

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di Laurea Magistrale

**I disturbi del sonno nella Malattia di Alzheimer:
una revisione bibliografica**

**Sleep disorders in Alzheimer's disease:
a bibliographic review**

Relatore

Prof. Nicola Cellini

Laureanda

Chiuchiolo Chiara

Matricola: 2055663

Anno accademico 2023-2024

INDICE

INTRODUZIONE	4
UN EXCURSUS SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER	5
1.1 <i>Eziologia</i>	6
1.2 <i>Fattori di rischio</i>	7
1.2.1 <i>Fattori demografici</i>	7
1.2.2 <i>Fattori genetici</i>	9
1.2.3 <i>Stile di vita</i>	10
1.2.4 <i>Patologie mediche</i>	11
1.2.5 <i>Conclusioni</i>	12
1.3 <i>Patogenesi</i>	15
1.3.1 <i>Caratteristiche patogeniche</i>	15
1.3.2 <i>Ipotesi patogeniche</i>	20
1.4 <i>Sintomatologia</i>	22
1.5 <i>Diagnosi</i>	25
1.6 <i>Trattamento</i>	32
1.6.1 <i>Interventi farmacologici</i>	32
1.6.2 <i>Interventi non farmacologici</i>	34
1.6.2.1 <i>Attività fisica</i>	34
1.6.2.2 <i>Interventi cognitivi</i>	35
1.6.2.3 <i>Terapia occupazionale</i>	35
1.6.2.4 <i>Terapia psicologica</i>	36
UNA PANORAMICA SUL SONNO E I DISTURBI DEL SONNO	37
2.1 <i>I ritmi circadiani</i>	37
2.1.1 <i>SCN: un pacemaker biologico</i>	38
2.1.2 <i>Oscillatori encefalici e periferici</i>	42
2.2 <i>Il sonno</i>	43
2.2.1 <i>Definizione</i>	43
2.2.2 <i>Architettura del sonno</i>	43
2.2.3 <i>Il modello a due processi</i>	47
2.2.4 <i>Neurofisiologia del sonno</i>	47
2.2.4.1 <i>Circuiti implicati nel sonno NREM</i>	47
2.2.4.2 <i>Circuiti implicati nel sonno REM</i>	49
2.2.5 <i>Funzioni del sonno</i>	50
2.3 <i>Strumenti di misurazione del sonno</i>	53
2.3.1 <i>Polisonnografia</i>	53
2.3.2 <i>Actigrafia</i>	61
2.3.3 <i>Questionari di autovalutazione</i>	62
2.4 <i>I disturbi del sonno-veglia</i>	63
2.4.1 <i>Insomnia</i>	64

2.4.2 Disturbo da ipersonnolenza	65
2.4.3 Narcolessia	66
2.4.4 Disturbi del sonno correlati alla respirazione.....	66
2.4.5 Disturbi del ritmo del ciclo sonno-veglia	67
2.4.6 Parasonnie.....	68
2.4.7 Disturbo del sonno indotto da sostanze o farmaci	70
I DISTURBI DEL SONNO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER.....	71
3.1 Cambiamenti del sonno nel normale invecchiamento	72
3.2 Disturbi del sonno associati alla Malattia di Alzheimer.....	74
3.2.1 Alterazioni della struttura del sonno	74
3.2.2 Alterazioni del ciclo sonno-veglia	77
3.3 Disturbi primari del sonno nella Malattia di Alzheimer.....	82
3.4 Patogenesi dei disturbi del sonno nella Malattia di Alzheimer.....	84
3.5 Disturbi del sonno e Malattia di Alzheimer, una relazione bidirezionale.....	87
3.6 Conseguenze dei disturbi del sonno nei pazienti con Malattia di Alzheimer	90
3.7 Trattamento dei disturbi del sonno in pazienti con Alzheimer	92
3.7.1 Trattamenti farmacologici.....	92
3.7.2 Trattamenti non farmacologici.....	94
3.7.2.1 Igiene del sonno e CBT-I	94
3.7.2.2 Esercizio fisico.....	96
3.7.2.3 Bright light therapy	96
3.7.2.4 Stimolazione uditiva	97
3.7.2.5 Stimolazione cerebrale non invasiva	98
CONCLUSIONE	100
BIBLIOGRAFIA	101

INTRODUZIONE

La prevalenza della Malattia di Alzheimer è in rapido aumento in tutto il mondo, rappresentando il disturbo neurodegenerativo più diffuso, nonché una delle principali cause di demenza negli anziani (Knopman et al., 2021).

Oltre ai noti deficit cognitivi, i pazienti affetti sperimentano anche una serie di sintomi comportamentali, tra cui i disturbi del sonno, spesso sottostimati e non adeguatamente valutati e trattati (Li et al., 2014).

Tali disturbi includono l'insonnia, la frammentazione del sonno, le alterazioni del ritmo circadiano e la sonnolenza diurna eccessiva. Questi disturbi non solo compromettono il riposo notturno, ma possono anche esacerbare i sintomi cognitivi e comportamentali caratteristici della demenza, enfatizzando l'ipotesi della presenza di una stretta associazione tra il sonno e la cognizione (Peter-Derex et al., 2015).

L'obiettivo di questa tesi è di esplorare, attraverso una revisione della letteratura, i meccanismi sottostanti ai disturbi del sonno nei pazienti con Alzheimer, analizzando le evidenze scientifiche attuali e valutando le possibili strategie terapeutiche per migliorare la qualità del sonno e, di conseguenza, la qualità della vita di questi pazienti.

CAPITOLO I

UN EXCURSUS SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER

La Malattia di Alzheimer è un disturbo neurodegenerativo che costituisce la causa più comune di demenza associata all'invecchiamento (De Beni & Borella, 2015).

Nel 1906 fu lo psichiatra e neuropatologo tedesco Alois Alzheimer (1863-1915) a descrivere per la prima volta la neuropatologia della demenza che oggi porta il suo nome (Small & Cappai, 2006). Durante la Convezione di Turimberg (1906), egli presentò i risultati ottenuti dalle analisi post-mortem di una sua paziente di 51 anni, Auguste D., che presentava una rapida perdita di memoria, disorientamento spazio-temporale, incontinenza e necessità di essere allettata (Small & Cappai, 2006). Le analisi post-mortem condotte da Alzheimer rivelarono la presenza di atrofia, alterazioni neurofibrillari e depositi inusuali, che oggi riconosciamo come segni distintivi di tale patologia (Small & Cappai, 2006). Solamente nel 1910, però, lo psichiatra tedesco Emile Kraepelin denominò tale forma di demenza, appunto, Malattia di Alzheimer (Small & Cappai, 2006).

Attualmente la Malattia di Alzheimer rappresenta il 60-70% dei casi di demenza in tutto il mondo: in particolare, il 22.5% delle persone con 85 anni o più in Europa ne risultano affette (Roth et al., 2023).

A livello globale è previsto un aumento della prevalenza, da circa 50 milioni nel 2010 a 113 milioni entro il 2050 (Knopman et al., 2021).

Tale incremento coinvolgerà sia i paesi ad alto reddito che quelli a medio/basso reddito, a causa di un generale allungamento delle aspettative di vita e ad una migliore identificazione della patologia (Alzheimer Disease International, 2018).

Nonostante ciò, in realtà l'incidenza risulta leggermente diminuita in alcuni paesi ad alto reddito come negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Francia, probabilmente grazie a cambiamenti educativi, socioeconomici, sanitari e di stile di vita avvenuti negli ultimi decenni (Knopman et al., 2021).

1.1 Etiologia

A seconda dell'età di esordio, la Malattia di Alzheimer può essere suddivisa in Malattia di Alzheimer ad esordio precoce (*early onset Alzheimer disease*, EOAD) e Malattia di Alzheimer ad esordio tardivo (*late onset Alzheimer disease*, LOAD) (Reitz & Mayeux, 2014). I casi ad esordio precoce rappresentano circa l'1-6% dei pazienti totali e la malattia si presenta in una età compresa tra i 30 e i 65 anni, mentre il 90% delle persone manifesta un esordio tardivo, con insorgenza della patologia dopo i 65 anni di età. Nonostante, dal punto di vista clinico, LOAD e EOAD siano indistinguibili, l'EOAD è caratterizzata da una progressione più rapida ed è associata al modello di ereditarietà mendeliano (Reitz & Mayeux, 2014).

Dal punto di vista genetico, la Malattia di Alzheimer è stata suddivisa in casi familiari (*familial Alzheimer's disease*, FAD) e sporadici (*sporadic Alzheimer's disease*, SAD) (Piaceri, 2013). I primi sono provocati dalla mutazione di tre geni: proteina precursore dell'amiloide (APP), localizzato sul cromosoma 21, presenilina 1 (PSEN1), situata sul cromosoma 14, e presenilina 2 (PSEN2), posizionata sul cromosoma 1. Tali mutazioni vengono trasmesse attraverso una modalità definita autosomica dominante, ciò significa che il 50% dei figli della persona portatrice della variazione, indipendentemente dal sesso, ha possibilità di ereditare la patologia (Mendiola-Precoma et al. 2016).

I secondi, invece, hanno una causa multifattoriale, influenzata sia da fattori genici, come la variazione allelica dell'apolipoproteina E (ApoE) che da fattori ambientali, come la dieta, le infezioni e le esposizioni ai metalli (Piaceri, 2013).

I casi familiari solitamente sono ad esordio precoce, anche se sono stati descritti dei casi sporadici (Piaceri, 2013). Ad ogni modo, più del 90% sono casi sporadici e con età di esordio tardivo (Piaceri, 2013).

Le persone che hanno un parente di primo grado affetto dalla Malattia di Alzheimer hanno un rischio doppio rispetto alla media di sviluppare la malattia nel corso della loro vita (Reitz & Mayeux, 2014). Inoltre, la LOAD si verifica con più frequenza nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigoti, suggerendo così la presenza di un contributo genetico pari al 60-80% (Reitz & Mayeux, 2014).

1.2 Fattori di rischio

La Malattia di Alzheimer è un disturbo multifattoriale, nel quale operano in sinergia sia fattori interni che esterni (Armstrong, 2019).

Sono stati identificati fattori di rischio prevenibili, come il diabete di tipo 2, l'ipertensione, lo stile di vita sedentario, l'obesità o i traumi cranici, e fattori di rischio non prevenibili, quali l'età e la genetica (Ulep et al., 2018).

1.2.1 Fattori demografici

Tra i diversi fattori demografici, come l'età, il genere, la razza e la classe sociale, l'età rappresenta il fattore di rischio più significativo per il declino cognitivo e la Malattia di Alzheimer ad esordio tardivo (Armstrong, 2019).

Difatti, con l'aumentare dell'età, il 19% delle persone comprese tra i 75 e gli 84 anni sono affette dalla Malattia di Alzheimer, fino ad una prevalenza del 50% nelle persone con più di 85 anni (Armstrong, 2019).

Ad ogni modo, è bene ricordare che solamente l'età non è in grado di provocare la malattia e che la demenza di Alzheimer non è una caratteristica imprescindibile dell'invecchiamento (Alzheimer's Association, 2022). In merito a quest'ultimo punto, la metanalisi di Nelson et al. (2011), ha messo in luce i criteri per i quali la Malattia di Alzheimer non è legata all'invecchiamento di per sé:

- I disordini genetici che inducono ad un invecchiamento prematuro non comportano anche lo sviluppo della Malattia di Alzheimer;
- I disturbi genetici coinvolti nella Malattia di Alzheimer non hanno alcun legame con l'invecchiamento, piuttosto dipendono dal processamento dell'APP;
- Alcune persone che manifestano declino cognitivo potrebbero non presentare grovigli fibrillari. In questo caso la persona potrebbe essere affetta da altre patologie, quali le malattie cardiovascolari, la sclerosi ippocampale e il diabete.
- Non esistono prove scientifiche che dimostrano come meccanismi puramente legati all'invecchiamento, come la riduzione delle sinapsi, siano in grado di provocare la Malattia di Alzheimer;
- Non è stato evidenziato alcun meccanismo biochimico correlato sia alla senescenza che alla Malattia di Alzheimer.

Inoltre, è stato osservato che le donne hanno una maggiore probabilità di sviluppare la Malattia di Alzheimer nell'arco della vita rispetto agli uomini, specialmente nelle fasce di età più avanzate (Scheltens et al., 2021). Secondo i dati raccolti dall'Aging, Demographics and Memory Study (ADAMS), un set di dati supplementare della Health and Retirement Study statunitense, ha rilevato che il 16% delle donne sopra i 71 anni è affetta da demenza, contro l'11% degli uomini (Apostolova, 2016).

Ciò è dovuto a molteplici fattori, primo tra tutti la maggiore mortalità maschile. È noto, infatti, che le donne tendono a vivere più a lungo degli uomini e, come detto in precedenza, l'età è un importante fattore di rischio (Gabelli & Codemo, 2015). Inoltre, non bisogna dimenticare che il sesso e il genere svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nell'organizzazione delle funzioni cerebrali (Gabelli & Codemo, 2015). È stato osservato, infatti, che le donne presentano caratteristiche peculiari nei loro circuiti neurali, tra cui una connettività più elevata tra le aree da cui origina la proteina tau. Questo comporterebbe una più rapida diffusione della proteina tau rispetto agli uomini (Shokouhi et al, 2020). Dal punto di vista genetico, invece, è stato osservato che la mutazione dell'allele $\epsilon 3$ del gene ApoE ha degli effetti peggiori nelle donne rispetto agli uomini (Gabelli & Codemo, 2015). Anche gli ormoni sessuali ricoprono un ruolo importante nella determinazione della fisiopatologia della Malattia di Alzheimer. In particolare, gli estrogeni endogeni svolgono un ruolo protettivo, in quanto riducono l'aggregazione delle β -amiloidi, oltre ad incrementare il flusso sanguigno cerebrale, il metabolismo del glucosio, la formazione di sinapsi a livello dell'ippocampo e l'attività dell'acetilcolinesterasi sia nel prosencefalo basale che nell'ippocampo. Mentre negli uomini la riduzione del testosterone è graduale, nelle donne si verifica un rapido decremento degli estrogeni successivamente la menopausa, e questo comporta un maggior rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer. La terapia ormonale sostitutiva (HRT) rappresenta una soluzione se iniziata in età precoce, mentre se iniziata in tarda età potrebbe non avere gli stessi effetti benefici (Gabelli & Codemo, 2015).

Infine, si è notato che gli anziani afroamericani e gli ispanici presentano una prevalenza più alta di Alzheimer rispetto ai caucasici della stessa età. Questo potrebbe essere dovuto a livelli di istruzione più bassi e a una maggiore comorbidità con malattie cardiovascolari, anche se altri fattori, sia sociali che genetici, potrebbero influenzare questa tendenza (Apostolova, 2016).

1.2.2 Fattori genetici

Il rischio di incorrere nella Malattia di Alzheimer può essere dovuto a diversi geni.

Il gene ApoE- ϵ 4 è il fattore genetico di rischio che ha un impatto maggiore sullo sviluppo della Malattia di Alzheimer ad esordio tardivo (Alzheimer's Association, 2022). Il gene ApoE codifica l'apolipoproteina E (ApoE), ossia una componente delle lipoproteine del sangue, espressa in molti organi, primo tra tutti il fegato, seguito dal cervello. In quest'ultimo, il gene è espresso in cellule non neuronali, quali astrociti e microglia (Kim et al, 2009). Questo gene svolge un ruolo decisivo in vari meccanismi biologici, quali il metabolismo dei grassi, la coagulazione del sangue, la risposta immunitaria, oltre a proteggere dai processi ossidativi (Kim et al, 2009). Il gene ApoE possiede tre alleli - ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4- e ogni genitore trasmette una delle tre forme, pertanto le possibili combinazioni ereditabili sono sei: ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 4 e ϵ 4/ ϵ 4 (Alzheimer's Association, 2022). Il doppio allele ϵ 4 è responsabile della maggiore probabilità di sviluppare la Malattia di Alzheimer, un rischio di circa 10-30 volte maggiore rispetto a chi non possiede l'allele, ma questo non implica necessariamente che l'individuo svilupperà la patologia (Alzheimer's Association, 2022). Tale variante favorisce l'accumulo della proteina β -amiloide, costituente delle placche caratteristiche che si possono osservare nei cervelli dei pazienti affetti (Alzheimer's Association, 2022).

Rare forme di Malattia di Alzheimer familiare ad esordio precoce, invece, sono dovute alla mutazione di tre specifici geni: APP, Presenilina 1 Presenilina 2. In questo caso le persone sicuramente svilupperanno la malattia e i sintomi tenderanno a manifestarsi prima dei 65 anni, talvolta anche prima dei 30 (Alzheimer's Association, 2022).

In generale, una storia familiare di Alzheimer non è sufficiente affinché una persona possa manifestare di conseguenza la malattia, tuttavia gli individui che possiedono un parente di primo grado affetto, hanno una maggiore probabilità di sviluppare tale demenza (Alzheimer's Association, 2022).

