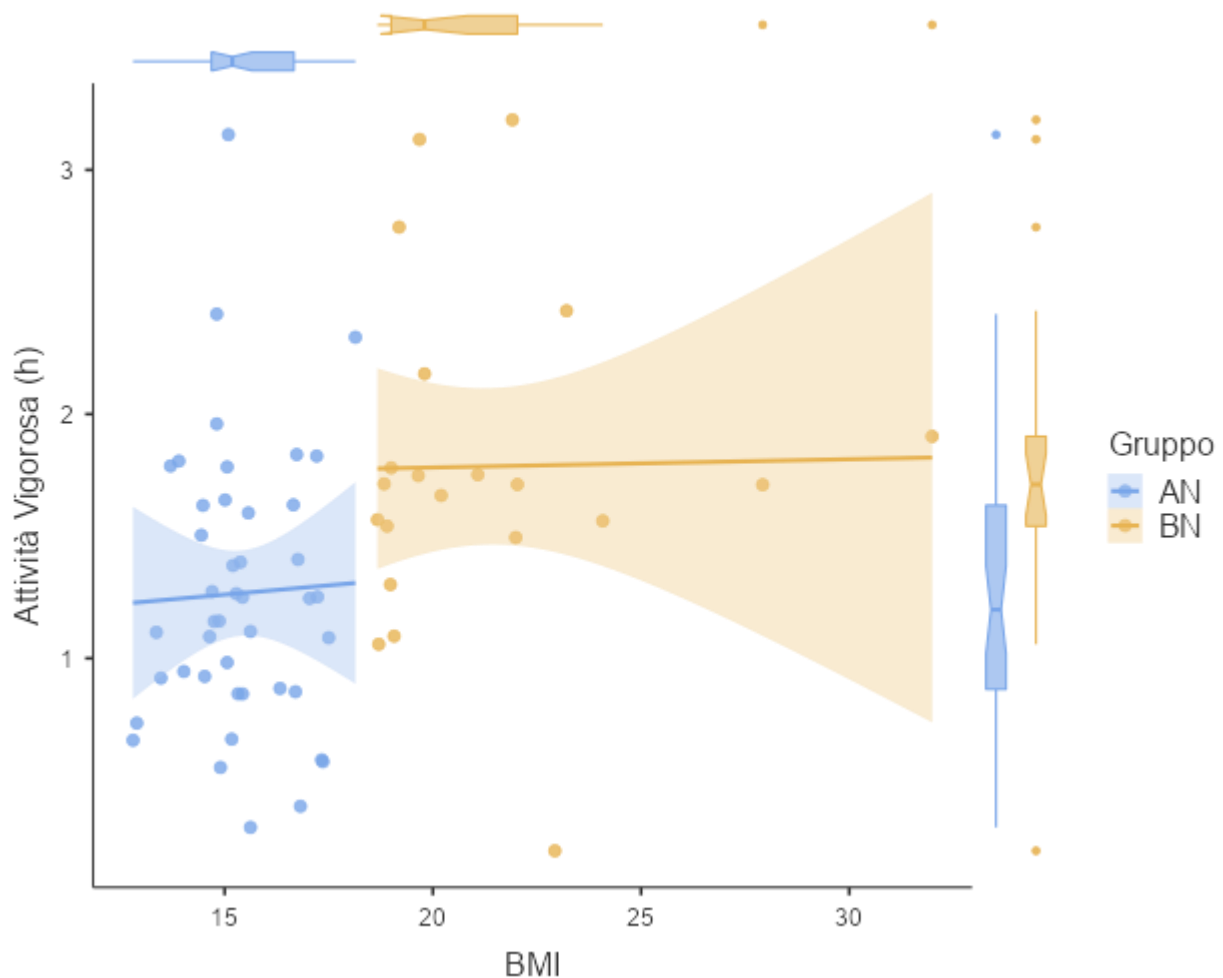


Figura 3.8: Associazione tra tempo trascorso in attività vigorosa ed BMI nel gruppo con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN).

Risulta invece significativa la relazione tra sintomi depressivi e IV ($r=.307, p=.015$), con maggiore variabilità all'aumentare della sintomatologia depressiva. Questa associazione è trascinata dai BN ($r=.633, p=.003$; Figura 3.9), ma non si osserva negli AN ($r=.118, p=.456$). Un risultato simile si è osservato tra sintomi ansiosi e IV ($r=.297, p=.018$) e di nuovo questa associazione è trascinata dai pazienti BN ($r=.633, p=.005$) ma non dai AN ($r=.128, p=.320$).

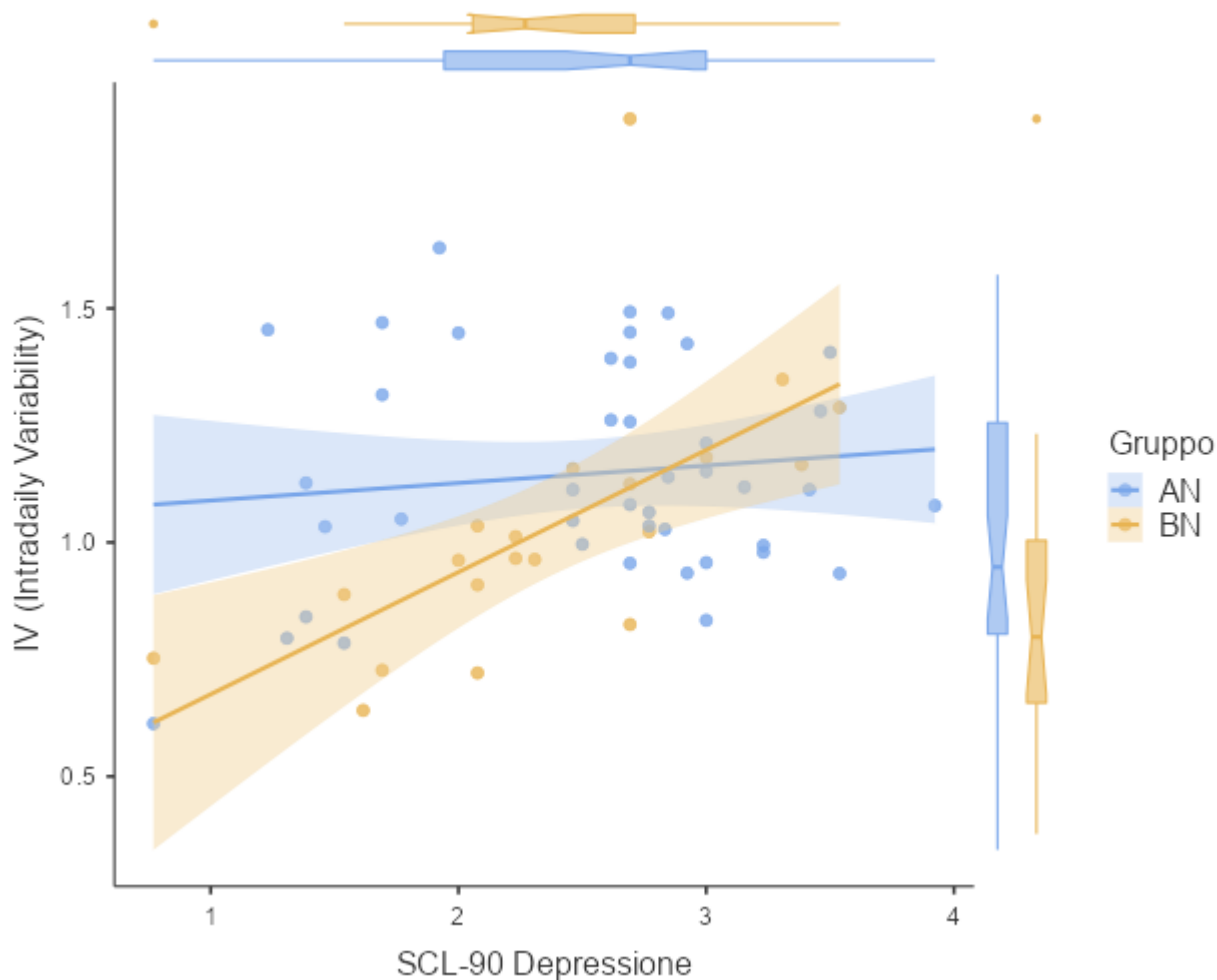


Figura 3.9: Associazione tra tempo punteggi alla scala della depressione del Symptom Checklist-90 (SCL-90 Depressione) e variabilità Intradaily Variability (IV) nel gruppo con diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN).