I geni sopracitati rappresentano solo una piccola parte dei geni associati allo sviluppo della Malattia di Alzheimer. Il Genome-Wide Association Study (GWAS) ha dimostrato il coinvolgimento anche di altri geni localizzati sui cromosomi 6, 9, 10, 11, 12, 14, 18, 19 (Armstrong, 2019).

Inoltre, anche fattori epigenetici, ossia cambiamenti ereditabili dell'espressione genetica che non riguardano le sequenze codificanti del DNA, sono in grado di alterare l'espressione allelica dei geni coinvolti nella Malattia di Alzheimer (Armstrong, 2019).

1.2.3 Stile di vita

Oltre all'età e alla genetica, esistono dei fattori di rischio modificabili che, se adeguatamente gestiti, possono contribuire a ridurre il rischio di demenza e di declino cognitivo. Tra questi è possibile individuare la dieta, la sedentarietà, il fumo, l'educazione e una scarsa igiene del sonno (vedi capitolo 3) (Alzheimer's Association, 2022).

Per esempio, è stato dimostrato che la malnutrizione potrebbe costituire un fattore di rischio per la Malattia di Alzheimer, dato che sono stati rilevati livelli ridotti di albumina, ferro, folati, triptofano, vitamina B12 e un diminuito metabolismo del glucosio e dell'ossigeno (Armstrong, 2019). Questi elementi potrebbero suggerire l'esistenza di malnutrizione proteico-calorica che condurrebbe allo sviluppo di grovigli neurofibrillari, a causa di carenze nutrizionali croniche di calcio e magnesio (Armstrong, 2019). Di fronte ad ipotesi di questo tipo, però, è facile confondere cause ed effetti: la malnutrizione potrebbe, infatti, rappresentare anche una conseguenza della Malattia di Alzheimer, in relazione ai cambiamenti che avvengono nel corpo del paziente (Armstrong, 2019).

È stato osservato che una dieta mediterranea ha capacità neuroprotettive in quanto ricca di acidi grassi insaturi, antiossidanti, carotenoidi, vitamine, minerali e polifenoli, i quali impediscono l'aggregazione di amiloide e riducono i livelli di colesterolo lipoproteico a bassa densità (Ulep et al., 2018). Inoltre, è stato osservato che le diete ricche di antiossidanti e omega-3 permettono un ritardo nello sviluppo del declino cognitivo (Ulep et al., 2018).

Studi sperimentali hanno suggerito che l'attività fisica è in grado di promuovere il benessere anche del cervello. In particolare, potrebbe influenzare la cognizione attraverso un aumento del flusso sanguigno cerebrale e promuovere l'attivazione di fattori di crescita (Reitz & Mayeux, 2014). Studi su roditori hanno, inoltre, dimostrato che l'attività fisica sia in grado di diminuire la formazione delle placche amiloidi (Reitz & Mayeux, 2014).

La questione del legame tra il fumo e il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer è stata oggetto di studio per molti anni. Secondo alcuni studi, il fumo

aumenterebbe la generazione di radicali liberi e quindi lo stress ossidativo, oltre ad influenzare il processo infiammatorio del sistema immunitario (Reitz & Mayeux, 2014). Il fumo sarebbe anche associato ad una maggiore probabilità di manifestare una patologia cardiovascolare che, come vedremo in seguito, aumenta il rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer (Reitz & Mayeux, 2014).

Per quanto riguarda l'educazione pare che le persone con meno anni di istruzione corrano un rischio maggiore di sviluppare la Malattia di Alzheimer e altre demenze rispetto a persone con più anni di scolarità (Alzheimer's Association, 2022). Ciò è riconducibile al fatto che l'istruzione rappresenta una parte della riserva cognitiva dell'individuo (Alzheimer's Association, 2022). Tale concetto nasce dall'osservazione che spesso non esiste una relazione diretta tra l'entità del danno e la gravità dei sintomi clinici (De Beni & Borella, 2015). Di fronte ai danni causati dall'età o da una patologia, il cervello cerca attivamente di compensarli attraverso processi cognitivi preesistenti (De Beni & Borella, 2015). Per tale motivo pazienti con maggiore riserva cognitiva saranno in grado di tollerare più a lungo una lesione, anche più grave, prima della manifestazione di segni clinici (De Beni & Borella, 2015).

Si suppone, inoltre, che un alto livello di scolarità comporti l'impiego in mansioni più stimolanti dal punto di vista intellettuale, oltre che un possibile status socioeconomico inferiore, che può riflettersi su una cattiva alimentazione o su una scarsa prevenzione nei confronti di altre patologie, come quelle cardiovascolari (Alzheimer's Association, 2022).

Diversi studi prospettici, infine, hanno dimostrato che le persone, sia giovani che anziane, impegnate in attività cognitivamente stimolanti, come l'apprendimento o la lettura, hanno una minor probabilità di sviluppare demenza rispetto agli individui che non svolgono tali attività (Reitz & Mayeux, 2014).

1.2.4 Patologie mediche

Costituiscono un fattore di rischio importante anche alcune condizioni mediche, quali la pressione arteriosa elevata, il diabete, alti livelli di colesterolo e i traumi cranici.

Molteplici evidenze scientifiche suggeriscono che la salute del cervello è strettamente legata alla salute del cuore. Poiché il cervello è uno degli organi maggiormente irrorati da vasi sanguigni, un cuore sano fa sì che egli riceva sangue ricco di ossigeno e di sostanze nutritive di cui ha bisogno per funzionare in maniera efficiente

(Alzheimer's Association, 2022). Ad esempio, gli ictus ischemici, eventi cerebrovascolari in cui si verifica un mancato apporto di sangue a causa di un'ostruzione di una vena o di un'arteria, possono comportare ipossia, compromissione della barriera emato-encefalica e formazione di placche amiloidi, con conseguente degenerazione neurale (Armstrong, 2019).

Le patologie cerebrovascolari rappresentano un vero e proprio collegamento tra alcune patologie, come il diabete di tipo 2 e i traumi cranici, e la demenza.

In studi osservazionali è stato riscontrato che il diabete di tipo 2 è in grado di raddoppiare il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer, in quanto associato a possibili ictus, ipertensione e dislipidemia, cioè alterazione della quantità di lipidi del sangue, come trigliceridi e colesterolo (Reitz & Mayeux, 2014). In maniera simile, i traumi cranici sono in grado di accelerare la progressione di neurodegenerazione, deposizione di β -amiloide e proteina tau e l'inizio precoce di patologie simili alla Malattia di Alzheimer, in quanto associati a ipoperfusione, disfunzioni vascolari e ischemie (Ramos-Cejudo et al., 2018).

Infine, alcuni studi hanno evidenziato il possibile coinvolgimento di agenti infettivi, come l'herpes simplex virus (HSV), nello sviluppo della demenza di Alzheimer (Armstrong, 2019).

1.2.5 Conclusioni

Sono state numerose le ipotesi formulate al fine di spiegare l'esordio della Malattia di Alzheimer sulla base dei fattori di rischio sopra menzionati.

Tra queste vi è l'ipotesi del "carico allostatico" del corpo (Figura 1.1), secondo cui l'invecchiamento, considerato il principale fattore di rischio, risulta influenzato dall'accumulo di una serie di fattori interni ed esterni che accorrono nel corso della vita, con conseguente degenerazione dei neuroni e dei vasi sanguigni. Ciò avrebbe come effetto la formazione di placche senili e grovigli neurofibrillari. Pertanto, l'esposizione prolungata allo stress potrebbe contribuire allo sviluppo della Malattia di Alzheimer (Armstrong, 2019).

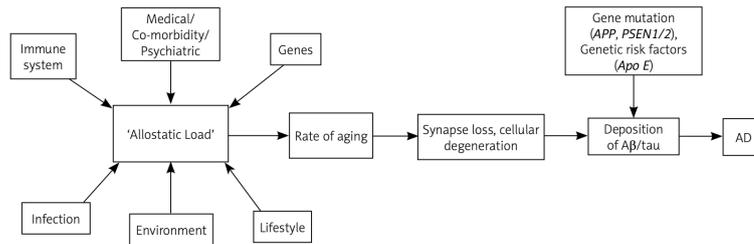


Figura 1.1 Schema esemplificativo dell'ipotesi del “carico allostatico” del corpo (Armstrong, 2019).

Un'ulteriore ipotesi è stata avanzata da Lahiri e Maloney (Figura 1.2), i quali prendono in considerazione l'espressione latente di specifici geni durante i diversi periodi della vita. Tale ipotesi è stata denominata “doppio colpo” in quanto prevede la presenza di un “primo colpo”, ossia dell'influenza dello stress ambientale, come l'esposizione ai metalli, variazioni nutrizionali o delle cure materne, durante le prime fasi di vita sulla regolazione genetica nei siti dei geni promotori e un “secondo colpo”, in cui lo stress ambientale agisce in combinazione con i cambiamenti nell'espressione genica avvenuti in precedenza, nelle fasi più tardive della vita (Lahiri & Maloney, 2010).

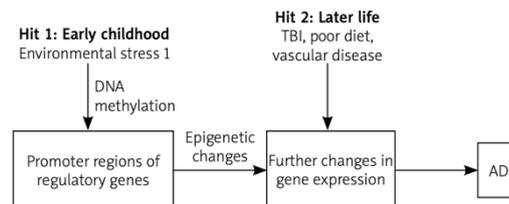


Figura 1.2 Schema esemplificativo ipotesi del “doppio colpo” (Armstrong, 2019).

L'ipotesi di Henderson (Figura 1.3), infine, suggerisce che i fattori genetici e ambientali sollecitano la produzione dei radicali liberi dell'ossigeno, incrementando così il normale tasso di invecchiamento (Armstrong, 2019).

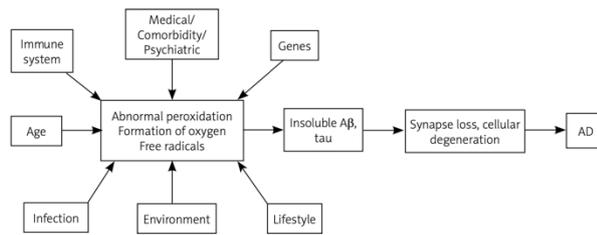


Figura 1.3 *Schema esemplificativo ipotesi di Henderson*
(Armstrong, 2019).

In conclusione, è possibile affermare che per ridurre significativamente il rischio di Malattia di Alzheimer bisogna apportare dei cambiamenti nel proprio stile di vita, come, ad esempio, mantenersi mentalmente e fisicamente attivi e seguire, preferibilmente, una dieta mediterranea (Armstrong, 2019).

1.3 Patogenesi

1.3.1 Caratteristiche patogeniche

Nella Malattia di Alzheimer il cervello subisce una serie di importanti cambiamenti che conducono a disfunzioni intra- e interneurali fino alla morte cellulare (Ulep et al., 2018).

Nel cervello affetto da tale demenza si possono osservare principalmente due caratteristiche patologiche: l'accumulo di placche senili nello spazio extracellulare e la formazione di grovigli neurofibrillari all'interno dei neuroni (Alzheimer's Association, 2022).

Le placche senili (Figura 1.4) sono formate da proteine β -amiloidi ($A\beta$), peptidi amminoacidici generati dalla scissione proteolitica dell'APP (Amyloid Precursor Protein) ad opera degli enzimi β - e γ - secretasi. I principali prodotti di questa scissione sono $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$, di cui quest'ultimo sarebbe responsabile dell'aggregazione dell'amiloide in oligomeri e, di conseguenza, della formazione delle placche (Ulep et al., 2018). Le placche amiloidi interferiscono nella comunicazione tra neuroni a livello delle sinapsi, compromettendo l'omeostasi neuronale, processo fondamentale che consente di mantenere un ambiente interno stabile e costante (Alzheimer's Association, 2022).

In realtà è stato riscontrato che una quantità molto bassa di $A\beta$ svolge un ruolo nello sviluppo neuronale e nella regolazione della trasmissione colinergica (Sadigh-Eteghad et al., 2015).

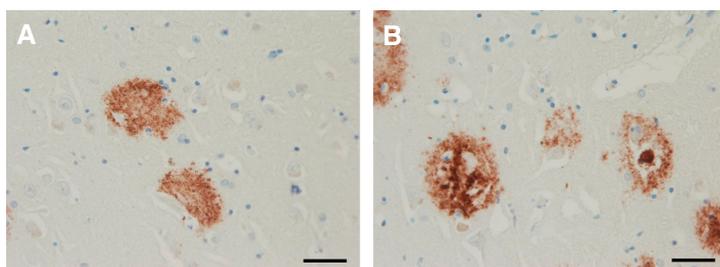


Figura 1.4 Placche senili (De Ture & Dickson, 2019).

Sulla base della stadiazione proposta da Braak & Braak (1997) (Figura 1.5), è possibile osservare i primi depositi di amiloide nella neocorteccia basale, in corrispondenza delle aree temporali mediali meno mielinizzate, e di conseguenza più vulnerabili, come la corteccia entorinale, nonché parte della formazione ippocampale

(stadio A). Successivamente le placche si diffondono nelle zone adiacenti, tra cui l'ippocampo e le neocortecce associative (stadio B). Negli stadi finali della malattia risultano affette anche le aree densamente mielinizzate, come le aree primarie e i lobi frontali (stadio C).

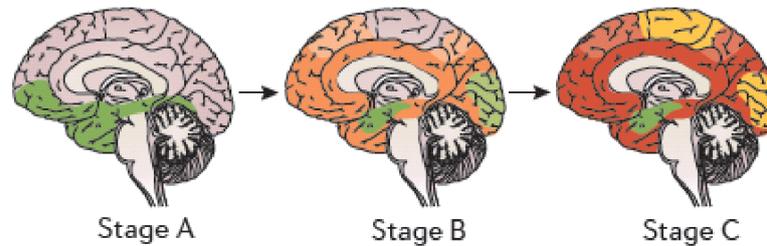


Figura 1.5 *Progressione dei depositi amiloidei nel cervello affetto da Malattia di Alzheimer (stadio A, B, C) (Braak & Braak, 1997).*

Un altro tratto distintivo della Malattia di Alzheimer è rappresentato dall'angiopatia amiloide cerebrale, ossia dall'accumulo di A β all'interno dei vasi sanguigni. Questo fenomeno potrebbe ostacolare il flusso sanguigno all'interno delle strutture cerebrali, aumentando di conseguenza il rischio di patologie cerebrovascolari, e accelerare la disfunzione neuronale (Sadigh-Eteghad et al., 2015). È stato dimostrato che le placche senili appaiono molto tempo prima della manifestazione dei segni e dei sintomi clinici ed è proprio per tale motivo che potrebbero costituire un biomarcatore affidabile (Sadigh-Eteghad et al., 2015).

I grovigli neurofibrillari (Figura 1.6), invece, sono filamenti elicoidali costituiti da proteina tau iperfosforilata (Ulep et al., 2018). La proteina tau è tra le proteine implicate nell'assemblaggio di microtubuli, componenti strutturali del citoscheletro del neurone, i quali risultano essenziali per la crescita dell'assone e per lo sviluppo neuronale (Ulep et al., 2018). Tali grovigli sono localizzati principalmente all'interno di neuroni del lobo temporale mesiale, nella regione parietotemporale laterale e nelle cortecce associative frontali (Ulep et al., 2018) e appaiono responsabili del mancato passaggio di nutrienti e di altre molecole essenziali per il normale funzionamento e la sopravvivenza del neurone stesso (Alzheimer's Association, 2022).

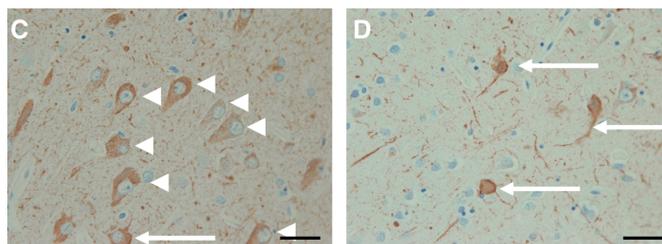


Figura 1.6 *Grovigli neurofibrillari* (De Ture & Dickson, 2019).

Sulla base della stadiazione di Braak & Braak (1991) (Figura 1.7), la diffusione dei grovigli neurofibrillari è suddivisa in quattro stadi. La prima sezione ad essere coinvolta è la regione transentorinale (Braak et al., 2006), una zona di transizione complessa tra la regione entorinale vera e propria e la neocorteccia temporale adiacente (stadio I) (Braak & Braak, 1991). Successivamente tali grovigli si diffondono alla corteccia entorinale vera e propria, in particolare al suo stato più superficiale, denominato Pre-alfa (stadio II) (Braak & Braak, 1991). A questo punto, molte proiezioni dei neuroni dello strato Pre-alfa contengono grovigli neurofibrillari (Braak & Braak, 1991). Nella formazione ippocampale solo il settore CA1 mostra un leggero coinvolgimento (Braak & Braak, 1991), mentre è possibile riscontrare una modesta diffusione nel giro fusiforme, situato nel lobo temporale, e nel giro linguale, localizzato nel lobo occipitale (III stadio) (Braak et al., 2006). Nel IV stadio cominciano ad essere coinvolte le cortecce associative (Braak et al., 2006). Infine, negli stadi V e IV si verifica un'ampia diffusione anche nei lobi frontali, parietali e occipitali, fino alla corteccia striata (Braak et al., 2006).

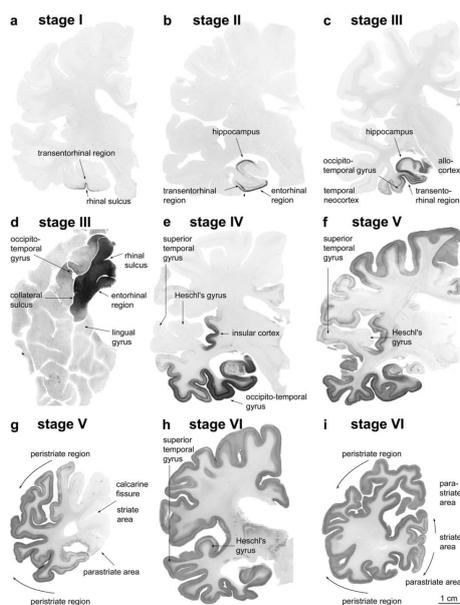


Figura 1.7 *Rappresentazione diffusione dei grovigli neurofibrillari*
(Braak et al., 2006).

Dal punto di vista macroscopico nei cervelli dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer è possibile osservare un'atrofia corticale moderata (De Ture & Dickson, 2019). È presente un evidente allargamento dei giri nella corteccia frontale e temporale con conseguente restringimento dei giri, mentre le cortecce primarie motorie e somatosensoriali appaiono piuttosto preservate. Inoltre, si può riscontrare atrofia anche nelle aree corticali posteriori, in particolare in corrispondenza del precuneo e del giro cingolato posteriore (De Ture & Dickson, 2019) (Figura 1.8). Una perdita di neuroni si verifica anche nel nucleo basale di Meynert e nel locus coeruleus (LC) con conseguente compromissione dei sistemi neurotrasmettitoriali colinergici e noradrenergici (Jahn, 2013).

Il nucleo basale di Meynert, situato nella regione basale del proencefalo, è responsabile della produzione di acetilcolina (ACh). La perdita di neuroni colinergici in questo sito contribuisce all'insorgenza di deficit di memoria e di attenzione (H. Ferreira-Vieira et al., 2016).

Il LC è localizzato nella zona posteriore del ponte, vicino al quarto ventricolo, ed è il sito principale della sintesi della noradrenalina (Beardmore et al., 2021). Il LC rostrale è coinvolto nella regolazione del sonno-veglia (vedi Capitolo 2), dell'umore e del comportamento ed è, inoltre, implicato nell'attenzione e nella memoria. Il LC

caudale, invece, regola le funzioni cardiovascolare, respiratoria e gastrointestinale (Beardmore et al., 2021).

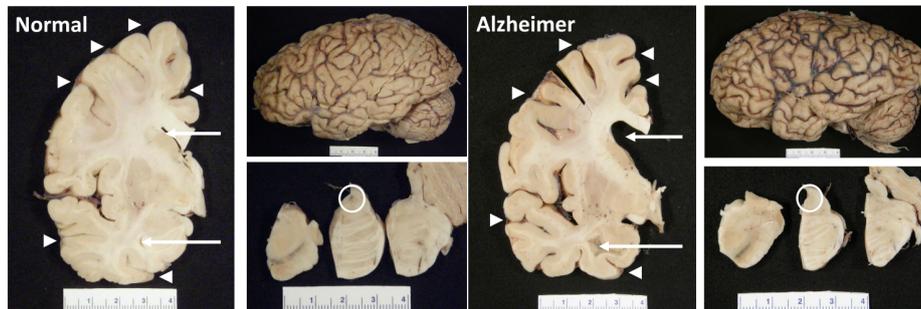


Figura 1.8 Confronto tra un cervello sano e un cervello affetto da *Malattia di Alzheimer*.

La sezione laterale mostra un allargamento dei solchi e un restringimento delle circonvoluzioni nel cervello affetto.

La sezione coronale evidenzia un ingrossamento dei corni frontali e temporali dei ventricoli laterali e una perdita dei neuroni pigmentati nel LC (De Ture & Dickson, 2019).

Un dato importante riguarda la differenza tra il tasso di progressione dell'atrofia nel normale invecchiamento e quello osservato in un cervello affetto da Malattia di Alzheimer. Nel primo caso l'andamento è di circa 0,2%-0,41% all'anno, mentre nel secondo i tassi possono essere fino dieci volte superiori, superando il 10% annuo in alcune aree (Jahn, 2013).

L'atrofia può essere correlata con i risultati ottenuti in alcuni test neuropsicologici. Ad esempio, il volume della materia grigia dell'ippocampo sinistro influenza in maniera significativa le prestazioni nei compiti di memoria, mentre il volume della materia grigia del lobo temporale sinistro correla con le prestazioni nei compiti linguistici (Jahn, 2013).

Un'altra caratteristica neuropatologica della Malattia di Alzheimer è l'evidente presenza di un processo neuroinfiammatorio cronico (Herrup, 2010). In generale, il sistema immunitario gioca un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi dei tessuti e nella riparazione di tessuti in seguito a lesioni, oltre ad essere coinvolto nella lotta contro le infezioni (Glass et al, 2010). Nel cervello le

microglia, che sono le principali cellule immunitarie, si trovano normalmente in uno stato quiescente. Tuttavia, quando si verificano danni tissutali o sono presenti agenti patogeni, si attivano e scatenano una risposta infiammatoria (Glass et al, 2010). Una volta debellata l'infezione o riparato il danno, la risposta infiammatoria cessa. Però, se persiste a causa di fattori endogeni, come le placche senili o i grovigli neurofibrillari, che vengono percepiti come corpi estranei, vengono prodotti fattori neurotossici che amplificano i processi patologici sottostanti, aumentando il rischio di progressione della malattia (Glass et al., 2010).

Infine, lo stesso Alois Alzheimer identificò la presenza di vacuoli intraneuronali circondati da una doppia membrana (degenerazione granulovacuolare) (DeTure & Dickson, 2019). Tali strutture si accumulano, in un primo momento, nel citoplasma dei neuroni piramidali dell'ippocampo, per poi diffondersi anche nella corteccia entorinale, nella neocorteccia temporale, nell'amigdala, nel talamo, nel giro del cingolo e, infine, nelle corteccie associative (DeTure & Dickson, 2019).

1.3.2 Ipotesi patogeniche

L'ipotesi della cascata amiloide (ACH) rappresenta il modello più influente per quanto riguarda le ipotesi patogeniche della Malattia di Alzheimer. L'idea di base è che sia proprio l'accumulo di A β a costituire l'evento patologico che conduce alla patologia e che causa la formazione delle placche senili, dei grovigli neurofibrillari, la perdita neurale e l'insorgenza dei sintomi clinici (Armstrong, 2014). I frammenti di A β sarebbero prodotti nella cosiddetta via amiloidogenica, attraverso l'azione enzimatica delle β - e γ - secretasi, mentre, di contro, la via non amiloidogenica produrrebbe frammenti non tossici e solubili generati dalle α -secretasi (Mendiola-Precoma et al., 2016).

Tuttavia, alcuni autori sono in disaccordo con tale ipotesi. Molteplici analisi hanno dimostrato come la diffusione della proteina tau avvenga circa un decennio prima rispetto alla formazione delle placche amiloidi, rendendo così improbabile che sia la A β a causare la Malattia di Alzheimer (Arnsten et al., 2021) e che, al contrario, sia proprio l'iperfosforilazione della proteina tau l'evento primario (ipotesi della patologia tau) (Mendiola-Precoma et al., 2016).

Secondo il neurologo cognitivo di fama internazionale, Alireza Atri, “La tau è più simile al fuoco nel cervello, al contrario dell’amiloide, che è probabilmente una sostanza chimica tossica. Se pensi a una grande casa o a un palazzo e stai spruzzando tutta questa sostanza chimica tossica attorno ad essa, danneggerà le cose. Ma in realtà, ciò che causa il danno enorme è quando accendi il fiammifero” (Alzheimer’s Disease International, 2018).

Infine, un’altra storica teoria è l’ipotesi colinergica, secondo cui un deficit colinergico, causato da una riduzione della colina acetiltrasferasi, enzima responsabile della produzione dell’ACh, è responsabile dello sviluppo della Malattia di Alzheimer (Contestabile, 2011).

1.4 Sintomatologia

La demenza di tipo Alzheimer è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un esordio insidioso, con deficit inizialmente impercettibili che progrediscono fino alla perdita dell'indipendenza nella vita quotidiana (De Beni & Borella, 2015).

I principali domini cognitivi che risultano compromessi nella Malattia di Alzheimer sono la memoria, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali e le funzioni esecutive (Knopman et al., 2021).

Il sintomo che comunemente si manifesta nelle fasi iniziali della malattia è la graduale compromissione della capacità di memorizzare nuove informazioni o eventi recenti, a causa del danneggiamento dei neuroni nelle regioni cerebrali implicate nella formazione di nuove memorie (Alzheimer's Association, 2022). Mentre la memoria episodica per gli eventi recenti risulta compromessa sin dalle prime fasi della malattia, la memoria episodica per gli eventi passati, la memoria di lavoro e la memoria semantica rimangono preservate fino agli ultimi stadi (Apostolova, 2016).

Esistono molti test che permettono di valutare la memoria episodica, tuttavia l'apprendimento di elenchi di parole si sono rivelati più sensibili nel rilevare i cambiamenti. Tra questi troviamo il Rey Auditory Verbal Learning Test, il California Verbal Learning Test e il Free and Cued Selective Reminding Test (Peña-Casanova et al., 2012).

Le persone affette da Alzheimer possono manifestare disorientamento spazio-temporale, che conduce ad una perdita della cognizione delle date, delle stagioni e del passare del tempo, oltre a dimenticare dove si trovano e come ci sono arrivate (Alzheimer's Association, 2022).

Costituiscono un sintomo precoce comune, anche se lieve, i disturbi del linguaggio, che esordiscono con difficoltà di fluidità verbale e denominazione (Apostolova, 2016). In ambito clinico, per valutare tale aspetto può essere utilizzato il *Boston Naming Test*, il quale valuta la capacità di nominare delle immagini di oggetti attraverso delle risposte spontanee (Jahn, 2013).

Nel corso della malattia si verifica anche un sottile declino delle capacità visuo-spaziali e un peggioramento delle capacità esecutive sin dagli stadi predementigeni (Apostolova, 2016). Nei pazienti, infatti, risultano compromesse le

abilità di pianificazione, problem-solving e flessibilità cognitiva misurate con test neuropsicologici come il *Wisconsin Card Sorting Test*, lo *Stroop test* e la Torre di Londra (Jahn, 2013).

Interessante è anche la prestazione ottenuta sia al Test dell'Orologio, in cui è presente una evidente difficoltà nella rappresentazione dei numeri, che nel *Trail Making Test (TMT) A*, nel quale si devono collegare i numeri in sequenza, e nel *TMT B*, in cui bisogna tracciare in maniera alternata una linea che collega numeri e lettere (Jahn, 2022). Quest'ultimo necessita di flessibilità mentale e una maggiore memoria di lavoro; tuttavia, sia il *TMT A* che il *B* risultano compromessi (Peña-Casanova et al., 2012).

La progressione dei sintomi da lievi a moderati a gravi differisce da individuo a individuo (Alzheimer's Association, 2022). Nelle fasi più avanzate le persone possono necessitare di assistenza anche per compiti elementari di vita quotidiana, come lavarsi, vestirsi, mangiare, fino ad essere costretti a letto, perdendo completamente ogni autonomia (Alzheimer's Association, 2022).

In genere il prototipo di paziente con demenza di Alzheimer è quello che ha sviluppato la patologia a partire da un *Mild cognitive impairment (MCI)* amnesico (Knopman et al., 2021). Le presentazioni amnesiche sono più comuni in età avanzata (>70 anni), mentre le presentazioni non amnesiche prevalgono nei soggetti più giovani (Knopman et al., 2021). Esempi di forme non amnesiche della Malattia di Alzheimer sono l'atrofia corticale posteriore e l'afasia progressiva primaria logopenica. La prima è caratterizzata da una importante compromissione delle abilità visuo-spaziali, tra cui difficoltà di lettura, di riconoscimento facciale e di elaborazione di scene visive complesse. La seconda, invece, si presenta come un'afasia non fluente, contraddistinta da molteplici pause per trovare le parole corrette, difficoltà di denominazione e ripetizione (Knopman et al., 2021).

Una manifestazione disesecutiva della Malattia di Alzheimer si presenta più frequentemente nei pazienti più giovani ed è costituita da difficoltà, appunto, nelle funzioni esecutive e da cambiamenti comportamentali, mentre il dominio della memoria risulta preservato (Knopman et al., 2021).

La Malattia di Alzheimer comporta anche disturbi neuropsichiatrici, come l'apatia, la depressione, l'agitazione e i disturbi del sonno (vedi Capitolo 3), ma non è

ancora chiaro se essi derivino dagli stessi processi patogeni responsabili del declino cognitivo o se abbiano delle eziologie indipendenti (Li et al., 2014).

1.5 Diagnosi

Nel 1984 sono stati stilati i primi criteri per la diagnosi clinica della Malattia di Alzheimer da parte dei gruppi di ricerca della National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS), nonché uno dei 27 centri di ricerca che compongono la National Institutes of Health (NIH), e dalla Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (Jack et al., 2011). Per oltre un quarto di secolo, questi criteri sono stati accettati e applicati universalmente. Tuttavia, nel corso di questo periodo, sono emerse nuove informazioni riguardanti il processo patofisiologico e altre caratteristiche distintive di questo disturbo (Jack et al., 2011).

Di seguito i motivi per i quali i criteri originali sono stati revisionati:

- Essi erano basati sull'idea che la Malattia di Alzheimer fosse un'entità clinica-patologica, ovvero che fosse presente sempre una stretta corrispondenza tra la manifestazione della sintomatologia clinica e la sottostante patologia.

Ad esempio, nel corso degli anni, è stato evidenziato che possono essere presenti placche amiloidi, anche in assenza di sintomi manifesti (Jack et al., 2011).

Nello studio di Davis et. al (1999), soggetti con un numero massiccio di neurofibrille nella corteccia entorinale e nell'ippocampo non mostravano alcun segno di declino cognitivo a dimostrazione del fatto che probabilmente una parziale degenerazione di tale circuito neurale è comunque tollerato dalle persone anziane e, affinché vi sia una manifestazione dei sintomi, è necessario un maggior grado di deterioramento.

È stato, inoltre, osservato come la fisiopatologia peculiare della Malattia di Alzheimer si possa manifestare attraverso sintomi atipici o disturbi dominanti del linguaggio o deficit visuospatiali, come nella afasia progressiva primaria, nella atrofia corticale posteriore e nella sindrome corticobasale (Jack et al., 2011).

Per tali motivi, successivamente, è stata effettuata una distinzione a livello concettuale tra i processi fisiopatologici e i possibili sintomi clinicamente osservabili (Jack et al., 2011).

- Non si possedevano ancora conoscenze dettagliate circa le demenze degenerative di tipo non Alzheimer, quali le demenze fronto-temporali o le demenze

con corpi di Lewy, e le demenze non degenerative, come la demenza vascolare, pertanto le diagnosi differenziali tra le diverse opzioni non erano possibili (Jack et al., 2011).

- A partire dalla metà degli anni '90 è emersa una vasta letteratura sull'MCI, termine con il quale si indica un modesto declino cognitivo (1-2 deviazioni standard in meno rispetto alla media) in una o più capacità cognitive, tale da non interferire con il funzionamento psicosociale del soggetto (De Beni & Borella, 2015). I criteri originali non prendevano in considerazione la progressione graduale della patologia e non riconoscevano la demenza come ultimo stadio, risultato di anni di accumulo della malattia (Jack et al., 2011).

- Introduzione all'utilizzo dei biomarcatori, ossia parametri fisiologici, biochimici e anatomici che possono essere misurati in vivo e che riflettono caratteristiche specifiche dei processi fisiopatologici legati alla malattia (Jack et al., 2011). I risultati della risonanza magnetica (RM), della tomografia ad emissione di positroni (PET) o dei test sul liquido cerebrospinale (*Cerebrospinal fluid*, CSF) non erano considerati nella diagnosi di demenza (McKhann et al., 2011).

- Formalizzazione dei diversi stadi della malattia (Jack et al., 2011).