3.4 Discussione e conclusioni

Alla luce di una letteratura piuttosto scarsa ed equivoca, in questo studio abbiamo deciso di indagare quali sono le caratteristiche del sonno, parametri circadiani ed attività fisica in una popolazione affetta da due tipologie di DCA - anoressia nervosa (AN) e bulimia nervosa (BN) - e di far chiarezza su quale relazione sussista tra questi aspetti e la sintomatologia legata al disturbo alimentare e allo status psicopatologico associato alle due popolazioni cliniche coinvolte. Abbiamo cercato inoltre di confrontare tra loro queste due popolazioni (AN e BN) rispetto agli aspetti indagati, per capire se diagnosi DCA differenti possano essere caratterizzate da patterns del sonno e difficoltà distinti.

Le evidenze ad oggi presenti da tempo suggeriscono la presenza di marcate alterazioni del sonno e dei ritmi circadiani nei soggetti con DCA come AN e BN (quelli più indagati; Cooper et al., 2020) e negli ultimi anni sembrano propendere verso una possibile relazione bidirezionale tra questi aspetti e la sintomatologia alimentare (Linnaranta et al., 2020). Sembra inoltre che questa compromissione sia più marcata nei soggetti con AN rispetto a quelli con BN (Allison et al., 2016), anche se più di recente stanno emergendo dati contrastanti che riportano alterazioni del tutto comparabili tra le due popolazioni (Asaad et al., 2018).

Per quanto riguarda la sintomatologia alimentare non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi AN e BN né al punteggio globale né alle diverse sottoscale dell'EDE-Q, solo una tendenza legata all'età per cui i pazienti più giovani generalmente presentano una sintomatologia più marcata. Andando ad analizzare l'impatto che questa sintomatologia alimentare ha nella vita quotidiana – tramite EDQOL – è emersa una differenza significativa tra AN e BN solo per quanto riguarda la scala del benessere generale, con i soggetti BN che riportano livelli di benessere maggiori. Analogamente, anche per quanto riguarda la sintomatologia psicopatologica associata a questi disturbi – rilevata mediante SCL-90-R – non sono emerse differenze significative tra AN e BN né al punteggio globale né alle diverse sottoscale, ma anche qui è stato riscontrato un effetto legato all'età per il quale i pazienti più giovani generalmente presentano una sintomatologia più marcata. Nel complesso dunque non emergono grosse differenze tra AN e BN rispetto alla sintomatologia alimentare e psicopatologica, dato in linea con le ultime evidenze che suggeriscono come anche le persone con BN – DCA considerato per lungo tempo meno problematico ed impattante al cospetto dell'AN– si ritrovino a gestire eccessive preoccupazioni e comportamenti anomali legati ad eventuali incrementi ponderali e all'immagine del loro corpo, scarsa autostima ed intense emozioni negative (Kring et al., 2016), ad un livello comparabile a quelli con AN; il miglior benessere dei pazienti BN qui riscontrato potrebbe essere spiegato (almeno parzialmente) dalla presenza di un BMI generalmente nella norma in questa popolazione clinica (Gendall et al., 2000) e comunque maggiore rispetto ai pazienti affetti da AN, come confermato anche da questa ricerca. L'effetto emerso legato all'età risulta in linea con dati che suggeriscono come adolescenza e giovane età adulta rappresentino periodi in cui si riscontrano alterazioni più marcate nella dieta/alimentazione (Neumark et al., 2011) e nello stress (Nagata et al., 2018): questa maggior compromissione è probabilmente associata ai numerosi cambiamenti biologici ed ambientali/sociali che contraddistinguono questa fase di transizione della vita, e questi aspetti possono incrementare notevolmente la vulnerabilità per i DCA ed altri disturbi fisici e/o psicologici (Nagata et al., 2018)

Rispetto alle preferenze circadiane non sono emerse differenze significative al MEQr tra soggetti AN e BN, ma è stato registrato un effetto legato all'età con i soggetti più giovani che presentano una maggior tendenza serotoninina. Questo dato sull'età risulta in linea con dati presenti in letteratura (Kim et al., 2010) e tale inclinazione ad un "ritardo nei ritmi" a partire dall'adolescenza andrebbe approfondita e tenuta sotto controllo in quanto un cronotipo serotoninino sembra essere quello più a rischio di disturbi del sonno (Montaruli et al., 2021) come insonnia ed incubi notturni. Nel complesso la maggior parte dei soggetti ha mostrato una tendenza intermedia, seguita da una tendenza mattutina, risultato in linea con la maggior parte della popolazione (Montaruli et al., 2021)

Per quanto riguarda la qualità soggettiva (ovvero percepita) del sonno – misurata tramite PSQI – non sono state riscontrate differenze significative tra AN e BN e nemmeno effetti legati all'età; l'assenza di differenze tra le due popolazioni contrasta con la maggior parte della letteratura che generalmente ha riportato alterazioni molto più marcate nei soggetti AN rispetto a quelli BN (Allison et al., 2016) ma risulta coerente con misure più recenti (Asaad et al., 2018) in cui nei soggetti con BN sono state registrate alterazioni del tutto analoghe a quelli con AN. Comunque in tutti i soggetti – sia AN che BN - i punteggi registrati risultano piuttosto elevati, a indicazione di un sonno percepito da questi pazienti con DCA come molto compromesso: la maggioranza riporta un sonno di scarsa qualità (83.3%), senza differenze significative tra i due gruppi AN e BN. L'orario di letto medio (riferito al periodo pre-ricovero) mostra una tendenza, seppur non significativa, tra i due gruppi per cui i pazienti BN vanno a letto mediamente più tardi rispetto a quelli AN: dati analoghi sono stati registrati in letteratura e questo potrebbe essere legato agli episodi di *binge-eating* che contraddistinguono il profilo clinico dei soggetti con BN e che si presentano soprattutto nella parte serale della giornata (Schreiber-Gregory et al., 2013), i quali possono posticipare il momento in cui i soggetti si coricano a letto o interferire con l'addormentamento/qualità del sonno a causa di una maggior attivazione, sensazione di gonfiore o di processi digestivi (Christensen et al., 2021). Rispetto all'orario di risveglio non sono emerse differenze tra i due gruppi ma anche qui è stato riscontrato un effetto legato all'età per cui i partecipanti con età più avanzata tendono a svegliarsi con un'ora d'anticipo, in linea con evidenze presenti in letteratura (Kim e Lee, 2010). Non è stata riscontrata nessuna differenza per il tempo di sonno totale e nemmeno per la latenza di addormentamento, che tuttavia risulta in media abbastanza elevata impiegando mediamente 25.64 ± 2.35 minuti ad addormentarsi. I due gruppi non presentano differenze significative neanche per quanto riguarda l'efficienza del sonno, la quale comunque risulta in media abbastanza scarsa. Quindi nel complesso da questo studio è emersa un'alta prevalenza di alterazioni *self-report* del sonno sia nei soggetti AN che BN, senza differenze significative tra i due gruppi, e coerentemente

con la letteratura presente (Cooper et al., 2020) questo risultato suggerisce come le alterazioni del sonno possano essere un marker clinico di DCA.