- Non sempre il deterioramento della memoria è il principale problema cognitivo in tutti i pazienti con demenza di Alzheimer. Ci sono diverse manifestazioni non amnestiche del processo fisiopatologico della Malattia di Alzheimer, come la sindrome dell'atrofia corticale posteriore e la sindrome dell'afasia progressiva primaria logopenica (McKhann et al., 2011).

- Non c'erano informazioni circa la genetica della Malattia di Alzheimer, in particolare sulle mutazioni dei geni APP, PSEN1 e PSEN2 a trasmissione autosomica, responsabili dell'insorgenza della demenza di Alzheimer ad esordio precoce (McKhann et al., 2011).

- Erano presenti dei limiti di età per la diagnosi di demenza di Alzheimer. Negli ultimi decenni è stato stabilito che la demenza di Alzheimer nei soggetti di età inferiore ai 40 anni, sebbene rara, non differisce nella sua fisiopatologia dalle persone anziane (McKhann et al., 2011).

- Estrema eterogeneità della categoria “Possibile” demenza di Alzheimer, incluso un gruppo di pazienti a cui ora verrebbe diagnosticato un MCI (McKhann et al., 2011).

Gli attuali criteri diagnostici su cui si basa la diagnosi di Malattia di Alzheimer sono stati pubblicati nel 2011 da Guy McKhann e sono noti con il nome di *NIA-AA criteria* (McKhann et al., 2011). La diagnosi di demenza viene effettuata in presenza di sintomi cognitivi o comportamentali che:

1. Interferiscono con le attività lavorative o quotidiane;
2. Rappresentano un declino rispetto al precedente livello di funzionamento;
3. Non sono meglio spiegati da delirio o disturbo psichiatrico maggiore;
4. Il deterioramento cognitivo deve essere diagnosticato attraverso:
 - a. Anamnesi del paziente e del caregiver
 - b. Valutazione cognitiva oggettiva
5. Il deterioramento cognitivo o comportamentale riguarda almeno due dei seguenti ambiti:
 - a. Compromissione nella capacità di immagazzinare e ricordare nuove informazioni. I sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, smarrimento di oggetti personali, dimenticanza di eventi o appuntamenti, disorientamento in un luogo familiare.
 - b. Compromissione del ragionamento e nella gestione di compiti complessi, scarsa capacità di giudizio. I sintomi sono: scarsa comprensione dei rischi per la sicurezza, incapacità di gestire le finanze, scarsa capacità decisionale e incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali.
 - c. Compromissione delle abilità visuospaziali. I sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni, incapacità di eseguire semplici operazioni o indossare indumenti.
 - d. Compromissione delle funzioni linguistiche (parlare, leggere, scrivere). I sintomi comprendono: difficoltà a pensare a parole comuni durante un discorso ed errori di ortografia.
 - e. Cambiamenti nella personalità o nel comportamento, quali fluttuazione dell'umore, agitazione, ridotta motivazione e iniziativa, apatia, ritiro sociale,

diminuzione di interesse per attività precedenti, comportamenti compulsivi o ossessivi e comportamenti socialmente inaccettabili.

Innanzitutto, si evince che la diagnosi differenziale della demenza dal MCI si basa sulla sussistenza o meno di una interferenza significativa nel funzionamento lavorativo e sociale o nello svolgimento delle normali attività quotidiane. Si tratta di un giudizio clinico che viene espresso da uno specialista competente sulla base delle informazioni ottenute dal paziente e dal caregiver (McKhann et al., 2011).

È possibile anche notare che per la diagnosi di demenza non è più richiesta la presenza di un deficit di memoria, bensì di un peggioramento in almeno due domini cognitivi oppure in un dominio cognitivo e in uno comportamentale, oltre ad un significativo declino nel funzionamento quotidiano (Apostolova, 2016).

In aggiunta, sono stati stilati dei criteri per distinguere una diagnosi di Malattia di Alzheimer probabile da una possibile (McKhann et al., 2011).

Criteri per la Malattia di Alzheimer probabile (McKhann et al., 2011):

A. Esordio insidioso: i sintomi si sono manifestati gradualmente nel corso dei mesi, non improvvisamente nel giro di giorni o ore;

B. Chiaro peggioramento nelle capacità cognitive, come osservato o descritto da un informatore, spesso un familiare; e

C. I deficit cognitivi iniziali sono evidenti nell'anamnesi in una delle seguenti categorie:

a. Esordio con disturbi mnesici. Si tratta della più comune presentazione sindromica e include compromissione dell'apprendimento e della capacità di ricordare informazioni recenti.

b. Esordio con disturbi non mnesici:

- Esordio con disturbi linguistici: il deficit più evidente riguarda la ricerca delle parole.

- Esordio con sintomi visuo-spaziali: i deficit più importanti riguardano la cognizione spaziale, come il mancato riconoscimento di oggetti (agnosia), la simultagnosia e l'alessia.

- Esordio con sintomi disesecutivi: difficoltà di ragionamento, di giudizio e di risoluzione dei problemi.

D. La diagnosi di probabile demenza non deve essere applicata quando vi è evidenza di:

a. Concomitante malattia cardiovascolare, infarti multipli o iperintensità della sostanza bianca;

b. Caratteristiche principali della demenza a corpi di Lewy;

c. Caratteristiche della variante comportamentale della demenza frontotemporale;

d. Caratteristiche dell'afasia primaria progressiva semantica o non fluente;

e. Evidenze di un'altra malattia neurologiche, di comorbidità medica non neurologica o uso di farmaci che hanno un effetto sostanziale sulla cognizione.

È importante sottolineare come sia stata riconosciuta l'utilità dei biomarcatori al fine di incrementare l'accuratezza del processo diagnostico (Ulep et al., 2018).

Sebbene la Malattia di Alzheimer non possa essere diagnosticata in maniera definitiva sino alla valutazione neuropatologica post mortem, alcuni istituti di ricerca stanno sfidando questo paradigma storico, valutando il carico di amiloide e tau nei pazienti viventi (DeTure & Dickson, 2019).

Criteri per la Malattia di Alzheimer possibile (McKhann et al., 2011):

1. Decorso atipico: soddisfatti alcuni criteri di Malattia di Alzheimer probabile, ma l'esordio dei sintomi potrebbe essere stato improvviso, oppure mancano dimostrazioni oggettive di declino cognitivo progressivo

O

2. Presentazione ad eziologia mista: soddisfatti tutti i criteri di Malattia di Alzheimer probabile ma presenta evidenza di:

a. Concomitante malattia cerebrovascolare, infarti multipli o iperintensità della sostanza bianca;

b. Caratteristiche tipiche della demenza a corpi di Lewy body;

c. Evidenze di un'altra patologia neurologica, di una comorbidità medica non neurologica o possibile uso di farmaci con effetti sulla cognizione.

Altri criteri diagnostici standard utilizzati sono quelli del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edizione (DSM-5), in cui vengono distinti il deficit neurocognitivo minore e il deficit neurocognitivo maggiore (Apostolova, 2016). Il primo implica che il paziente sia ancora autonomo e sia in grado di svolgere in maniera indipendente le attività di vita quotidiana complesse, come gestire le finanze o guidare la macchina (Apostolova, 2016).

Il secondo, invece, viene così descritto (Apostolova, 2016):

- Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto al precedente livello di

prestazione in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:

1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive; e

2. Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

- I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane;

- I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium;

- I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale.

Lo screening dovrebbe valutare l'attenzione, la memoria, il linguaggio, la funzione visuo-spaziale e la funzione esecutiva e si raccomanda un test validato (Ulep et al., 2018). Tra le batterie di screening più comunemente utilizzate troviamo il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e il *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Tuttavia, il primo è considerato più sensibile e specifico nel riconoscimento del deficit cognitivo lieve (Ulep et al., 2018). L'*Alzheimer's Disease Assessment Scale*

(ADAS), invece, è una batteria specificatamente sviluppata per il decadimento cognitivo ed è suddivisa in due parti: una scala di osservazione del comportamento (ADAS-noncog) e una scala cognitiva (ADAS-cog), che valuta il funzionamento cognitivo mediante l'esecuzione di specifici test (Kueper et al., 2018). Infine, anche la *Clinical Dementia Rating* (CDR) rappresenta uno strumento utile per attestare la presenza o meno di demenza (Morris, 1997).

Nonostante l'utilizzo di strumenti testistici attendibili e validati, la ricerca evidenzia che il 20% di pazienti riceve una diagnosi errata quando quest'ultima si basa interamente sulla clinica (Ulep et al., 2018). Proprio per tale motivo, è consigliato l'affiancamento di biomarcatori al fine di migliorare l'accuratezza del processo diagnostico (Ulep et al., 2018). Le neuroimmagini strutturali, come la risonanza magnetica strutturale (RM) e la tomografia computerizzata (TC), si sono rivelate particolarmente sensibili per l'identificazione di atrofia, malattie cerebrovascolari e neoplasie (Ulep et al., 2018).

Tra le neuroimmagini funzionali, svolgono un ruolo importante la tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) e la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT), grazie alle quali è possibile rilevare un'alterazione del metabolismo del glucosio ben 5 anni prima della comparsa dei sintomi clinici (Ulep et al., 2018). In particolare, grazie alla FDG-PET è possibile identificare un ipometabolismo nella regione temporo-parietale e ippocampale, ancor prima che si verifichi la perdita neuronale (Knopman et al., 2021).

I biomarcatori del CSF più ampiamente accettati sono la diminuzione del livello di $A\beta_{42}$, marcatore della β -amiloide, e l'aumento della tau totale (T-tau) e della tau-fosforilata (P-tau) (Knopman et al., 2021). I livelli elevati di T-tau indicano l'intensità del danno neuronale mentre quelli di P-tau sono associati ad un declino più rapido e all'atrofia dell'ippocampo (Masters et al., 2015). La combinazione di bassi livelli di $A\beta_{42}$ e alti livelli di T-tau e P-tau è chiamata "profilo liquido cerebrospinale della Malattia di Alzheimer" e presenta una sensibilità e specificità pari al 85-90% (Masters et al., 2015).

La β -amiloide-PET consente, invece, di individuare in vivo la presenza di placche di β -amiloide nel cervello e ciò ha portato alla scoperta che la deposizione di $A\beta$ ha inizio ben 20 anni prima della comparsa dei sintomi clinici (Ulep et al., 2018).

1.6 Trattamento

Data l'irreversibile natura della Malattia di Alzheimer, le strategie terapeutiche si sono concentrate prevalentemente sul miglioramento dei sintomi cognitivi e comportamentali e sul rallentamento del danno. Di conseguenza, la prevenzione è vista come la strategia più efficace per affrontare questo significativo problema di salute pubblica (Mendiola-Precoma et al., 2016).

1.6.1 Interventi farmacologici

In generale, la trasmissione colinergica rappresenta una componente essenziale per le funzioni cognitive. Infatti, studi farmacologici hanno dimostrato come la somministrazione di farmaci con proprietà anticolinergiche comporti un peggioramento nella memoria e nell'apprendimento (Lee et al., 2011).

Nel contesto della Malattia di Alzheimer si osserva un declino dei neuroni colinergici dovuto all'atrofia di nuclei fondamentali come il prosencefalo basale, che porta ad una riduzione dell'ACh (Ulep et al., 2018). Per tale motivo, è stata avanzata l'ipotesi del deficit colinergico, secondo cui appunto le vie colinergiche sono responsabili dell'insorgenza dei sintomi cognitivi e comportamentali osservati nella Malattia di Alzheimer (Lee et al., 2011).

Gli unici farmaci approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense per il trattamento dei sintomi cognitivi sono gli inibitori della acetilcolinesterasi (AChE), enzima prodotto dagli stessi neuroni colinergici che degrada l'ACh, e gli antagonisti del recettore del glutammato (NMDA) (Ulep et al., 2018).

Gli inibitori della AChE includono il donepezil, la galantamina e la rivastigmina, i quali sono in grado di ritardare la degradazione dell'ACh rilasciata nelle fessure sinaptiche, permettendo, di conseguenza, un incremento della trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale (Ulep et al., 2018). Donepezil e rivastigmina vengono utilizzati anche per la demenza di Alzheimer grave, mentre la galantamina solo per Malattia di Alzheimer lieve e moderata (Ulep et al., 2018).

Il recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) è un recettore del glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio, che svolge un ruolo fondamentale nella plasticità sinaptica, nell'apprendimento e nella consolidazione delle memorie (Zhang et al.,

2016). Nella Malattia di Alzheimer si verifica una disfunzione del sistema glutammatergico, per cui vi è un ingresso continuo di calcio (Ca^{+}) che provoca tossicità neuronale (eccitossicità) e apoptosi neuronale (Zhang et al., 2016). Tale sovrastimolazione può essere bloccata da antagonisti del recettore NMDA. In particolare, è stato approvato l'utilizzo della memantina, in caso di demenza da grave a moderata, sia in monoterapia che in combinazione con gli inibitori della AChE (Ulep et al., 2018).

Ad ogni modo, nessun farmaco sviluppato fino ad oggi, è in grado di porre fine al deterioramento neurale che provoca l'insorgenza dei sintomi tipici e rende tale malattia fatale (Alzheimer's Association, 2022).

Il panorama terapeutico futuro prevede l'elaborazione di trattamenti farmacologici in grado di agire sulla fisiopatologia della malattia (Knopman et al., 2021). Attualmente sono in fase di sviluppo clinico agenti anti-amiloide e farmaci che impediscono l'accumulo della proteina tau (Knopman et al., 2021). Un farmaco di recente approvazione da parte della FAD è stato l'Aducanumab, anticorpo monoclonale in grado di ridurre l'accumulo di placche formate dalla beta-amiloide (Vaz et al., 2022).

Come detto in precedenza, la Malattia di Alzheimer è caratterizzata anche da sintomi comportamentali e neuropsichiatrici come agitazione, ansia, alterazione dell'umore e insonnia, per i quali non esistono terapie farmacologiche approvate dalla FAD (Ulep et al., 2018).

Solitamente per la depressione e l'ansia vengono utilizzati inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e tra i più comuni troviamo la sertralina e il citalopram (Ulep et al., 2018). Per l'agitazione e/o gli stati psicotici, invece, vengono somministrati agenti antipsicotici come il risperidone, l'olanzapina e l'aripirazolo (Ulep et al., 2018).

Infine, per i disturbi del sonno, vengono prescritti gli ipnotici non benzodiazepinici, come lo zolpidem, e agenti antidepressivi, come il trazodone (Ulep et al., 2018).

1.6.2 Interventi non farmacologici

Gli interventi non farmacologici non prevedono la somministrazione di farmaci e vengono attuate con lo scopo di mantenere o migliorare le funzioni cognitive, la capacità di svolgere le attività quotidiane o la qualità di vita generale. Sono, inoltre, impiegate per ridurre i sintomi comportamentali come la depressione, l'apatia, l'agitazione, l'aggressività e i disturbi del sonno (Alzheimer's Association, 2022).

1.6.2.1 Attività fisica

Attualmente sono molteplici le evidenze sull'importante ruolo svolto da uno stile di vita sano sulla riduzione del rischio di incorrere in molteplici condizioni patologiche, come i disturbi cardiovascolari, il diabete, l'osteoporosi e la depressione (Zucchella et al., 2018).

In particolare, numerosi studi prospettici di coorte hanno evidenziato come l'attività fisica regolare sia in grado di migliorare la funzionalità cognitiva e di ritardare l'insorgenza o la progressione della Malattia di Alzheimer o di altre demenze (Brown et al., 2013).

Ad esempio, nella metanalisi condotta da Kelly et al. (2014), in cui è stato messo a confronto l'impatto dell'esercizio aerobico e del training di resistenza, come il Tai Chi, sul funzionamento cognitivo di soggetti anziani senza alcun declino cognitivo, i risultati hanno evidenziato come i training di resistenza, rispetto al semplice stretching, siano in grado di migliorare il ragionamento e come i soggetti che praticano Tai Chi, rispetto ai controlli che non praticano alcun esercizio, manifestino una maggiore attenzione e velocità di elaborazione delle informazioni (Kelly et al., 2014).

Per quanto riguarda il ruolo svolto dall'attività fisica nei soggetti patologici, nella metanalisi di Hamer & Chida (2009), è stato dimostrato come l'attività fisica sia in grado di ridurre il rischio di demenza e della Malattia di Alzheimer rispettivamente del 28% e del 45%. L'attività fisica, dunque, rappresenta un fattore protettivo, anche se la durata e l'intensità necessaria devono essere ancora stabilite e sono necessarie ulteriori ricerche (Hamer & Chida, 2009).

1.6.2.2 *Interventi cognitivi*

Gli interventi cognitivi possono essere classificati in tre diverse forme: il training cognitivo, la riabilitazione cognitiva e la stimolazione cognitiva (De Beni & Borella, 2015). I training cognitivi hanno l'obiettivo di potenziare o di mantenere, come nel caso delle malattie neurodegenerative, una specifica funzione cognitiva, come l'attenzione o la memoria, attraverso l'insegnamento di strategie o la pratica ripetuta di compiti che misurano l'abilità deficitaria (De Beni & Borella, 2015). La riabilitazione cognitiva consiste nell'utilizzo di una serie di strategie che permettono al paziente e ai caregivers di far fronte ai deficit cognitivi nella vita quotidiana (De Beni & Borella, 2015). Infine, la stimolazione cognitiva implica la partecipazione ad una serie di attività non strutturate e svolte in gruppo, nelle quali si cerca di migliorare il funzionamento cognitivo e sociale (De Beni & Borella, 2015).

La stimolazione cognitiva sembra rappresentare l'intervento che più ha comportato un miglioramento del funzionamento cognitivo di pazienti con demenza con grado da medio a moderato (Zucchella et al., 2018).

Una delle più diffuse stimolazioni cognitive è la terapia di riorientamento alla realtà, in cui si tentano di modificare i comportamenti disfunzionali attraverso ripetute stimolazioni multimodali (verbali, visive, scritte, musicali), al fine di riorientare la persona rispetto al Sé e all'ambiente circostante (De Beni & Borella, 2015). Alcuni studi hanno riportato effetti benefici a lungo termine, specialmente se in combinazione con i farmaci anticolinesterasici (Onder et al., 2005).

1.6.2.3 *Terapia occupazionale*

La progressione della demenza di Alzheimer comporta una riduzione delle ADL (*Activities of daily living*) e delle attività ricreative e sociali, determinando un impatto negativo sulla qualità di vita (QoL) e sul benessere sia del paziente che dei caregiver e degli operatori sanitari (Zucchella et al., 2018).

Le ADL variano in complessità e difficoltà e, per tale motivo, solitamente sono divise in BADS (*Basic Activities of Daily Living*), come la capacità di andare in bagno, vestirsi e nutrirsi, e in IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*), come la capacità di gestione delle finanze o dei farmaci o l'essere in grado di fare acquisti o usare il telefono (Martyr & Clare, 2012).

Le BADLs risultano preservate negli stadi iniziali della Malattia di Alzheimer, con eventuali maggiori difficoltà motorie piuttosto che cognitive, mentre le IADLs si sono rivelate molto più vulnerabili anche negli stadi iniziali (Martyr & Clare, 2012).

Il miglioramento e il mantenimento delle ADL rappresenta uno degli esiti più importanti.

Per aumentare le capacità funzionali e migliorare l'indipendenza, la terapia occupazionale (OT) utilizza un approccio combinato che comprende la semplificazione delle attività, la modificazione ambientale, gli ausili adattivi, le strategie di risoluzione dei problemi, la formazione professionale e l'educazione del caregiver (Zucchella et al., 2018).

1.6.2.4 Terapia psicologica

Importante è il trattamento non farmacologico anche di sintomi psichiatrici come l'apatia, l'ansia e la depressione (Zucchella et al., 2018).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tra i principali approcci psicoterapeutici per il trattamento di ansia e depressione negli adulti ci sono la terapia cognitivo-comportamentale, la terapia psicodinamica, la terapia interpersonale e la consulenza di supporto (Orgeta et al., 2022).

Un supporto psicologico è fondamentale anche per chi si occupa della persona malata, in quanto la Malattia di Alzheimer ha un impatto decisivo anche sui caregiver, sia formali che informali, dal punto di vista fisico, mentale, emotivo, sociale ed economico (Ulep et al., 2018).

CAPITOLO II

UNA PANORAMICA SUL SONNO E I DISTURBI DEL SONNO

2.1 I ritmi circadiani

La vita sulla Terra si è sviluppata in risposta all'alternanza di luce e buio, causata dalla rotazione del nostro pianeta sul suo asse. Questo ciclo di 24 ore ha portato la maggior parte degli esseri viventi a sviluppare ritmi biologici che seguono un periodo simile (Chokroverty, 2017). Questi ritmi influenzano una serie di funzioni biologiche, tra cui la produzione di geni e proteine, le funzioni fisiologiche, i comportamenti e i processi cognitivi (Chokroverty, 2017).

L'evoluzione ha favorito lo sviluppo di specie che sono in grado di incorporare questi ritmi nel proprio funzionamento, permettendo loro di prevedere i cambiamenti ambientali e aumentare così le loro possibilità di sopravvivenza (Chokroverty, 2017).

I cicli giornalieri di luce e oscurità risultanti dalla rotazione della Terra vengono chiamati ritmi circadiani, termine di origine latina, dove “*circa*” significa “approssimativamente” e “*dies*” significa “giorno” (Bear et al., 2016).

La presenza di tali ritmi è stata identificata per la prima volta nel XVIII secolo dal fisico francese Jean Jacques Dortous de Mairan (1678-1771), il quale osservò un ritmo della durata di 24 ore nelle piante di *Mimosa pudica*, in quanto possedevano la peculiarità di chiudere le proprie foglie al tramonto e di riaprirle all'alba, anche quando tenute in un ambiente chiuso. Tale osservazione fece ipotizzare al ricercatore l'esistenza di un “orologio interno” alla pianta (Chokroverty, 2017).

Pionieristici sono stati gli studi condotti dal biologo britannico Colin Pittendrigh (1918-1996) sulla ritmicità circadiana nei moscerini della frutta e dal medico, biologo e fisiologo comportamentale Jürgen Aschoff (1913-1998) sugli esseri umani (Viaterna et al., 2001).

Una delle caratteristiche fondamentali dei ritmi circadiani è la loro natura autosufficiente: ciò significa che la loro organizzazione non cambia, anche quando i cicli luce-buio vengono rimossi dall'ambiente esterno (come in condizioni di laboratorio), in quanto non hanno delle basi astronomiche ma sono il risultato di fattori biologici nel cervello (Viaterna et al., 2001). Ad ogni modo, di tanto in tanto, tale orologio interno viene aggiustato affinché sia in sincronia con l'ambiente esterno. Difatti, quando questa

sincronia viene compromessa, si possono verificare gravi conseguenze, anche la morte immediata (Vitaterna et al., 2001).

Gli stimoli ambientali esterni, come il ciclo luce-buio, le variazioni di temperatura e l'umidità, vengono definiti *zeitgebers*, dal tedesco “che scandiscono il tempo”. È proprio grazie a questi fattori che gli animali si adattano e mantengono un ritmo di attività perfettamente sincronizzato di 24 ore (Bear et al., 2016).

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

- Il ritmo deve essere endogeno, ossia deve essere costante anche in condizioni stabili;
- Il ritmo deve essere sincronizzato o guidato da segnali sia interni che esterni (o *zeitgebers*), tra i quali il più influente è rappresentato dal ciclo luce-buio;
- Il ritmo deve essere in grado di compensare le variazioni di temperatura, ciò significa che il ritmo rimane costante indipendentemente dalle fluttuazioni di temperatura all'interno di un range fisiologico.

Negli esseri umani, il sistema è costituito da oscillatori biologici situati nel sistema nervoso centrale e nei tessuti periferici. L'organizzazione di questi orologi è gerarchica: il *master clock* è rappresentato dal nucleo soprachiasmatico, al di sotto vi sono orologi encefalici secondari e, infine, orologi periferici, distribuiti in vari organi e tessuti (Benazzi et al., 2021).

2.1.1 SCN: un pacemaker biologico

Nei mammiferi l'orologio circadiano risiede in due gruppi di cellule nervose chiamate nuclei soprachiasmatici (*Suprachiasmatic nucleus*, SCN), situati nella zona periventricolare dell'ipotalamo anteroventrale (Bear et al., 2016). Ciascun SCN ha un volume inferiore a $0,3 \text{ mm}^3$ (Bear et al., 2016) e contiene circa 50.000 neuroni, tra i più piccoli del cervello umano (Chokroverty, 2017). I neuroni del SCN mostrano ritmi di attività elettrica di 24 ore, che persistono in assenza di segnali esterni di temporizzazione e quando il tessuto SCN è isolato e mantenuto in coltura (Bechtold & Loudon, 2013).

L'importanza del SCN nel regolare i ritmi circadiani è dimostrata anche dal fatto che, in caso di stimolazione elettrica, i ritmi circadiani possono variare in maniera inaspettata (Bear et al., 2016). In uno studio condotto nel 1972 è stato dimostrato che

lesioni elettrolitiche bilaterali nei SCN di ratti albini sono in grado di provocare una perdita dei ritmi dell'attività locomotoria, nell'assunzione di cibo e acqua e nei cicli sonno-veglia (Stephan & Zucker, 1972).

Tuttavia, i ritmi circadiani in seguito a lesioni al SCN possono essere ripristinati, come evidenziato dallo studio condotto dai neuroscienziati Martin Ralph e Michael Menaker (1990). Essi scoprirono che trapiantando un SCN, proveniente da un criceto con una mutazione della proteina tau nell'ipotalamo, in un altro criceto a cui il SCN era stato asportato, i ritmi circadiani tornavano funzionanti. Nonostante ciò, i criceti che ricevevano il trapianto adottavano i ritmi circadiani del SCN trapiantato e non il ritmo con cui erano nati. Tali osservazioni fornirono una conferma determinante del fatto che il SCN costituisce l'orologio circadiano principale (Bear et al., 2016).

Numerosi studi morfologici hanno dimostrato l'esistenza di due distinte regioni all'interno del SCN in una vasta varietà di mammiferi, tra cui il topo, il criceto, la scimmia e l'uomo (Abrahamson & Moore, 2001). Il neurologo Robert Y. Moore (1931) denominò la regione "*core*" (o nucleo), la parte ventromediale del SCN (vISCN) e "*shell*" (o guscio), la parte dorsomediale (dmSCN) (Abrahamson & Moore, 2001).

Tali regioni si distinguono sia per il loro contenuto neurochimico, in quanto contengono differenti neurotrasmettitori e peptidi, che per le proiezioni afferenti.

I neuroni del nucleo, confinanti con il chiasma ottico, contengono in misura maggiore il polipeptide intestinale vasoattivo (VIP) e in misura minore calcitonina, neurotensina (NT) e il peptide di rilascio della gastrina (Welsh et al., 2010), e ricevono principalmente input retinici derivanti dal tratto retino-ipotalamico (RHT) e input visivi secondari dal lembo intergenicolato (IGL) del complesso genicolato laterale attraverso il tratto genicolato-ipotalamico (GHT) e dai nuclei pretettali (Abrahamson & Moore, 2001).

I neuroni del guscio, invece, contengono arginina vasopressina (AVP), angiotensina II e metencefalina (Welsh et al., 2010), e ricevono input dai nuclei limbici, dall'ipotalamo e dal tronco encefalico (Abrahamson & Moore, 2001).

Ad ogni modo, l'anatomia del SCN e i neuropeptidi in ivi contenuti variano molto da specie a specie e sono più complessi di quanto suggerito dalla semplice terminologia core/shell (Welsh et al., 2010).

L'SCN, inoltre, è composto anche da cellule gliali, le quali non solo mostrano ritmi circadiani ma sono anche in grado di influenzarli (Welsh et al., 2010). Uno studio ha esaminato come i topi mutanti per la proteina acida fibrillare gliale (GFAP), espressa nelle cellule astrogliali, manifestassero delle variazioni circadiane nei ritmi di attività locomotoria e nell'espressione dei geni dell'orologio (Moriya et al, 2000).

Il meccanismo molecolare che regola il tempo circadiano nei mammiferi si basa su complessi circuiti di feedback che coinvolgono processi trascrizionali, traduzionali e post-traduzionali. Al centro di questi circuiti ci sono gli attivatori trascrizionali CLOCK e BMAL1, e i repressori PERIOD (PER1, PER2, PER3) e CRYPTOCHROME (CRY1, CRY2). I primi migrano dal citoplasma al nucleo al fine di promuovere la trascrizione dei loro inibitori. Una volta sintetizzati quest'ultimi si spostano nel nucleo e inibiscono l'attività di CLOCK e BMAL1. Il ciclo ricomincia quando PER e CRY vengono fosforilati e degradati tramite ubiquitinazione, portando ad un aumento della concentrazione di BMAL1 (Figura 2.1). Questo ciclo di feedback crea una temporizzazione di circa 24 ore e guida l'espressione ritmica dei vari geni orologio, che a loro volta modulano i ritmi circadiani del comportamento e della fisiologia (Bechtold & Loudon, 2013).

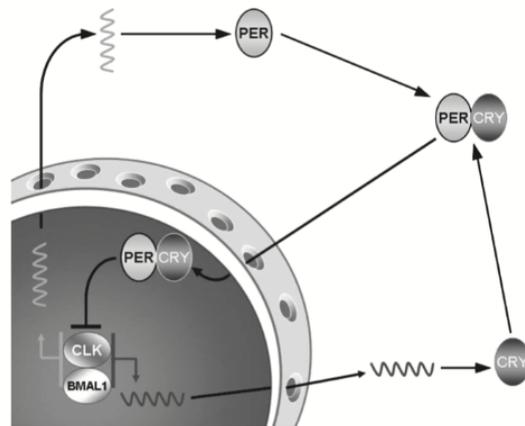


Figura 2.1 *Illustrazione dei meccanismi molecolari alla base dell'attività dell'orologio circadiano (Colten & Altevogt, 2006).*

La sincronizzazione dell'attività del SCN con i segnali esterni e interni avviene attraverso tre proiezioni neuronali afferenti provenienti dal tratto retinoipotalamico (RHT), che trasmette informazioni sui livelli di intensità della luce esterna, e dal tratto

genicoipotalamico (GHT) e i nuclei del rafe, i quali trasmettono segnali ambientali non fotici. Il SNC, a sua volta, proietta densamente verso la zona sottoparaventricolare (SPZ), di cui principalmente la parte ventrale (vSPZ) è coinvolta nella regolazione dei ritmi riposo-attività, dell'alimentazione e del ritmo sonno-veglia, mentre la parte dorsale (dSPZ) è responsabile dei ritmi della temperatura corporea. La vSPZ possiede numerose proiezioni verso il nucleo dorsomediale dell'ipotalamo (DMN), il quale rappresenta un'importante stazione di ritrasmissione per la regolazione del ciclo sonno-veglia. Da questo punto le fibre GABAergiche proiettano al nucleo preottico ventrolaterale (VLPO), fondamentale per la genesi del sonno, mentre le fibre glutammatergiche proiettano all'area ipotalamica laterale orexinergica (LHA), coinvolta, invece, nella veglia. Altre proiezioni efferenti includono il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (PVN) e la ghiandola pineale, che produce melatonina (Figura 2.2) (Van Erum et al., 2018).

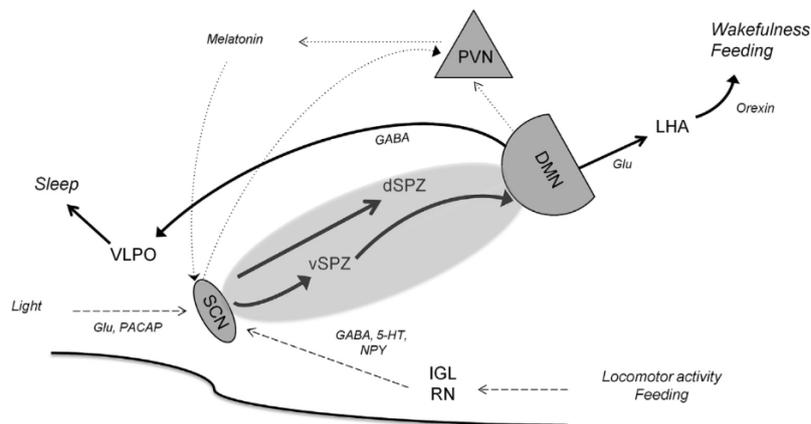


Figura 2.2 Vie afferenti ed efferenti del SCN coinvolte nella regolazione del ciclo sonno-veglia (Van Erum et al., 2018).

La ghiandola pineale è innervata dal SCN attraverso il nucleo ipotalamico dorsomediale, le colonne cellulari intermediolaterali toraciche superiori del midollo spinale e i gangli cervicali superiori (SCG) ed è responsabile della produzione di melatonina (Wu & Swaab, 2005). La melatonina (N-acetyl-5-methoxytryptamine) è un metabolita del triptofano ed è implicata in diverse funzioni del corpo quali la regolazione del sonno, il controllo dei ritmi circadiani, la modulazione dell'umore e del comportamento, l'eliminazione dei radicali liberi, la difesa immunitaria, la regolazione

della pressione sanguigna, oltre ad avere effetti citoprotettivi, antiossidanti, antitumorali e persino anti-amiloidei (Hardeland et al., 2006).

L'aumento della secrezione di melatonina ad opera della ghiandola pineale durante la notte è associato ad una maggiore propensione al sonno e alla sincronizzazione dell'orologio circadiano. Infatti, questo ormone agisce come un indicatore biochimico, trasmettendo informazioni fotoperiodiche e segnalando le variazioni stagionali del ciclo luce-buio a tutte le cellule (Simonneaux & Ribelayga, 2003).