Rispetto alle caratteristiche oggettive del sonno misurate mediante actigrafia è emersa una minor durata totale del sonno (TST) presso i pazienti BN, discostandosi dai dati *self-report* della presente ricerca che invece non registravano differenze tra i due gruppi clinici. È stata riscontrata una differenza anche nella SE, inferiore nei pazienti BN. All'analisi della WASO i soggetti con BN mostrano livelli maggiori di veglia intra-sonno (escludendo un soggetto AN con WASO particolarmente elevata, che faceva venir meno questa significatività). Quindi complessivamente questi risultati sulla valutazione oggettiva del sonno supportano ulteriormente le evidenze più recenti che riscontrano alterazioni comparabili (qui persino superiori) nei pazienti con BN rispetto a quelli AN (Asaad et al., 2018) e suggeriscono come diagnosi DCA differenti (AN e BN in tal caso) possano essere caratterizzate da patterns del sonno distinti.

Per quanto riguarda i parametri circadiani (analisi NPCRA) soggetti AN e BN non presentano grosse differenze fatta eccezione per i livelli di attività in veglia – misurati dal valore M10 – che sono risultati maggiori nei soggetti BN, dato che potrebbe contribuire a spiegare le maggiori alterazioni del sonno registrate in questo gruppo clinico, come spiegheremo nel paragrafo successivo. È stata registrata anche una tendenza nel parametro IV – indicatore della frammentazione dei periodi attività-riposo nel corso delle 24h – che è risultato leggermente maggiore per i soggetti AN: questo dato potrebbe essere spiegato dalla malnutrizione e dal basso BMI (Della Marca et al., 2004) che contraddistinguono i pazienti affetti da anoressia nervosa, aspetti che alterano il normale funzionamento neurologico ed endocrino che regola (anche) il ritmo sonno-veglia (Tsai et al., 2010). Per il resto non sono emerse differenze al valore L5, indicativo del livello di riposo, e neanche all'IS, con un buon livello di regolarità nel pattern attività-riposo nel corso dei giorni in entrambi i gruppi ($IS = 0.72 \pm 0.01$); nemmeno alla RA si sono discostati, con un ritmo mediamente piuttosto alto in AN e BN ($RA = 0.94 \pm 0.01$).

Rispetto ai livelli di attività fisica riferiti ai periodi di veglia è emerso che in media i pazienti con BN trascorrono più tempo in attività vigorosa rispetto ai pazienti AN, mentre non sono emerse differenze per il tempo trascorso negli altri tipi di attività. Per quanto riguarda la proporzione di attività fisica rispetto alle ore di veglia nei soggetti con BN è stata registrata una percentuale maggiore di attività vigorosa e una percentuale minore di tempo speso in attività sedentarie rispetto ai soggetti con AN, mentre non sono emerse differenze per quanto riguarda l'attività moderata e leggera. Sappiamo che l'attività fisica - messa in atto di frequente dai pazienti con DCA soprattutto come condotta compensatoria – induce un'attivazione tale da poter compromettere il sonno (Stutz et

al., 2019) e questi risultati sui parametri circadiani ed attività fisica, complessivamente più elevati nei soggetti BN rispetto a quelli AN, potrebbero spiegare almeno in parte le maggiori alterazioni del sonno riscontrate dai dati actigrafici dei soggetti con BN.

Questa possibile relazione tra sonno notturno ed attività fisica nei DCA è stata approfondita in seguito da alcune indagini correlazionali a riguardo. È stata riscontrata un'associazione positiva tra quantità di attività ed orario di letto, secondo la quale pazienti che mostravano una maggiore attività vigorosa, moderata e leggera andavano a letto più tardi e dormivano di meno, come se l'attività fisica "compromettesse" il sonno, ritardandolo e riducendone la quantità. In particolare una maggiore attività vigorosa era associata con una minore efficienza del sonno. Queste associazioni sono risultate significative per entrambi i gruppi separatamente, eccetto per l'efficienza del sonno che nei gruppi separati mostrava solo una tendenza alla significatività nei soggetti AN ma non nei BN. Quest'evidenza sull'associazione attività fisica-alterazione del sonno è in linea con altri dati presenti in letteratura, come lo studio di Stutz e collaboratori del 2019, dal quale è emerso come lo svolgimento di attività fisica – soprattutto poco prima di andare a dormire – induce un'attivazione tale da compromettere il sonno, con un incremento della latenza di addormentamento ed una riduzione dell'efficienza del sonno. Sappiamo che lo svolgimento di attività fisica molto intensa rappresenta spesso uno degli aspetti comportamentali tipici dei soggetti con alterazioni alimentari, messo in atto per lo più come condotta compensatoria per tenere a bada preoccupazioni circa il loro peso-forma; come ipotizzato da alcuni modelli (ad esempio Christensen et al., 2011) questo può diventare un fattore che altera notevolmente il sonno di questi pazienti e il nostro dato contribuisce a rafforzare le evidenze in questa direzione.

Un'altra associazione positiva è stata riscontrata tra attività vigorosa e BMI, anche se solo considerando tutto il campione mentre i singoli gruppi non hanno mostrato questa relazione. Questo risultato potrebbe essere indicativo di come i soggetti con DCA in generale concepiscono l'attività vigorosa, ovvero come una strategia/condotta compensatoria messa in atto per arginare le loro preoccupazioni relative al proprio peso-forma. All'aumentare del BMI potrebbero incrementare parallelamente queste preoccupazioni, inducendo le pazienti a maggiori livelli di attività intensa.

Infine è emersa una relazione significativa tra sintomi depressivi e IV, con una maggiore variabilità – indicativa di una maggiore frammentazione dei periodi attività-riposo nelle 24h – all'aumentare della sintomatologia depressiva. In particolare quest'associazione è trascinata dai BN mentre non si osserva negli AN. Un risultato analogo è stato riscontrato anche tra sintomi ansiosi e IV e anche qui quest'associazione è trascinata dai pazienti BN ma non dagli AN. Sappiamo che una caratteristica clinica centrale di entrambi questi disturbi – ansia e depressione – è rappresentata

proprio da alterazioni del sonno (Baglioni et al., 2011) e pertanto tali patologie potrebbero fungere da mediatori nella relazione tra DCA e sintomi di insonnia (Goel et al., 2021), in particolare nei soggetti BN come suggerito dai risultati di questa correlazione. La mancata significatività tra sintomi psicopatologici e IV nel gruppo AN potrebbe suggerire che nelle alterazioni del sonno e dei ritmi circadiani degli AN, altrettanto presenti in questa popolazione clinica, svolgano un ruolo preponderante altri fattori come basso BMI e malnutrizione.