2.1.2 Oscillatori encefalici e periferici

Nonostante l'SCN sia cruciale per la generazione dei ritmi biologici dell'intero organismo, l'espressione e la regolazione ritmica dei geni dell'orologio nei mammiferi non sono limitate a questa struttura (Bell-Pedersen et al., 2005).

Nel cervello, anche il talamo, l'ipotalamo, l'amigdala, i bulbi olfattivi e tessuti che possiedono funzioni neuroendocrine, come il nucleo arcuato, il nucleo paraventricolare e la ghiandola pituitaria, mostrano oscillazioni circadiane (Albrecht, 2012).

L'espressione ritmica degli stessi geni che compongono il SCN è ampiamente distribuita anche in molte cellule e tessuti periferici, tra cui il fegato, i tessuti endocrini, il cuore e i muscoli scheletrici (Bell-Pedersen et al., 2005). L'interazione tra l'orologio centrale e quelli periferici è complessa e non completamente compresa, ma risulta fondamentale per mantenere l'omeostasi neurologica e metabolica durante il ciclo sonno-veglia e l'adattamento dell'organismo ai cambiamenti ambientali. Disturbi nella comunicazione tra questi orologi possono, infatti, condurre ad una desincronizzazione del sistema circadiano (Albrecht, 2012).

La distinzione più importante tra il pacemaker centrale e gli oscillatori periferici risiede nel fatto che solamente le cellule del SCN possiedono un'autonomia intrinseca, permettendo loro sia di mantenere un ritmo in assenza di segnali esterni che di ripristinare la ritmicità comportamentale in caso di lesione al SCN in vivo, a differenza delle cellule periferiche (Bell-Pedersen et al., 2005).

2.2 Il sonno

2.2.1 Definizione

Il sonno è descritto come una condizione prontamente reversibile di ridotta reattività all'ambiente e di minore interazione con ciò che circonda (Bear et al., 2016).

Il sonno può essere definito sia sulla base delle caratteristiche comportamentali assunte dalla persona mentre dorme che dai cambiamenti fisiologici. I criteri comportamentali includono una mobilità ridotta o assente, movimenti oculari lenti, una postura del sonno specie-specifica, una ridotta risposta alle stimolazioni esterne, tempi di reazioni prolungati, una soglia di eccitazione elevata, funzioni cognitive compromesse e uno stato di incoscienza reversibile, mentre i criteri fisiologici si basano sui risultati dell'elettroencefalogramma (EEG), dell'elettrooculogramma (EOG) e dell'elettromiografia (EMG) (Chokroverty, 2010).

2.2.2 Architettura del sonno

Durante una tipica giornata si fa esperienza di due tipi di comportamento ben distinti: la veglia e il sonno (Bear et al., 2016).

La veglia è contraddistinta da un tracciato EEG a basso voltaggio con frequenze miste, formato principalmente da onde alpha e beta. Durante questo stato, si osservano frequenti ammiccamenti e movimenti oculari rapidi. Il tracciato EMG mostra un'ampiezza variabile, indicando un tono muscolare più elevato rispetto a quello rilevato durante gli stadi del sonno (Chokroverty, 2017).

Il sonno è caratterizzato, invece, da un processo ritmico e ciclico, chiamato architettura del sonno, che prevede l'alternanza di una fase di sonno con movimenti rapidi degli occhi (*Rapid Eye Movement*, REM) e tre fasi di sonno con movimenti oculari non rapidi (*Non-Rapid Eye Movement*, NREM) (Baranwal et al., 2023). Nel caso in cui l'architettura del sonno dovesse subire delle interruzioni, i benefici ristoratori del sonno vengono compromessi. Esistono molteplici fattori in grado di interferire con l'architettura del sonno, come, ad esempio, la durata del sonno, l'esposizione alla luce e al rumore e il consumo di caffeina e alcol (Baranwal et al., 2023).

Una buona notte di sonno è costituita da 4-5 cicli, ognuno della durata di 90 minuti circa (Baranwal et al., 2023). Questi cicli sono esempi di ritmi ultradiani, in quanto hanno una durata inferiore alle 24 ore (Bear et al., 2016). Tipicamente si trascorre circa il 75%

del tempo del sonno notturno in NREM, mentre il restante 25% in REM (Bear et al., 2016). Il primo predomina durante la prima parte del sonno, per poi diminuire di intensità, mentre il secondo diventa più intenso verso la fine (Figura 2.3) (Rasch & Born, 2013).

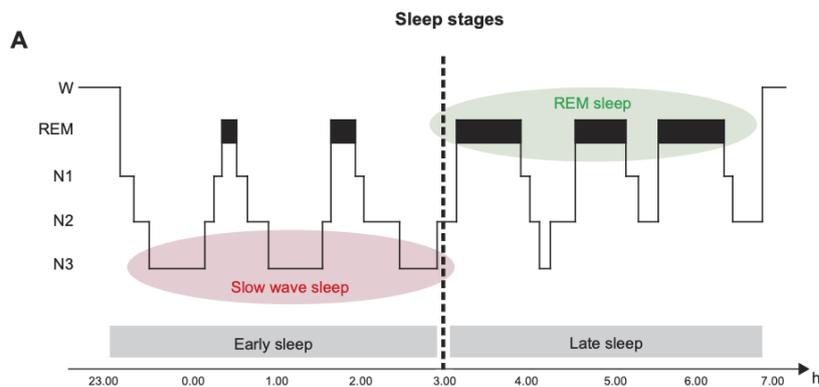


Figura 2.3. Ipnogramma tipico del sonno umano: il grafico rappresenta l'alternanza ciclica di sonno REM e sonno NREM. La prima metà di sonno è dominata dal sonno NREM, mentre il sonno REM prevale nella seconda metà (Rasch & Born, 2013).

Il manuale prodotto da Rechtschaffen e Kales, intitolato “*A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*” e pubblicato nel 1968, è stato fondamentale per la standardizzazione della terminologia e delle tecniche utilizzate per classificare le fasi del sonno umano. In tale manuale il sonno NREM è stato suddiviso in quattro stadi (1, 2, 3, 4), sulla base dell'analisi dei parametri EEG, EMG e EOG (Rechtschaffen & Kales, 1968).

Nonostante questo manuale abbia rappresentato una pietra miliare nel campo della medicina del sonno, oggi si utilizza principalmente il manuale dell'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM), pubblicato per la prima volta nel 2007 ma soggetto a continui aggiornamenti. Si tratta di un manuale che fornisce regole dettagliate circa la classificazione delle fasi del sonno, degli arousals (risvegli), degli eventi respiratori durante il sonno, dei movimenti e degli eventi cardiaci, oltre a includere una guida sui montaggi standard, sul posizionamento degli elettrodi e specifiche tecniche e digitali (Iber et al., 2007). In tale guida il sonno NREM è stato suddiviso in tre stadi: N1, N2 e N3. Quest'ultimo rappresenta il sonno ad onde lente e costituisce una combinazione delle fasi 3 e 4 della classificazione di Rechtschaffen e Kales (Iber et al., 2007).

Lo stadio N1 rappresenta la transizione dalla veglia al sonno, motivo per cui è un sonno molto leggero ed è molto facile svegliarsi (Bear et al., 2016). Generalmente comprende il 5% del sonno di una notte intera (Baranwal et al., 2023). Durante questo stadio si assiste ad un passaggio dalla veglia a onde a bassa tensione e frequenza mista (Colten & Altevogt, 2006), con una predominanza dell'attività alfa (8-13 Hz), associata ad uno stato di rilassamento vigile, e dell'attività theta (4-8 Hz) (Chokroverty, 2017). Non è rara la presenza di movimenti oculari lenti e rotatori (Bear et al., 2016).

Lo stadio N2 è un sonno leggermente più profondo e occupa circa il 50% del sonno totale (Baranwal et al., 2023). In questa fase l'attività cerebrale rallenta ulteriormente, tuttavia emergono due fenomeni caratterizzati da brevi raffiche di attività cerebrale, chiamate fusi del sonno e complessi K (Bear et al., 2016). In particolare, i fusi del sonno sono treni di onde con frequenza di 11-16 Hz, di bassa ampiezza e della durata di circa 1 secondo, mentre i complessi K sono brevi picchi ad alto voltaggio di circa 110 μ V e della durata di 0,5 secondi (Chokroverty, 2017). Sebbene l'esatta funzione di queste onde EEG rimanga ancora oggetto di studio e dibattito scientifico, le evidenze emergenti suggeriscono che esse possono svolgere un ruolo cruciale nel processo di consolidamento della memoria (Baranwal et al., 2023).

Lo stadio N3 rappresenta la fase del sonno NREM più profonda, da cui è molto difficile svegliarsi (Bear et al., 2016). Predomina durante la prima metà del ciclo notturno, occupando circa il 20-25% del sonno (Baranwal et al., 2023). È caratterizzato da una prevalenza di onde delta (1-4 Hz), e per tale motivo è anche chiamato sonno ad onde lente (*Slow Wave Activity*, SWS) (Chokroverty, 2017). Sono ancora presenti i fusi del sonno (Iber et al., 2007). Nel caso in cui si venisse svegliati durante questo stadio, è possibile sentirsi confusi e disorientati (Bear et al., 2016). Si tratta di un periodo cruciale per il recupero fisico e il rafforzamento del sistema immunitario (Baranwal et al., 2023).

Il sonno NREM è stato progettato per il riposo, infatti la tensione muscolare è ridotta e il movimento è minimo. Sebbene il corpo possa muoversi, il cervello raramente lo ordina, limitandosi a piccoli aggiustamenti della posizione (Bear et al., 2016). La funzionalità parasimpatica del sistema nervoso autonomo aumenta, per cui la frequenza cardiaca, la respirazione e la funzione renale rallentano mentre i processi digestivi accelerano (Bear et al., 2016).

Lo psichiatra e ricercatore William C. Dement (1928-2020) definì il sonno REM *un cervello attivo che si illude in un corpo paralizzato* (Bear et al., 2016). Tale fase è caratterizzata da un EEG attivo (McCarley, 2007), infatti il cervello sembra più sveglio che dormiente mentre il corpo è immobilizzato, ad eccezione dei muscoli oculari e respiratori (Bear et al., 2016). Tale attività mentale è associata al fatto che durante il sonno REM si sogna (Baranwal et al., 2023). Sebbene questi periodi costituiscano solo il 20% del nostro sonno (Baranwal et al., 2023), si tratta dello stadio che più ha affascinato per secoli artisti, scrittori e scienziati (Brown et al., 2012). Se si tenta di svegliare una persona durante il sonno REM, c'è un'alta probabilità che riesca a ricordare episodi realistici e ricchi di dettagli visivi rispetto ad una bassa incidenza di richiamo durante la fase NREM (Dement & Kleitman, 1957). Per tale motivo, il sonno REM è stato anche chiamato sonno onirico (Brown et al., 2012).

Il segnale EEG è contraddistinto dalla presenza di onde cerebrali desincronizzate, a bassa tensione e frequenza mista, atonia muscolare, raffiche di movimenti oculari rapidi (Colten & Altevogt, 2006), e da un'assenza totale di complessi K e fusi del sonno (Iber et al., 2007).

Altre importanti componenti del sonno REM sono le onde ponto-genicolo-occipitali (PGO), onde a punta che nascono nel ponte e vengono trasmesse al nucleo genicolato laterale talamico e alla corteccia occipitale visiva (McCarley, 2007).

Durante lo stato REM, si verificano le paralisi, ovvero complete perdite del tono muscolare, note come atonie. Ciò significa che la maggior parte del corpo è incapace di muoversi, ad eccezione dei muscoli che controllano i movimenti degli occhi e i piccoli muscoli dell'orecchio interno (Bear et al., 2016). La perdita del tono muscolare e dei riflessi sembrerebbe svolgere una funzione importante nell'impedire all'individuo di mettere in atto i propri sogni o incubi (Colten & Altevogt, 2006).

In questa fase i sistemi di controllo fisiologici sono dominati dall'attività simpatica: la temperatura corporea diminuisce, mentre la frequenza cardiaca e respiratoria aumentano, pur diventando irregolari (Bear et al., 2016).

L'osservazione di un EEG attivo combinato alla paralisi muscolare ha condotto il neurologo e ricercatore francese Michel Jouvet (1925-2017) a definire questa fase del sonno come "*Le sommeil paradoxal*", ovvero sonno paradossale. Questo termine ne sottolinea proprio la natura contraddittoria, caratterizzata da un'attività cerebrale molto

simile a quella della veglia e, al tempo stesso, da completa atonia muscolare (Brown et al., 2012).

2.2.3 Il modello a due processi

Il modello a due processi della regolazione del sonno, proposto per la prima volta da Alexander A. Borbély (1939-), offre una struttura teorica per comprendere l'organizzazione e la tempistica del sonno (Chokroverty, 2017). Secondo tale teoria, il sistema sonno-veglia è regolato, per l'appunto, dall'interazione di due processi principali: il processo omeostatico (Processo S), che promuove il sonno, e il processo circadiano (Processo C), che mantiene la veglia. Il processo S si manifesta come una pressione crescente per dormire e si accumula durante il giorno, raggiungendo il picco alla sera, per poi dissiparsi durante la notte (Borbély, 1982). Esso è indotto dall'adenosina, un nucleoside che si accumula gradualmente nel cervello durante la veglia e promuove la naturale propensione al sonno, inducendo una sensazione di stanchezza e sonnolenza (Romanella et al., 2021). Il processo C, invece, segue un ritmo circadiano, pertanto influenza la propensione al sonno e la sua durata in base all'orario del giorno. Nelle ore diurne contrasta il processo S e promuove la veglia e l'attenzione, per poi diminuire prima di andare a dormire (Borbély, 1982).

2.2.4 Neurofisiologia del sonno

I substrati neuroanatomici della veglia e del sonno REM e NREM sono situati in diverse aree del sistema nervoso centrale (Chokroverty, 2010). Ciascuna regione svolge un ruolo specifico nel regolare questi stati di coscienza, operando e interagendo attraverso sistemi modulatori diffusi (Bear et al., 2016).

2.2.4.1 Circuiti implicati nel sonno NREM

Le prime osservazioni sono state condotte dal neuroscienziato austriaco von Economo (1876-1931) durante l'epidemia di encefalite letargica verificatasi in prossimità della Prima Guerra Mondiale. Egli notò che pazienti con lesioni nella regione preottica, vicino all'estremità rostrale del terzo ventricolo, manifestavano una grave insonnia (Economo, 1930). Successivamente, studi sperimentali in cui sono state effettuate lesioni

in corrispondenza della regione preottica (POA) nel proencefalo basale hanno rivelato una riduzione del sonno nei ratti e nei topi, tuttavia la popolazione di neuroni specifica in grado di promuovere il sonno era ancora sconosciuta (Saper et al., 2010).

Studi successivi hanno poi suggerito che i neuroni localizzati specificatamente nei nuclei preottici ventrolaterali (VLPO) e mediani (MnPN) fossero responsabili dell'induzione e del mantenimento del sonno NREM (Siegel, 2011).

Circa l'80% dei neuroni VLPO contengono i neurotrasmettitori inibitori GABA e galanina (Lu et al., 2000) ed esprimono la proteina c-Fos, marker di attività neuronale, esclusivamente durante il sonno e non durante la veglia (Saper et al., 2010). Tali neuroni proiettano a diversi componenti del sistema di eccitazione ascendente, come il nucleo tuberomammillare (TMN), il LC, il nucleo del rafe, la materia grigia periacqueduttale, il nucleo parabrachiale e l'area ipotalamica laterale, inibendoli (Sherin et al., 1998). Pertanto, è possibile affermare che l'inibizione esercitata dai neuroni del VLPO sulle strutture che promuovono la veglia sia fondamentale per consentire l'insorgenza del sonno (Lu et al., 2000).

A sostegno di ciò, Lu e colleghi (2000) hanno rilevato che lesioni mirate alle cellule del VLPO sono in grado di provocare una riduzione del sonno NREM, REM e totale fino al 50%. In particolare, la diminuzione delle cellule del nucleo del VLPO, che utilizzano galanina e proiettano in maniera massiccia al TMT, era maggiormente associata alla perdita del sonno NREM, mentre la riduzione del sonno REM era più strettamente legata alla perdita di neuroni del VLPO esteso, ugualmente formato da neuroni che producono galanina ma che trasmettono anche al LC e al rafe dorsale.

Anche molti neuroni del MnPO sono GABAergici, sebbene, a differenza del VLPO, non contengono galanina ma esprimono allo stesso modo la proteina Fos (Gong et al., 2004). I neuroni MnPO, inoltre, spesso si attivano anche prima del sonno, suggerendo dunque, l'idea che siano implicati nell'accumulo del sonno (Saper et al., 2010). Questa ipotesi è stata confermata dal fatto che i neuroni MnPO esprimono la Fos, non solo durante il sonno, come quelli del VLPO, ma anche durante una condizione di privazione del sonno (Gvilia et al., 2006). L'MnPO invia informazioni importanti al VLPO ma ha come target anche l'area ipotalamica laterale, il rafe dorsale, il LC, la materia grigia periacqueduttale, ad eccezione del TMN (Uschakov et al., 2007).