Va precisato che i risultati ottenuti da queste analisi e le relative interpretazioni devono essere considerati alla luce dei numerosi limiti che tale indagine presenta:

- In primo luogo non è stato facile confrontarsi con una letteratura così carente e spesso contraddittoria. Gli studi effettuati fino ad ora in questo settore - oltre ad essere pochi - spesso hanno trattato i DCA come un unico macro-disturbo, senza tener conto in maniera sistematica delle peculiarità tra i vari disturbi alimentari ed eventualmente confrontarli tra loro. Inoltre gli studi sperimentali ad oggi condotti molto spesso hanno fatto uso di paradigmi distinti e variabili, che non permettono un confronto adeguato tra le indagini effettuate. Un altro limite è rappresentato dal fatto che ci sono moltissimi fattori che possono influire in questa relazione sonno-DCA (quali ad esempio comorbidità fisiche e psicopatologiche, così come l'assunzione di farmaci soprattutto psicoattivi), non sempre considerati o comunque messi in relazione in maniera adeguata. Non ci stupisce dunque come la letteratura non sia sempre coerente e i risultati talvolta si contraddicano tra loro, rendendo difficoltoso un opportuno riferimento.
- Un'altra criticità riguarda l'indagine presente. Per rilevare le caratteristiche oggettive del sonno, parametri circadiani ed attività fisica è stata usata l'actigrafia, un metodo di facile applicazione e molto affidabile nella determinazione del pattern sonno-veglia di un soggetto, così come nella rilevazione di relative anomalie. Quando si fanno delle misurazioni actigrafiche però sarebbe fondamentale richiedere al paziente di compilare in concomitanza un diario del sonno, ovvero una sorta di registro in cui il soggetto giorno per giorno annota ad esempio quando si corica/alza dal letto, quando si toglie l'actigrafo per una doccia o per lo svolgimento di qualche attività, così come informazioni relative al TST e alla latenza del sonno: si tratta di una misura complementare che consente di raccogliere informazioni molto utili per una corretta interpretazione delle registrazioni actigrafiche. L'actigrafo infatti, usato da solo, potrebbe portare a sottostimare la latenza del sonno o in generale sovrastimare il TST, per esempio classificando i periodi di bassa attività durante i quali un soggetto sta riposando a letto ma è sveglio come periodi di sonno. In questa ricerca non è stato introdotto

questo strumento ausiliario in fase di raccolta dati e ciò ha comportato delle inevitabili difficoltà interpretative nel momento in cui i tracciati actigrafici sono stati ispezionati e marcati manualmente, che potrebbero aver comportato diversi errori nell'esportazione dei dati.

- Un aspetto positivo di questa indagine è sicuramente quello di aver integrato strumenti oggettivi e *self-report* nella misurazione del sonno/ritmi circadiani e di aver considerato fattori quali sintomatologia alimentare e psicopatologica nell'indagine della relazione sonno-DCA (AN e BN); tuttavia questi dati sono stati raccolti mediante questionari che andavano a sondare solo l'ultimo mese/settimana e attraverso registrazioni actigrafiche di soli 7 giorni. Per far luce su quale relazione sussista tra queste alterazioni (ad esempio ricavare informazioni sulla natura temporale dei sintomi e sulle conseguenze a lungo termine) sarebbe stato opportuno estendere queste indagini a periodi più estesi.

Concludendo, questa ricerca ha confermato la presenza di marcate alterazioni nel sonno e ritmi circadiani dei pazienti con DCA (AN e BN), rafforzando tutta quella letteratura che vede nel sonno un possibile marker clinico nei DCA. Dalle analisi oggettive (actigrafiche) inoltre sono emerse alcune peculiarità tra queste due popolazioni cliniche nei pattern del sonno, parametri circadiani ed attività fisica, oltre che nella relazione che questi hanno con la sintomatologia alimentare e psicopatologica annessa al DCA: questo dato suggerisce come DCA differenti possano essere caratterizzati da peculiari alterazioni del sonno e relative difficoltà.

Ad ogni modo rimangono ancora moltissimi punti da chiarire. In generale urge un approfondimento sistematico per ogni diagnosi di disturbo alimentare: se i dati sono scarsi e contraddittori per AN e BN – che sono i DCA più indagati in questo settore –, la letteratura sul sonno negli altri DCA risulta ancor più carente o addirittura inesistente (ad esempio in una patologia alimentare molto diffusa come l'ARFID). Serve maggior ricerca non solo sulla comorbilità tra disturbi del sonno e (specifici) DCA ma anche e soprattutto sul perché co-esistono e come si influenzano reciprocamente. A tal proposito potrebbe essere molto utile effettuare ulteriori studi in cui vengano integrate diverse misure del sonno e dei ritmi circadiani (oggettive e soggettive) e valutate in relazione ai comportamenti DCA e a variabili cognitive ed emotive, come nella presente ricerca. Serviranno soprattutto studi longitudinali e prospettici su larga scala in cui vengano analizzati i problemi del sonno in questi pazienti: in tal modo sarà possibile far luce sulla natura temporale dei sintomi (ad esempio per capire quali vengono prima-dopo o per indagare le possibili conseguenze a lungo termine) e sulla relazione che sussiste tra sonno, (specifici) DCA e i vari fattori coinvolti. Nell'indagare la relazione tra sonno

e alimentazione inoltre andrà riservata maggiore attenzione al periodo dell'adolescenza e della giovane età adulta, fase in cui questi due aspetti sono entrambi generalmente alterati e potrebbero interagire; da questa ricerca sono emersi in più occasioni effetti legati alla giovane età (come maggiori compromissioni alimentari/psicologiche e ritardo dei ritmi nei pazienti più giovani) e questo dovrebbe spronare ancor di più la ricerca in questa fascia di popolazione particolarmente a rischio.

Dato il chiaro collegamento tra alterazioni del sonno e disturbi alimentari, far chiarezza in questo settore diventa estremamente importante: se è vero che un sonno alterato potrebbe contribuire allo sviluppo e mantenimento dei DCA (Cooper et al., 2020), peggiorarne la qualità di vita ed inficiarne il trattamento (Allison et al., 2016), andare ad agire su questi disturbi del sonno potrebbe costituire un nuovo promettente target di prevenzione e di intervento nei DCA.

BIBLIOGRAFIA

Adler, L.A., Goodman, D., Weisler, R., Hamdani, M., Roth, T. (2009). Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions*, 5, 34.

Adam, K., Oswald, I. (1977). Sleep is for tissue restoration. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 11 (4), 376-388.

Adan A., & Almirall, H., (1991), Horne & Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire: a reduced scale. *Personality and Individual Differences*, 12(3), 241-53.

Adan, A., Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*. 19 (4), 709-720.

Albrecht U. (2012). Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, 74(2), 246-260.

Allison, K.C., Ahima, R.S., O'Reardon, J.P., et al. (2005). Neuroendocrine profiles associated with energy intake, sleep, and stress in the night eating syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism's*, 90(11), 6214–6217.

Allison, K.C., Lundgren, J.D., O'Reardon, J.P., et al. (2010). Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *International Journal of Eating Disorders*, 43(3), 241–247.

Allison, K.C., Spaeth, A., Hopkins, C.M. (2016). Sleep and Eating Disorders. *Current Psychiatry Report*, 18 (10), 92.

American Academy of Sleep Medicine (2014). *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL.

American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arble, D.M., Sandoval, D.A. (2013). CNS control of glucose metabolism: response to environmental challenges. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 20.

Arcelus, J., Mitchell, A.J., Wales, J., Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68, 724-731.

Asaad Abdou, T., Esawy, H.I., Abde, Razek Mohamed, G. et al. (2018). Sleep profile in anorexia and bulimia nervosa female patients. *Sleep Medicine*, 48, 113-116.

Aschoff, J. (1965). Circadian rhythms in man. *Science*, 148, 1427-1432.

Aschoff, J. (1960). Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 25, 11-28.

Aspen, V., Weisman, H., Vannucci, A., Nafiz, N., Gredysa, D., Kass, A.E., Trockel, M., Jacobi, C., Wilfley, D.E., Taylor, C.B. (2014). Psychiatric co-morbidity in women presenting across the continuum of disordered eating. *Eating Behaviors*, 15, 686-693.