2.2.4.2 Circuiti implicati nel sonno REM

Il sonno REM è generato dal tronco encefalico, in particolare dal ponte e dal mesencefalo (Siegel, 2011). Lo studio condotto da Jouvet e colleghi (1962) ne ha evidenziato l'importanza, in quanto transezioni in questa regione e lesioni eccitotossiche erano in grado di sopprimere il sonno REM (McCarley, 2007). Ulteriori prove del coinvolgimento di questa struttura, derivano sia dalla presenza delle onde PGO che partono proprio dal ponte che dalla netta diminuzione dell'attivazione dei neuroni nel LC, nel nucleo del rafe dorsale e nel TMN, durante il sonno REM (Saper et al., 2010).

Tramite studi che hanno utilizzato la proteina c-Fos come marcatore, sono stati individuate specificatamente tre popolazioni neuronali nel ponte attive durante il sonno REM: il nucleo sub-laterodorsale (SLD), la regione precoerulea (PC) e il nucleo parabrachiale mediale (MPB) (Saper et al., 2010).

Tuttavia, durante questa fase è presente anche una forte attivazione di strutture limbiche, come l'ippocampo, l'amigdala, l'ipotalamo e il talamo, coinvolte nella regolazione delle emozioni, suggerendo il fatto che il sonno REM possa giocare un ruolo importante nella gestione delle emozioni e dello stress (Siegel, 2011).

Il sonno REM è controllato dall'interazione di neuroni colinergici, monoaminergici e GABAergici nel tronco encefalico. I neuroni colinergici, situati principalmente nel ponte, sono particolarmente importanti per l'attivazione del sonno REM, in quanto sono responsabili sia dell'attività corticale tipica di questa fase che dei movimenti oculari rapidi. I neuroni GABAergici, invece, sono responsabili sia dell'atonia muscolare, in quanto inibiscono i motoneuroni che controllano i muscoli scheletrici, prevenendo così i movimenti muscolari volontari, sia dell'inibizione dei neuroni monoaminergici, secernenti in particolare noradrenalina e serotonina, attivi durante la veglia (Siegel, 2011).

Il modello di interazione reciproca di McCarley-Hobson descrive il meccanismo che regola il sonno REM attraverso l'interazione di due gruppi di neuroni, neuroni REM-on e neuroni REM-off. I primi sono principalmente colinergici attivi, sono localizzati nel ponte e nel mesencefalo e sono attivi durante il sonno REM. I secondi sono neuroni noradrenergici e serotoninergici, pertanto si trovano in aree come il LC e il rafe dorsale e, al contrario, sono attivi durante la veglia e il sonno NREM, inibendo così il sonno REM (McCarley, 2007).

2.2.5 Funzioni del sonno

La funzione biologica del sonno, uno degli enigmi più grandi dell'umanità, è cruciale sia per la nostra salute fisica che mentale (Chokroverty, 2010). Infatti, una quantità e una qualità ottimali del sonno sono essenziali per il corretto funzionamento di quasi tutti i sistemi del nostro organismo (Baranwal et al., 2023).

Non esiste una teoria sulle funzioni del sonno universalmente accettata. Tuttavia, tra le teorie più accreditate vi sono le teorie del ristoro, secondo cui dormiamo al fine di rigenerare il corpo e la mente in seguito agli sforzi affrontati durante la veglia, e le teorie dell'adattamento, in base alle quali il sonno si è evoluto come un comportamento adattivo per migliorare la sopravvivenza degli organismi (Bear et al., 2016).

A quest'ultima categoria appartiene la teoria della conservazione dell'energia, la quale suggerisce che uno degli scopi principali del sonno sia quello di ridurre l'utilizzo di energia durante i momenti del giorno e della notte in cui è meno efficiente cercare il cibo e svolgere altre attività (Chokroverty, 2017). Questa ipotesi si fonda sull'osservazione che specialmente durante il sonno ad onde lente, il corpo riduce di molto la propria temperatura corporea e attività metabolica, permettendo così di preservare energia (Berger & Phillips, 1995).

Inoltre, il sonno svolge un ruolo cruciale nel supportare e modulare il sistema immunitario e il sistema glinfatico (Baranwal et al., 2023).

Tra sonno e sistema immunitario è stato dimostrato un forte legame bidirezionale: da un lato l'attivazione del sistema immunitario altera la durata e/o l'intensità del sonno, e dall'altro quest'ultimo è in grado di rafforzare il sistema immunitario sia innato che adattivo (Besedovsky et al., 2019). Infatti, è stato osservato che una diminuzione del sonno provoca sia una modificazione dell'attività delle cellule killer e la produzione di anticorpi, incrementando così il rischio di infezioni, che un aumento del numero di citochine infiammatorie, responsabili dello sviluppo di disturbi cardiovascolari e metabolici cronici (Baranwal et al., 2023).

Come anticipato poc'anzi, di recente è stato scoperto che il sonno aiuta a rimuovere i prodotti metabolici di scarto dal sistema nervoso centrale attraverso il sistema glinfatico (Baranwal et al., 2023). Il sistema glinfatico è un sistema unico di canali perivascolari, formato da cellule astrogliali, che promuove la rimozione di proteine solubili e metaboliti, tra cui le A β , i quali si accumulano nel nostro cervello durante il

giorno e probabilmente sono associati alla sensazione di stanchezza o scarsa concentrazione. Oltre all'eliminazione dei rifiuti, il sistema glinfatico è implicato nella distribuzione di prodotti non di scarto, come il glucosio, i lipidi, gli aminoacidi e i neurotrasmettitori (Jessen et al., 2015). I livelli di A β sono soggetti a fluttuazioni circadiane: aumentano durante la veglia e diminuiscono durante il sonno, suggerendo così l'implicazione del sonno nella clearance di A β (Andrade et al., 2018). In particolare, la funzionalità glinfatica è attiva durante il sonno NREM, probabilmente grazie ad una diminuzione dei livelli di noradrenalina che consentono un aumento del 60% dello spazio extracellulare del cervello, facilitando così lo scambio convettivo con il liquido interstiziale (Figura 2.4) (Xie et al., 2013).

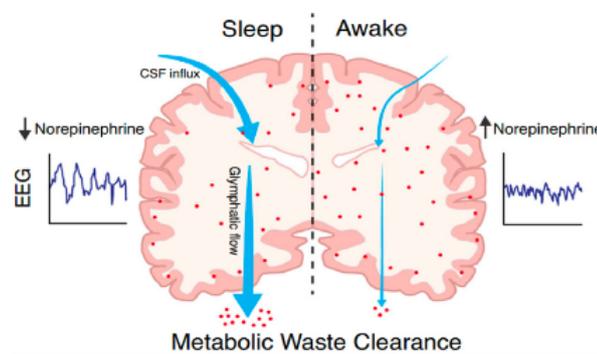


Figura 2.4 *Diversa eliminazione dei rifiuti metabolici durante lo stato di sonno e di veglia.* Durante il sonno NREM, in cui i livelli di noradrenalina sono bassi, il CSF entra nel cervello si mescola con il liquido interstiziale e lo libera dai prodotti di scarto, mentre durante la veglia, l'afflusso di CSF al cervello diminuisce (Baranwal et al., 2023).

Infine, secondo la teoria del consolidamento e del rinforzo della memoria, il sonno svolge un ruolo fondamentale anche nella stabilizzazione dei ricordi e nell'integrazione delle informazioni apprese nella memoria a lungo termine (Rasch & Born, 2013). Durante il sonno, il cervello non solo rafforza e stabilizza i ricordi importanti ma attua anche un processo di filtraggio che permette di eliminare i ricordi meno rilevanti, garantendo così che solo le informazioni più significative vengano consolidate (Baranwal et al., 2023). In particolare, il SWS e il sonno REM supportano rispettivamente il consolidamento sistemico, che implica la graduale trasformazione e integrazione delle nuove

rappresentazioni nelle reti neocorticali, e il consolidamento sinaptico, che stabilizza i ricordi trasformati attraverso l'aumento della plasticità sinaptica locale (Diekelmann & Born, 2010). Dunque, il sonno non solo rafforza la memoria ma permette anche di creare nuove connessioni, consentendo così la possibilità di formare nuove inferenze e intuizioni (Baranwal et al., 2023).

2.3 Strumenti di misurazione del sonno

2.3.1 Polisonnografia

La polisonnografia (PSG) è una metodologia che si avvale di vari strumenti per la misurazione di molteplici parametri fisiologici durante il sonno (Pandi-Perumal, 2016). In particolare, impiega tecniche come l'elettroencefalogramma (EEG), l'elettrooculogramma (EOG), l'elettromiogramma (EMG), l'elettrocardiogramma (ECG) e la pulsossimetria, oltre alla misurazione del flusso dell'aria e dello sforzo respiratorio (Figura 2.5) (Rundo & Downey, 2019).

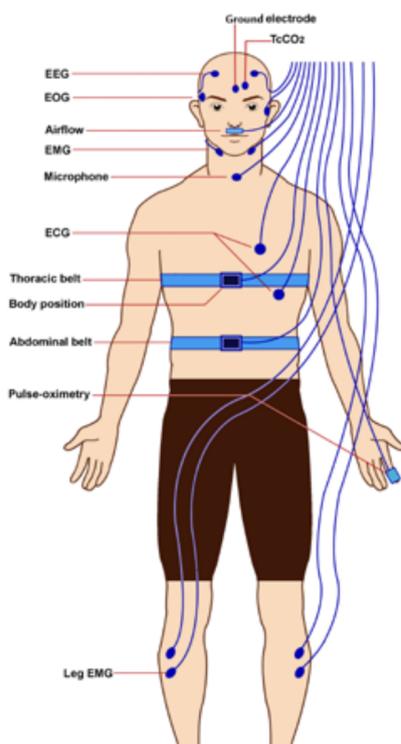


Figura 2.5 *Illustrazione delle tecniche (EEG, EOG, EMG, ECG, pulsossimetria, flusso d'aria, sforzo respiratorio) e della posizione dei relativi elettrodi e sensori usati per il monitoraggio del sonno (Pandi-Perumal, 2016).*

La PSG è considerata il metodo di riferimento per diagnosticare i disturbi respiratori del sonno, tra cui l'apnea ostruttiva del sonno (OSA), l'apnea centrale del sonno e l'ipoventilazione relata al sonno, ma può essere utilizzata anche per esaminare altri disturbi del sonno, come le convulsioni notturne, la narcolessia, il disturbo del

movimento degli arti e i disturbi del comportamento del sonno REM (Rundo & Downey, 2019).

L'applicazione degli elettrodi e dei sensori rappresenta la parte più importante dello studio del sonno, poiché da essa derivano la qualità e l'accuratezza dei dati raccolti (Pandi-Perumal, 2016). I segnali bioelettrici, come l'EEG, l'EOG, l'EMG o l'ECG, vengono rilevati tramite elettrodi applicati direttamente sulla pelle del paziente. Altri segnali, come quelli relativi al flusso d'aria e allo sforzo respiratorio, invece, sono ottenuti attraverso trasduttori, ovvero dispositivi che convertono una forma di energia in un'altra (Chokroverty, 2017).

Per posizionare gli elettrodi è necessario prima pulire l'area interessata con un tampone di alcol per eliminare l'oleosità della pelle e successivamente strofinare la zona con un preparatore abrasivo (Pandi-Perumal, 2016).

Durante la registrazione PSG è possibile che siano presenti dei segnali indesiderati, anche se di natura fisiologica, ed è per questo motivo che vengono utilizzati dei filtri per eliminare o ridurre al minimo le interferenze. I segnali possono essere filtrati con filtri ad alta frequenza (o "passa-basso") o bassa frequenza (o "passa-alto") o con filtri notch a 60 Hz. I filtri passa-basso permettono di attenuare tutte le frequenze al di sopra della frequenza di taglio, lasciando invariate le frequenze che vi sono al di sotto. Al contrario, i filtri passa-alto attenuano tutte le frequenze al di sotto della frequenza di taglio, consentendo a tutte le frequenze al di sopra di passare senza alcuna modifica. I filtri notch consentono di eliminare specificatamente tutti gli artefatti a 50-60 Hz, senza influenzare altre frequenze (Pandi-Perumal, 2016). Attualmente, i filtri sono digitali e possono essere applicati o modificati durante la registrazione o durante la riproduzione, permettendo, rispetto al filtraggio tradizionale, di apportare modifiche in qualsiasi momento senza modificare i dati grezzi (Chokroverty, 2017).

Un'altra problematica è data dal fatto che i segnali rilevati dalle apparecchiature della PSG presentano una tensione molto bassa, dell'ordine di μV , motivo per cui devono essere amplificati notevolmente per poter essere convertiti in tracciati visibili (Pandi-Perumal, 2016). Gli amplificatori a corrente alternata (AC) sono progettati per amplificare esclusivamente segnali che variano nel tempo (segnali AC), come le onde EEG, EOG, EMG e ECG, e possiedono filtri sia passa-basso che passa-alto. Invece, gli amplificatori a correnti continua (DC) sono in grado di amplificare segnali costanti o che

fluttuano lentamente, come la respirazione, la pressione e lo sforzo respiratorio. Tuttavia, non possiede filtri passa-basso (Pandi-Perumal, 2016).

Nelle registrazioni PSG vengono utilizzati gli amplificatori differenziali, i quali sono stati progettati con l'obiettivo specifico di conservare i dati fisiologici fondamentali, eliminando al contempo le interferenze di segnale non desiderate. Questo processo è noto come reiezione di modo comune (Chokroverty, 2017). Per ogni derivazione fisiologica, due segnali vengono confrontati e solo quelli che differiscono per tensione o polarità, vengono amplificati, mentre quelli identici in fase vengono esclusi. In sintesi, la reiezione di modo comune è efficace solo quando i segnali in ingresso sono di qualità equivalente, cioè non sono degradati da impedenze elevate degli elettrodi o da connessioni elettriche di bassa qualità. Al contrario, nel caso in cui la qualità del segnale varia significativamente tra i due ingressi dell'amplificatore, l'efficacia della reiezione di modo comune diminuisce e i segnali interferenti indesiderati vengono amplificati insieme ai segnali di interesse (Chokroverty, 2017).

Infine, i segnali amplificati vengono convertiti in formato digitale e inviati al computer tramite un cavo (Chokroverty, 2017). I moderni sistemi PSG necessitano di convertitori analogico-digitali per trasformare i segnali analogici in formato digitale, i quali, appunto, assegnano un valore numerico all'ampiezza delle forme d'onda analogiche a intervalli prestabiliti. Il numero di bit utilizzati per rappresentare il valore numerico di ogni intervallo campionato determina la risoluzione in ampiezza della registrazione digitale. Per una risoluzione di ampiezza adeguata, si raccomanda un sistema a 12 bit o superiore (Chokroverty, 2017).

Non per ultimo, è importante considerare anche la risoluzione del display, determinata dalla risoluzione del monitor, il quale idealmente dovrebbe essere di almeno 20 pollici con una risoluzione di minimo 1600x1200 pixel (Chokroverty, 2017).

L'EEG è il più comune metodo non invasivo di registrazione dell'attività elettrica superficiale dello scalpo, che fornisce preziose informazioni sull'attività generalizzata della corteccia cerebrale (Bear et al., 2016). È una tecnica in grado di misurare i potenziali cerebrali esistenti tra coppie di elettrodi posizionati sul cuoio capelluto in corrispondenza di diverse aree della corteccia cerebrale (Müller-Putz, 2020).

Durante il primo congresso internazionale sull'EGG, svoltosi a Londra nel 1947, il Dr. Herber Jasper (1906-1999) sottolineò l'importanza di utilizzare un metodo standardizzato per il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo, per far fronte alla grande variabilità interpersonale esistente sia nella forma che nelle dimensioni del cranio (Klem et al., 1999). Egli, pertanto, elaborò il cosiddetto "Sistema Internazionale 10-20", in cui la posizione degli elettrodi si basa su misurazioni specifiche di punti di riferimento standard del cranio, tuttora uno dei metodi più riconosciuti a livello mondiale (Figura 2.6) (Müller-Putz, 2020).

Come suggerisce il nome stesso, gli elettrodi sono posizionati a distanza del 10% e 20% dell'intera lunghezza di linee ideali che partono da precisi punti di repere, rappresentati dal *nasion*, cioè l'avvallamento tra naso e fronte a livello degli occhi, e dall'*inion*, ovvero la protuberanza alla base del cranio sulla linea mediana della testa, per la linea mediana antero-posteriore e dai punti preauricolari, depressioni alla base dello zigomo, per la linea coronale latero-laterale (Klem et al., 1999).