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorder*, 135, 10-19.

Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93(6), 929-937.

Bartholdy, S., O'Daly, O. G., Campbell, I. C., et al. (2019). Neural Correlates of Failed Inhibitory Control as an Early Marker of Disordered Eating in Adolescents. *Biological Psychiatry*, 85(11), 956–965.

Bartlett, D., Jackson, M.L. (2016). The bidirectional nature of sleep problems and psychopathology. *Medicine Today*, 17, 23-28.

Bartness, T.J., Song, C.K., Demas, G.E. (2001). SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *Journal of Biological Rhythms* 16(3), 196–204.

Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., & McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 73(6), 379-396.

Bat-Pitault, F., Da Silva, C., Charvin, I., Da Fonseca, D. (2021). Sleep disturbances in anorexia nervosa subtypes in adolescence. *Eating Weight Disorders*, 26 (6), 1845-1852.

- Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A. (2016). *Neuroscienze. Esplorando il cervello*. Milano: Edra.
- Bell-Pedersen, D., Cassone, V.M., Earnest, D.J., Golden, S.S., Hardin, P.E., Thomas, T.L. et al. (2005), Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 544–556.
- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C. (1992). Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 49, 651-668.
- Berson, D. M., Dunn, F. A., & Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557), 1070-1073.
- Birketvedt, G.S., Florholmen, J., Sundsfjord, J., Osterud, B., Dinges, D., Bilker, W., et al. (1999). Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA*, 282, 657-663.
- Born, J., Rasch, B., Gais, S. (2006). Sleep to remember. *The Neuroscientist*, 12 (5), 410-424.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 195-204.
- Bos, S. C., Soares, M. J., Marques, M., Maia, B., Pereira, A. T., Nogueira, V., Valente, J., & Macedo, A. (2013). Disordered eating behaviors and sleep disturbances. *Eating Behaviors*, 14(2), 192-198.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Bulik, C.M., Sullivan, P.F., Wade, T.D., Kendler, K.S. (1999). Twin studies of eating disorders: A review. *International Journal of Eating Disorders*, 27(1), 1-20.
- CamNtech (2022). *The MotionWatch User Guide*. Cambridge, UK.
- Cappuccio, F.P., D’Elia, L., Strazzullo, P., Miller, M.A. (2010). Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 33, 585-592.
- Carskadon, M.A. (2011). Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatric Clinics of North America*, 58, 637-647.

Chan, W.S., Levsen, M.P., McCrae, C.S. (2018). A meta-analysis of associations between obesity and insomnia diagnosis and symptoms. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 170-182.

Chokroverty, S. (2017). *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations and clinical aspects*. New York: Springer.

Christensen, K.A., Short, N.A. (2021). The case for investigating a bidirectional association between insomnia symptoms and eating disorder pathology. *International Journal of Eating Disorder*, 54(5), 701-707.

Cleator, J., Judd, P., James, M., Abbott, J., Sutton, C.J., Wilding, J.P.H. (2014). Characteristics and perspectives of night-eating behaviour in a severely obese population. *Clinical Obesity*, 4(1), 30–38.

Colten, H.R., Altevogt, B.M. (2006) *Institute of Medicine Committee on Sleep Medicine and Research. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem*. Washington, DC: National Academies Press.

Cooper, A.R., Loeb, K.L., McGlinchey, E.L. (2020). Sleep and eating disorders: current research and future directions. *Current Opinion in Psychology*, 34, 89–94.

Crow, S. J., Peterson, C. B., Swanson, S. A., Raymond, N. C., Specker, S., Eckert, E. D., & Mitchell, J. E. (2009). Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 166(12), 1342–1346.

Cuesta, M., Clesse, D., Pevet, P., Challet, E. (2009). From daily behavior to hormonal and neurotransmitters rhythms: comparison between diurnal and nocturnal rat species. *Hormones and Behavior*, 55 (2), 338-347.

De Leon, A. A., & Hanlon, E. C. (2020). Chapter 23—Impact of sleep restriction on food intake and food choice. In R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Neurological Modulation of Sleep* (pp. 217–228).

de Mairan, J.J. (1729). Observation botanique. In: *Histoire de l'Academie Royale des Sciences*. Paris: Imprimerie Royale.

Della Marca, G., Farina, B., Mennuni, G.F., Mazza, S., Di Giannantonio, M., Spadini, V., De Risio, S., Ciocca, A., Mazza, M., (2004). Microstructure of sleep in eating disorders: preliminary results. *Eating and Weight Disorders*. 9, 77–80.

Delvenne, V., Goldman, S., De Maertelaer, V., Simon, Y., Luxen, A., Lotstra, F. (1996). Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: normalization after weight gain. *Biological Psychiatry*, 40, 761-768.

Delvenne, V., Kerkhofs, M., Appelboom-Fondu, J., Lucas, F., Mendlewicz, J. (1992). Sleep polygraphic variables in anorexia nervosa and depression: a comparative study in adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 25, 167-172.

Dement, W.C. (1976). *Some Must Watch Some Must Sleep*. San Francisco: San Francisco Book Company.

Derogatis, L. R., & Lazarus, L. (1994). SCL-90-R, Brief Symptom Inventory, and matching clinical rating scales. In M. E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment* (pp. 217–248). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Drake, C.L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J.K., Roth, T. (2004). Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27(8), 1453-1462.

Duffy, J.F., Abbott, S. M., Burgess, H.J., Crowley et al. (2021). Workshop report. Circadian rhythm sleep–wake disorders: gaps and opportunities. *Sleep*, 1-12.

Duong, H.A., Robles, M.S., Knutti, D., Weitz, C.J. (2011). A molecular mechanism for circadian clock negative feedback. *Science*, 332 (6036), 1436-1439.

Elbaz, M., Yauy, K., Metlaine, A., Martoni, M., and Leger, D. (2012). Validation of a new actigraph motion watch versus polysomnography on 70 healthy and suspected sleep-disordered subjects. *Journal of Sleep Research*. 21, 218–218.

Engel, S. G., Wittrock, D. A., Crosby, R. D., Wonderlich, S. A., Mitchell, J. E., & Kolotkin, R. L. (2006). Development and psychometric validation of an eating disorder-specific health-related quality of life instrument. *The International Journal of Eating Disorders*, 39(1), 62–71.

Fairburn, C. G., & Beglin, S. (1994). Assessment of eating disorder: Interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*, 16(4), 363–370.

Fairburn, C. G., Norman, P. A., Welch, S. L., O'Connor, M. E., Doll, H. A., & Peveler, R. C. (1995). A prospective study of outcome in bulimia nervosa and the long-term effects of three psychological treatments. *Archives of General Psychiatry*, 52(4), 304–312.

Fairburn, C.G., Shafran, R., & Cooper, Z. (1999). A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa. *Behaviour Research and Therapy*, 37(1), 1–13.

Fairburn, C. G., Welch, S. L., Doll, H. A., Davies, B. A., & O'Connor, M. E. (1997). Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 54(6), 509–517.

Favaro, A., Ferrara, S., & Santonastaso, P. (2003). The spectrum of eating disorders in young women: a prevalence study in a general population sample. *Psychosomatic medicine*, 65(4), 701–708.

Favaro, A., & Santonastaso, P. (1997). Suicidality in eating disorders: clinical and psychological correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(6), 508–514.

Filipova, A.A., Stoffel, C.L. (2016). The prevalence of binge eating disorder and its relationship to work and classroom productivity and activity impairment. *Journal of American College Health*, 64(5), 349–61.

Fladung, A. K., Grön, G., Grammer, K., Herrnberger, B., Schilly, E., Grasteit, S., Wolf, R. C., Walter, H., & von Wietersheim, J. (2010). A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *The American Journal of Psychiatry*, 167(2), 206–212.

Foster, R.G., Kreitzman, L. (2004). *Rhythms of life: the biological clocks that control the daily lives of every living thing*. London, UK: Profile Books.

Franko, D. L., & Keel, P. K. (2006). Suicidality in eating disorders: occurrence, correlates, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, 26(6), 769–782.

Friedrickson, B.L., Roberts, T.-A. (2006). Objectification theory. *Psychology of Women Quarterly*, 21(2), 173-206.

Garner, D. M., Garfinkel, P. E., Schwartz, D., & Thompson, M. (1980). Cultural expectations of thinness in women. *Psychological Reports*, 47(2), 483–491.

Geisler, D., Borchardt, V., Lord, A.R., Boehm, I., Ritschel, F., Zwipp, J., Clas, S., King, J.A., Wolff, S. S., Roessner, V., Walter, M., Ehrlich, S. (2015). Abnormal functional global and local brain connectivity in female patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 41(1), 6–15.

- Gendall, K. A., Bulik, C. M., Joyce, P. R., McIntosh, V. V., & Carter, F. A. (2000). Menstrual cycle irregularity in bulimia nervosa. Associated factors and changes with treatment. *Journal of Psychosomatic Research*, 49(6), 409–415.
- Godart, N., Radon, L., Curt, F., Duclos, J., Perdereau, F., Lang, F., Venisse, J. L., Halfon, O., Bizouard, P., Loas, G., Corcos, M., Jeammet, P., & Flament, M. F. (2015). Mood disorders in eating disorder patients: Prevalence and chronology of ONSET. *Journal of Affective Disorders*, 185, 115-122.
- Goel, N. J., Sadeh-Sharvit, S., Trockel, M., Flatt, R. E., Fitzsimmons- Craft, E. E., Balantekin, K. N., Taylor, C. B. (2021). Depression and anxiety mediate the relationship between insomnia and eating disorders in college women. *Journal of American College Health*, 69(8):976-98.
- Goel, N., Stunkard, A.J., Rogers, N.L., Van Dongen, H.P., Allison, K.C., O’Reardon, J.P., et al. (2009). Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *Journal of Biological Rhythms*, 24, 85-94.
- Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 679–708.
- Gradisar, M., Gardner, G., Dohnt, H. (2011). Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Medicine*, 12, 110-118.
- Grandber, M.A. (2019). *Sleep and Health*. London: Academic Press.
- Grandner, M.A., Hale, L., Moore, M., Patel, N.P. (2010). Mortality associated with short sleep duration: the evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Medicine Reviews*, 14(3), 191-203.
- Greer, S. M., Goldstein, A. N., & Walker, M. P. (2013). The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nature Communications*, 4(1), 2259.
- Groesz, L. M., Levine, M. P., & Murnen, S. K. (2002). The effect of experimental presentation of thin media images on body satisfaction: a meta-analytic review. *The International Journal of Eating Disorders*, 31(1), 1–16.
- Halberg, F., Lauro, R. & Carandente, F. (1976) Autorhythmometry. *La Ricerca in Clinical Laboratory*, 6 (3), 207-250.

Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 40(8), 869–893.

Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., & Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 3(4), 310-318.

Hertenstein, E., Feige, B., Gmeiner, T., Kienzler, C., Spiegelhalder, K., Johann, A., Baglioni, C. (2019). Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 96–105.

Herzog, D. B., Greenwood, D. N., Dorer, D. J., Flores, A. T., Ekeblad, E. R., Richards, A., Blais, M. A., & Keller, M. B. (2000). Mortality in eating disorders: a descriptive study. *The International Journal of Eating Disorders*, 28(1), 20–26.

Hilbert, A., Hoek, H. W., & Schmidt, R. (2017). Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(6), 423–437.

Hobson, J. A., Pace-Schott, E. F., & Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behavioral and Brain Sciences*, 23(6), 793-842.

Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(9), 679-693.

Hoek, H. W., & van Hoeken, D. (2003). Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *The International Journal of Eating Disorders*, 34(4), 383–396.

Horne, J.A., Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*. 4 (2), 97-110.

Hornung, O.P., Reger, F., Danker-Hopfe, H. et al, (2007). The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effect of cholinergic medication. *Biological Psychiatry*, 61 (6), 750-757.

Hsu, L. K. G. (1990). *Eating disorders*. Guilford Press.

Hudson, J.I., McElroy, S.L., Raymond, N.C., et al. (1998). Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *American Journal of Psychiatry*, 155(12), 1756–1762.

Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007). *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications* (Vol. 1). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

Iloff, J.J., Wang, M., Liao, Y. et al. (2012). A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*, 4 (147), 147ra111.

Innes, K. E., Selfe, T.K., Agarwal, P. (2011). Prevalence of Restless Legs Syndrome in North American and Western European Populations: A Systematic Review. *Sleep Medicine*, 12 (7), 623-634.

Kalia, M. (2006). Neurobiology of sleep. *Metabolism: clinical and experimental*, 55 (10 Suppl 2), S2-S6.

Kandeger, A., Egilmez, U., Sayin, A. A., & Selvi, Y. (2018). The relationship between night eating symptoms and disordered eating attitudes via insomnia and chronotype differences. *Psychiatry Research*, 268, 354–357.

Kassett, J. A., Gershon, E. S., Maxwell, M. E., Guroff, J. J., Kazuba, D. M., Smith, A. L., Brandt, H. A., & Jimerson, D. C. (1989). Psychiatric disorders in the first-degree relatives of probands with bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 146(11), 1468–1471.

Katzman, D.K., Norris, M.L., Zucker, N. (2019). Avoidant restrictive food intake disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 42, 45-57.

Kavanau, J.L. (1997). Memory, sleep and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance. *Neuroscience*, 79 (1), 7-44.

Kavanau, J.L. (1997). Origin and evolution of sleep: roles of vision and endothermy. *Brain Research Bulletin*, 42 (4), 245-264.

Keel, P. K., Brown, T. A., Holland, L. A., & Bodell, L. P. (2012). Empirical classification of eating disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 381–404.

Kenny, T.E., Van Wijk, M., Singleton, C., Carter, J.C. (2018). An examination of the relationship between binge eating disorder and insomnia symptoms. *European Eating Disorder Review*, 26, 186-196.

Kessler, R.C., Berglund, P.A., Chiu, W.T. , et al. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the WHO World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73, 904–914.

Kim, K.R., Jung, Y.C., Shin, M.Y., Namkoong, K., Kim, J.K., Lee, J-H. (2010). Sleep disturbance in women with eating disorder: prevalence and clinical characteristics. *Psychiatry Research*, 176, 88-90.

Kim, S.J., Lee, H. J. (2020). Sleep and Circadian Rhythm Disturbances in Eating Disorders. *Chronobiology Medicine*, 2(4), 141-147.

Kim, S.J., Lee, Y.J., Kim, H., et al. (2010). Age as a moderator of the association between depressive symptoms and morningness-eveningness. *Journal of Psychosomatic Research*, 68 (2), 159-164.

Klump, K. L., McGue, M., & Iacono, W. G. (2002). Genetic relationships between personality and eating attitudes and behaviors. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2), 380–389.

Konopka, R. J., & Benzer, S. (1971). Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(9), 2112-2116.

Korbonits, M., Goldstone, A.P., Gueorguiev, M., Grossman, A.B. (2004). Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25, 27-68.

Kring, A. M., Johnson, S.L., Davidson, G.C., Neale, J.M. (2016). *Abnormal Psychology* (13th edition). John Wiley & Sons. Inc.

Kucukgoncu, S., Tek, C., Bestepe, E., Musket, C., Guloksuz, S. (2014). Clinical features of night eating syndrome among depressed patients. *European Eating Disorders Review*, 22(2), 102–108.

Kumar, S., Rai, S., Hsieh, K. C., McGinty, D., Alam, M. N., & Szymusiak, R. (2013). Adenosine A(2A) receptors regulate the activity of sleep regulatory GABAergic neurons in the preoptic hypothalamus. *American Journal of Physiology*, 305(1), R31–R41.

Jouvet, M., Michel, F., Courjon, J. (1959) Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *Comptes Rendus Seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, 153, 1024-1028.

Lacey, J.H., Crisp, A.H., Kalucy, R.S., Hartmann, M.K., Chien, C.N. (1975). Weight gain and the sleeping electroencephalogram: study of 10 patients with anorexia nervosa. *British Medical Journal*, 4, 556-558.

Landry, G.L., Falck, R. S., Beets, M. W., Liu-Ambrose, T. (2015). Measuring physical activity in older adults: calibrating cut-points for the MotionWatch8[®]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 165.

Latzer, Y., Tzischinsky, O., Epstein, R. et al. (1999). Naturalistic sleep monitoring in women suffering from bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 26, 315-321.

Latzer, Y., Tzischinsky, O., Epstein, R. (2001). Sleep-wake monitoring in women suffering from anorexia nervosa. *Eating Disorders*, 9 (2), 159-166.

Lauer, C.J., Krieg, J.C., 2004. Sleep in eating disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 8, 109-118.

Lauer, C.J., Krieg, J.C., Riemann, D., Zuley, J., Berger, M. (1990). A polysomnographic study in young psychiatric inpatients: major depression, anorexia nervosa, bulimia nervosa. *Journal of Affective Disorders*, 18, 235-245.

Leibel, R.L. (2002). The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews*, 60(10 Pt 2), S15-S19.

Lin, H. P., Lynk, N., Moore, L. L., Cabral, H. J., Heffernan, K. S., Dumas, A. K., ... & Spartano, N. L. (2020). A pragmatic approach to the comparison of wrist-based cutpoints of physical activity intensity for the MotionWatch8 accelerometer in children. *Plos One*, 15(6), e0234725.

Linnaranta, O., Bourguignon, C., Crescenzi, O., Sibthorpe, D., Buyukkurt, A., Steiger, H., & Storch, K.-F. (2020). Late and instable sleep phasing is associated with irregular eating patterns in eating disorders. *Annals of Behavioral Medicine*, 54, 680–690.

Lombardo, C., Battagliese, G., Venezia, C., Salvemini, V. (2015). Persistence of poor sleep predicts the severity of the clinical condition after 6months of standard treatment in patients with eating disorders. *Eating Behaviors*, 18, 16-19.

Lundgren, J.D., Allison, K.C., O'Reardon, J.P., Stunkard, A.J. (2008). A descriptive study of non-obese persons with night eating syndrome and a weight-matched comparison group. *Eating Behaviors*, 9(3), 343–351.

Lundgren, J.D., O'Reardon, J.P., Allison, K.C., Spresser, C.D. (2008). Sleep and quality of life in eating disorders. *Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine*, 281-289.

Lyytikäinen, P., Lallukka, T., Lahelma, E., & Rahkonen, O. (2011). Sleep problems and major weight gain: A follow-up study. *International Journal of Obesity*, 35(1), 109–114.

Maeder, M.T., Schoch, O.D., Rickli, H. (2016). A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*, 12, 85-103.

Malhotra, R.K., & Avidan, A.Y. (2014). Chapter 3 – Sleep Stages and Scoring Technique. In: *Atlas of Sleep Medicine*, 77-99.

Marrazzi, M.A., Luby, E.D., 1986. An auto-addiction opioid model of chronic anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 5, 191-208.

McElroy, S.L., Hudson, J.I., Capece, J.A., Beyers, K., Fisher, A.C., Rosenthal, N.R. (2007). Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1039–1048.

McGlinchey, E.L. (2015). Sleep and adolescents. In, Babson, K., & Feldner, M. (Eds). *Sleep and Affect: Assessment, Theory, and Clinical Implications* (pp. 421- 439). Elsevier.

McNamara, P. (2019). *The Neuroscience of Sleep and Dreams* (Cambridge Fundamentals of Neuroscience in Psychology). Cambridge: Cambridge University Press.

Meddis, R. (1977). *The Sleep Instinct*. London: Routledge & K. Paul.

Mehler, P. S. (2011). Medical complications of bulimia nervosa and their treatments. *The International Journal of Eating Disorders*, 44(2), 95–104.

Miller, J. D., Morin, L. P., Schwartz, W. J., & Moore, R. Y. (1996). New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep*, 19 (8), 641–667.

Moline, M.L., Pollak, C.P., Monk, T.H., Lester, L.S., Wagner, D.R., Zendell, S.M. et al. (1992). Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep*, 15(1), 28-40.

Moore, R.Y., Eichler, V.B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206.

Moore, R. Y., Speh, J. C., & Leak, R. K. (2002). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and tissue research*, 309(1), 89-98.

Moore-Ede, M., Sulzman, F.M., Fuller, C.A. (1982). *The clocks that time us*. Cambridge: Harvard University Press.

Mongrain, V., Paquet, J., Dumont, M. (2006). Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neuroscience Letters*, 406, 113-116.

Montaruli, A., Castelli, L., Mulè, A., Scurati, R., Esposito, F., Galasso, L., Roveda, E. (2021). Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*, 11 (4), 487.

Morgenthaler, T.I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R.N., Boehlecke, B. et al. (2007) Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 30(11), 1445- 1459.

Moruzzi, G. (1972). The sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellem Pharmakologie*, 64, 1-165.

Motivala, S. J., Tomiyama, A. J., Ziegler, M., Khandrika, S., & Irwin, M. R. (2009). Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 540–545.

Nagata, J.M., Garber, A.K., Tabler, J., Murray, S.B., Bibbins-Domingo, K. (2018). Prevalence and Correlates of Disordered Eating Behaviors among Young Adults with Overweight or Obesity. *Journal of General Internal Medicine*, 33, 1337–1343.

Nagata, J. M., Thurston, I. B., Karazsia, B. T., Woolridge, D., Buckelew, S. M., Murray, S.B., & Calzo, J. P. (2021). Self-reported eating disorders and sleep disturbances in young adults: a prospective cohort study. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 26(2), 695-702.

Nedergaard, M. (2013). Neuroscience garbage truck of the brain. *Science*, 340 (6140), 1529-1530.

Neumark-Sztainer, D., Wall, M., Larson, N.I., Eisenberg, M.E., Loth, K. (2011). Dieting and disordered eating behaviors from adolescence to young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Journal of the American Dietetic Association*, 111, 1004-1011.

O'Brien, K.M., Vincent, N.K. (2003). Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clinical Psychology Review*, 23, 57-74.

O'Reardon, J.P., Ringel, B.L., Dinges, D.F., Allison, K.C., Rogers, N.L., Martino, N.S., et al. (2004). Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obesity Research*, 12, 1789-1796.

Ohayon, M.M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 97-111.

Ohayon, M.M., Roth, T. (2002). Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(1), 547–554.

Olfson, M., Wall, M., Liu, S., Morin, C.M., Blanco, C. (2018). Insomnia and impaired quality of life in the united states. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(5), 17m12020.

Pate, R. R., O'neill, J. R., and Lobelo, F. (2008). The evolving definition of sedentary. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36 (4), 173–178.

Patke, A., Young, M. W., & Axelrod, S. (2020). Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(2), 67-84.

Pavlova, M. K., & Latreille, V. (2019). Sleep Disorders. *The American Journal of Medicine*, 132, 292-299.

Pearce J. M. (2004). Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *European*

Neurology, 52(4), 191-192.

Pittendrigh, C.S. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, 25, 159-184.

Prefit, A. B., Cîndea, D. M., & Szentagotai-Tatar, A. (2019). Emotion regulation across eating pathology: A meta-analysis. *Appetite*, 143, 104438.

Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C., Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247(4945), 975-978.

Reba-Harrelson, L., Von Holle, A., Hamer, R. M., Swann, R., Reyes, M. L., & Bulik, C. M. (2009). Patterns and prevalence of disordered eating and weight control behaviors in women ages 25-45. *Eating and Weight Disorders*, 14(4), e190–e198.

Rogers, N.L., Dinges, D.F., Allison, K.C., et al. (2006). Assessment of sleep in women with night eating syndrome. *Sleep*, 29(6), 814–819.

Rosenwasser A. M. (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 61(2), 281-306.

Roveda, E., Montaruli, A., Galasso, L., Pesenti, C., Bruno, E., Pisanisi, P., et al. (2018). Rest-activity circadian rhythm and sleep quality in patients with binge eating disorder. *Chronobiology International*, 35, 198-207.

Sauchelli, S., Jimenez-Murcia, S., Sanchez, I. et al. (2016). Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: clinical relevance and influence on treatment outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 65, 102- 108.

Saxvig, I.W., Pallesen, S., Wilhelmsen-Langeland, A., Molde, H., Bjorvatn, B. (2012) Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Medicine* 13(2), 193-199.

Schmid, S.M., Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Born, J., Schultes, B. (2008). A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *Journal of Sleep Research*, 17 (3), 331-334.

Schreiber-Gregory, D. N., Lavender, J. M., Engel, S. G., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Peterson, C. B., Mitchell, J. E. (2013). Examining duration of binge eating episodes in binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 46(8), 810–814.

Sehgal, A. (2017). Physiology flies with time. *Cell* 171, 1232–1235.

Selby, E. A., & Coniglio, K. A. (2020). Positive emotion and motivational dynamics in anorexia nervosa: A positive emotion amplification model (PE-AMP). *Psychological Review*, 127(5), 853–890.

Short, N. A., Babson, K. A., Schmidt, N. B., Knight, C. B., Johnson, J., & Bonn-Miller,

M.O. (2016). Sleep and affective functioning: Examining the association between sleep quality and distress tolerance among veterans. *Personality and Individual Differences*, 90, 247–253.

Short, M.A., Bartel, K., Carskadon, M.A. (2019). Sleep and mental health in children and adolescents. In Grandner, M.A. (Ed.), *Sleep and Health* (pp. 435-445). Elsevier.

Smink, F. R., van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2013). Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(6), 543–548.

Spaggiari, M.C., Granella, F., Parrino, L., Marchesi, C., Melli, I., Terzano, M.G. (1994). Nocturnal eating syndrome in adults. *Sleep*, 17(4), 339–344.

Spiegel, K., Leproult, R., Van Cauter, E. et al. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354 (9188), 1435-1439.

Steele, M. M., Daratha, K. B., Bindler, R. C., & Power, T. G. (2011). The relationship between self-efficacy for behaviors that promote healthy weight and clinical indicators of adiposity in a sample of early adolescents. *Health Education & Behavior*, 38(6), 596–602.

Steinhausen, H. C., & Jensen, C. M. (2015). Time trends in lifetime incidence rates of first time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *The International Journal of Eating Disorders*, 48(7), 845–850.

Stephan, F.K., Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(6), 1583-1586.

Stickgold, R., Walker, M.P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8, 331-343.

Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 393–401.

Stutz, J., Eiholzer, R., & Spengler, C. M. (2019). Effects of evening exercise on sleep in healthy participants: A systematic review and meta analysis. *Sports Medicine*, 49(2), 269–287.

Sullivan P. F. (1995). Mortality in anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 152(7), 1073–1074.

Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, 1(3), e62.

Taillard, J., Philip, P., Chastang, J.F., Bioulac, B. (2004). Validation of Horne and Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire in a middle-aged population of French workers. *Journal of Biological Rhythms*, 19 (1), 76-86.

Tobler, I. (2011) Chapter 9 - Phylogeny of sleep regulation. In: *Principles and practice of sleep medicine*, 112–125.

Trace, S.E., Thornton, L.M., Root, T.L., Mazzeo, S.E., Lichtenstein, P., Pedersen, N.L., et al. (2012). Effects of reducing the frequency and duration criteria for binge eating on lifetime prevalence of bulimia nervosa and binge eating disorder: implications for DSM-5. *International Journal of Eating Disorders*, 45, 531–536.

Trace, S.E., Thornton, L.M., Runfolo, C.D., Lichtenstein, P., Pedersen, N.L., Bulik, C.M. (2012). Sleep problems are associated with binge eating in women. *International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 695–70.

Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *Lancet*, 395 (10227), 899-911.

Tzischinsky, O., Latzer, Y. (2006). Sleep-wake cycles in obese children with and without binge-eating episodes. *Journal of Pediatrics and Child Health*, 42, 688-693.

Tzischinsky, O., Latzer, Y., Epstein, R., Tov, N. (2000). Sleep-wake cycles in women with binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 27, 43-48.

Van Someren, E. J., Hagebeuk, E. E., Lijzenga, C., Scheltens, P., De Rooij, S. E., Jonker, C., & Swaab, D. F. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 40, 259-270.

Vardar, E., Caliyurt, O., Arıkan, E., Tuglu, C. (2004). Sleep quality and psychopathological features in obese binge eaters. *Stress Health*, 20, 35-41.

Vinai, P., Ferri, R., Anelli, M., et al. (2015). New data on psychological traits and sleep profiles of patients affected by nocturnal eating. *Sleep Medicine*, 16(6), 746–753.

Vitale, J.A., Calogiuri, G., Weydahl, A. (2013). Influence of chronotype on responses to a standardized, self-paced walking task in the morning vs afternoon: A pilot study. *Perceptual and motor skills*. 116 (3), 1020-1028.

Volpe, U., Tortorella, A., Manchia, M., Monteleone, A.M., Albert, U., Monteleone, P. (2016). Eating disorders: what age at onset. *Psychiatry Research*, 238, 225-227.

Wade, T. D., Bulik, C. M., Neale, M., & Kendler, K. S. (2000). Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *The American Journal of Psychiatry*, 157(3), 469–471.

Walker, M.P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 168–197.

Walker, M.P., van der Helm E. (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological Bulletin*, 135, 731–748.

Watson, H. J. et al. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51(8), 1207–1214.

Welsh, D.K., Takahashi, J.S., Kay, S.A. (2010) Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual Review of Physiology*, 72, 551–577.

Wilson, G. T., Wilfley, D. E., Agras, W. S., & Bryson, S. W. (2010). Psychological treatments of binge eating disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(1), 94–101.

Wonderlich, S. A., Gordon, K. H., Mitchell, J. E., Crosby, R. D., & Engel, S. G. (2009). The validity and clinical utility of binge eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 42(8), 687–705.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q. et al. (2013). Sleep drives metabolic clearance from the adult brain. *Science*, 342 (6156), 373–377.

Young, M., Kay, S. (2001). Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nature Reviews Genetics*, 2, 702–715.