La denominazione degli elettrodi è specifica:

- La prima lettera fa riferimento all'area corticale sottesa, pertanto F= frontale, C = centrale, P = parietale e O =occipitale, mentre gli elettrodi posizionati tra queste aree sono etichettati utilizzando due lettere, ad esempio FC= frontale-centrale;
- La prima lettera è seguita da un numero o da un altro carattere. I numeri dispari indicano che l'elettrodo è localizzato nell'emisfero sinistro mentre i numeri pari indicano che l'elettrodo si trova nell'emisfero destro. Gli elettrodi che si trovano lungo la linea mediana, ossia la linea immaginaria che unisce il nasion e l'inion, sono indicate con la lettera "z". I numeri aumentano man mano che ci si allontana dalla linea mediana (Müller-Putz, 2020).

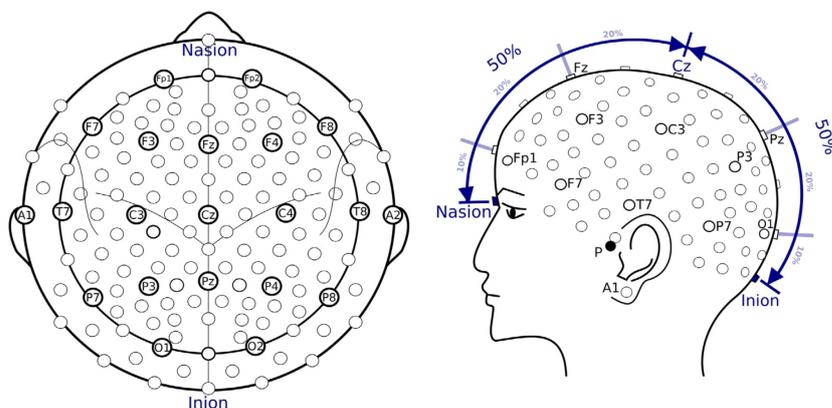


Figura 2.6 Sistema internazionale 10-20 per il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo (Müller-Putz, 2020).

Un amplificatore differenziale, poi, misura e amplifica la differenza tra gli elettropotenziali dei due siti in ingresso (Pandi-Perumal, 2016).

Ad ogni modo, se si vuole ottenere una migliore risoluzione spaziale è possibile aggiungere elettrodi, utilizzando sistemi 10-10 o 10-5 (Oostenveld e Praamstra, 2001).

Il manuale dell' *AASM* (2007), ha stabilito che gli elettrodi devono essere posizionati in F4, C4, O2 e M1 al fine di ottenere le derivazioni F4-M1, C4-M1 e O2-M1, mentre gli elettrodi di riserva nelle posizioni corrispondenti sul lato sinistro per fornire le derivazioni F3-M2, C4-M2 e O1-M2, nel caso in cui gli elettrodi non funzionassero correttamente durante lo studio (Figura 2.7).

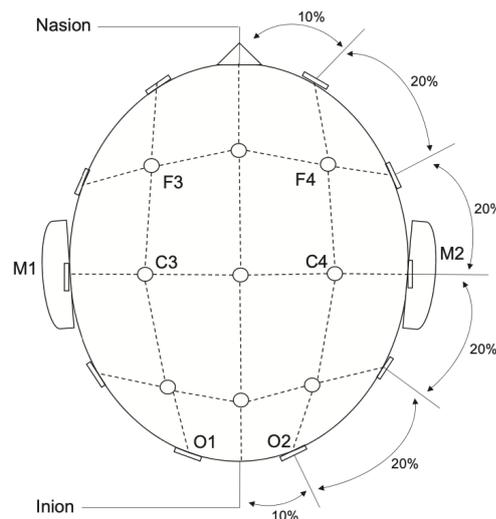


Figura 2.7 Illustrazione del posizionamento degli elettrodi con le derivazioni EEG raccomandate durante la PSG (Rundo & Downey, 2019).

Gli elettrodi di superficie per EEG possono essere fissati al cuoio capelluto con l'ausilio di adesivi, come il collodio, o di una apposita cuffia (Blinowska & Durka, 2006).

Gli elettrodi possono essere di diversi tipi: elettrodi a coppetta, realizzati in stagno e in argento rivestiti di cloruro d'argento (Ag/AgCl), elettrodi in Ag/AgCl biadesivi monouso o elettrodi ad anello in acciaio inossidabile. Prima di applicarli, è fondamentale sia pulire e sgrassare accuratamente la regione d'interesse, utilizzando una pasta abrasiva,

in modo tale da eliminare sebo e cellule morte, che riempire il loro interno con un gel elettroconduttore, per creare un contatto ottimale tra l'elettrodo e la cute, favorendo in tal modo la conduzione del segnale, e compensare gli effetti dovuti ad eventuali movimenti, mantenendo così un'adesione costante tra elettrodo e pelle.

Una volta applicati gli elettrodi, si controllano le loro impedenze, che devono risultare tipicamente inferiori a $5\text{ k}\Omega$ (Chokroverty, 2017).

Per quanto riguarda il posizionamento degli elettrodi, si possono utilizzare due derivazioni standard, sulla base dei requisiti sperimentali richiesti. Nella derivazione *monopolare* (o *unipolare*) un elettrodo viene posizionato su un sito attivo, mentre l'altro (elettrodo di riferimento) viene collocato in un sito elettricamente neutro, come la mastoide, la punta del naso, il lobo dell'orecchio, il mento. In questo caso, il potenziale di ogni elettrodo viene misurato rispetto all'elettrodo neutro o alla media di tutti gli elettrodi, pertanto consente di misurare il livello assoluto di attività elettrica sottostante il sito attivo. Nella derivazione *bipolare*, invece, entrambi gli elettrodi sono posizionati su siti attivi dell'area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza che emerge tra le attività dei due siti (Blinowska & Durka, 2006).

Gli elettrodi sulla cute sono collegati ad un amplificatore che raccoglie gli impulsi elettrici e li invia ad un registratore e a un'apparecchiatura in grado di tradurli in un grafico (Chokroverty, 2017).

Il segnale EEG è rappresentato da forme d'onda, classificate in base alla loro ampiezza e frequenza, e possono essere osservate in diverse fasi del sonno (Pandi-Perumal, 2016).

Le onde alfa (α) sono caratterizzate da attività a media frequenza (8-13 Hz) e con ampiezza in genere molto elevata, fino a diverse decine di mV. Indicano stati di veglia rilassata negli adulti sani, tuttavia sono presenti anche durante periodi di riposo in cui le persone hanno gli occhi chiusi, manifestando una maggiore ampiezza nelle aree occipitali. Le onde beta (β) sono di media-alta frequenza (13-30 Hz) e sono correlate a diversi stati mentali, come la concentrazione attiva, l'eccitazione, l'ansia, l'attenzione e la vigilanza. Le onde gamma (γ), sono caratterizzate da attività ad altissima frequenza e sono associate a meccanismi percettivi ed eccitatori. Le onde delta (δ) consistono in attività a bassissima frequenza (1-4 Hz), solitamente correlata al sonno profondo e incosciente negli esseri umani sani oppure a stati neurali patologici, come il coma o la

perdita di coscienza. Generalmente, diminuiscono con l'avanzare dell'età, suggerendo, dunque, che appartengono ad un meccanismo inibitorio. Infine, le onde theta (4-8 Hz) si verificano come attività a bassa frequenza e sono associate a specifici stati di sonno, sonnolenza e meditazione (Figura 2.8) (Müller-Putz, 2020).

Waves	Frequency	Derivation
Alpha	8–13 Hz	Occipital
Beta	More than 13 Hz	
Theta	4–7.99 Hz	
Delta	0–3.99 Hz	Frontal
Vertex		Central
Spindles	12–14 Hz	Central
K-Complex	Less than 2 Hz	Frontal
Sawtooth	2–6 Hz	Central

Figura 2.8. *Tabella riassuntiva delle onde EEG e delle derivazioni che le intercettano (Pandi-Perumal, 2016).*

L'elettrooculogramma (EOG) è un test elettrofisiologico della retina esterna e dell'epitelio pigmentato retinico (RPE), in cui vengono registrati i cambiamenti del potenziale elettrico attraverso l'RPE durante i periodi successivi di adattamento al buio e alla luce. La differenza di potenziale elettrico deriva dalla polarità opposta tra la parte anteriore, la cornea (polo positivo), e quella posteriore, la retina (polo negativo), chiamata potenziale stazionario dell'occhio, dell'ordine di 1 mV (Constable et al., 2017). Questa differenza di potenziale è registrabile attraverso elettrodi periorbitali superficiali. In particolare, due coppie di elettrodi vengono posizionate a livello del canto temporale e nasale di entrambi gli occhi, mentre l'elettrodo di terra è fissato al centro della fronte o sul lobo dell'orecchio (Creel, 2019). Anche in questo caso, è consigliato l'utilizzo di elettrodi di Ag/AgCl o elettrodi a coppetta d'oro e prima della loro applicazione la pelle deve essere preparata, utilizzando una pasta o un gel adatti per garantire un collegamento adatto e stabile, in quanto le impedenze devono sempre essere inferiori a 5 k Ω (Constable et al., 2017). Le derivazioni consigliate sono E1-M2, dove E1 è posizionato 1cm sotto il canto esterno sinistro, e E2-M2, dove E1 è localizzato 1 cm sopra il canto esterno destro (Iber et al., 2007).

È particolarmente utile per registrare i movimenti oculari rapidi del sonno REM e per valutare la presenza di movimenti oculari rotanti, associati all'inizio del sonno, oltre che per la diagnosi di malattie associate a disturbi del sonno come la narcolessia, la sindrome da apnea ostruttiva del sonno o il disturbo del comportamento durante il sonno durante la fase REM (Pandi-Perumal, 2016).

L'EMG del mento registra il tono muscolare dei muscoli mentalis e submentalis (Pandi-Perumal, 2016). Si tratta di un parametro utilizzato per differenziare il sonno REM dalla veglia o da altre fasi del sonno (Rundo & Downey, 2019). In generale, il tono muscolare diminuisce durante il sonno e raggiunge la massima riduzione durante il sonno REM (Pandi-Perumal, 2016). Per la registrazione EMG del mento, un elettrodo è posizionato 1 cm sopra il bordo inferiore della mandibola con due elettrodi posizionati 2 cm sotto il bordo della mandibola e 2 cm a sinistra e a destra della linea mediana per creare derivazioni EMG sottomentoniere (Rundo & Downey, 2019).

L'EMG del muscolo tibiale anteriore, invece, si rivela utile per diagnosticare i movimenti periodici degli arti durante il sonno. In questo caso, due elettrodi vengono applicati lungo il muscolo tibiale anteriore di ciascuna gamba, mantenendo una distanza di circa 2-4 cm l'uno dall'altro (Pandi-Perumal, 2016).

Di seguito, un esempio di registrazione PSG, comprendente i parametri EEG, EMG ed EOG durante gli stati di veglia e sonno REM e NREM (Figura 2.9).

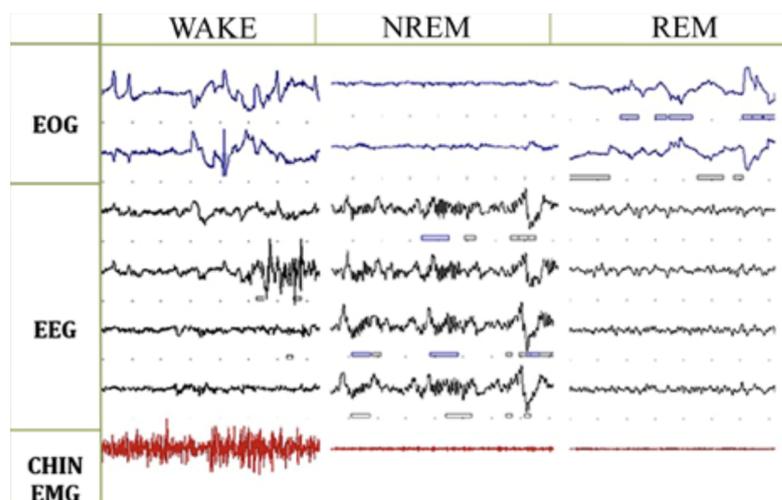


Figura 2.9 Esempio di registrazione PSG nelle fasi di veglia, REM e NREM (N2) (Pandi-Perumal, 2016).

L'ECG, infine, è un altro componente essenziale della PSG che consiste nella registrazione delle variazioni di potenziale elettrico nel sistema di conduzione del cuore, la quale si rivela necessaria sia per misurare l'evoluzione della frequenza cardiaca che per diagnosticare eventuali aritmie cardiache collegate ai disturbi del sonno (Pandi-Perumal, 2016).

2.3.2 Actigrafia

L'actigrafia, insieme alla PSG, è uno dei principali metodi diagnostici per lo studio del sonno notturno. È un esame molto semplice e non invasivo che prevede l'utilizzo di un actigrafo, un dispositivo computerizzato molto simile ad un orologio da polso. L'actigrafo è uno strumento che contiene un sistema analogico in grado di registrare i movimenti corporei per intervalli di tempo anche molto lunghi (settimana o mesi). Questi dati vengono archiviati in una memoria interna e poi scaricati su un computer tramite speciali interfacce grafiche (Martin & Hakim, 2011).

L'actigrafo è auspicabile specialmente come device integrativo alla compilazione di registri o diari del sonno durante eventuali indagini sui modelli di riposo-attività, al fine di supplire ai dati che potrebbero risultare obsoleti o mancanti (Chokroverty, 2017).

Mediante un confronto con la PSG, è possibile mettere in risalto i suoi vantaggi e svantaggi (Figura 2.10). L'actigrafia, innanzitutto, risulta meno accurata della PSG e non fornisce informazioni dettagliate circa le diverse fasi del sonno. Inoltre, è di poca utilità nel documentare il ritmo sonno-veglia in individui che presentano lunghi periodi di veglia senza alcun movimento, come accade nell'insonnia, o che presentano una motilità alterata, come nelle apnee notturne, presenta numerosi vantaggi (Sadeh & Acebo, 2002). Di contro, tra i vantaggi presentati dell'actigrafia vi è senz'altro quello di essere facilmente accessibile e poco costosa. Si rivela particolarmente conveniente per una raccolta dati durante periodi di tempo prolungati, in condizioni quotidiane e in casi in cui i pazienti hanno gravi demenze o, in generale, sono poco collaborativi, rendendo, dunque, impossibile uno studio PSG. Infine, proprio per le caratteristiche poc'anzi elencate, permette di monitorare l'andamento di un eventuale trattamento terapeutico (sia psicoterapico che farmacologico) (Chokroverty, 2017).

2.3.3 Questionari di autovalutazione

Tra gli strumenti più utilizzati per la valutazione preliminare del sonno ci sono i questionari. Si tratta di test diagnostici preliminari utilizzati nell'assistenza primaria che forniscono una misura generale della percezione della qualità del proprio sonno. Essendo basati su resoconti soggettivi possono essere influenzati da distorsioni e imprecisioni, tuttavia molti questionari sono stati convalidati in ampi studi statistici. Tra i vantaggi principali troviamo il fatto che non richiedono l'utilizzo di alcun dispositivo, sono rapidi e possono essere somministrati in qualsiasi momento (Ibáñez et al., 2018).

Il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) rappresenta uno dei questionari più utilizzati per misurare la qualità del sonno negli adulti. Precisamente, vengono analizzate sette aree principali: la qualità soggettiva del sonno, la durata del sonno, l'efficienza abituale del sonno, i disturbi del sonno, l'uso di sonniferi e la disfunzione diurna nell'ultimo mese (Buysse et al., 1989).

Importante è anche lo *Sleep Disorders Questionnaire* (SDQ), uno strumento di autovalutazione molto lungo, nel quale vengono indagati i disturbi del sonno e le abitudini del sonno, ed è stato progettato, appunto, per l'identificazione di persone ad alto rischio di soffrire disturbi del sonno (Douglass et al., 1994).

Diagnostic methods	Subjective	Objective	
		Actigraphy	Polysomnography
Applicability	+++	++	+
Costs	+	++	+++
Reliability	+	++	+++
Disturbed sleep?		-	+++
Circadian circle		+++	+
Sleep structure		-	+++
Sleep-disordered breathing		+	+++
REM sleep behavioral disorder		+	+++
Periodic limb movement syndrome		+	+++

Figura 2.10 Potenziali vantaggi e differenze tra misurazioni self-report, actigrafia e polisomnografia (Borges et al., 2019).

2.4 I disturbi del sonno-veglia

Si stima che tra il 50 e i 70 milioni di americani soffrono cronicamente di disturbi del sonno e della veglia, presentando importanti ricadute a livello sia di funzionamento quotidiano che di salute e longevità. Questi disturbi, infatti, hanno numerose conseguenze, tra cui l'aumento del rischio di ipertensione, diabete, obesità, depressione, infarto e ictus. Tali effetti cumulativi rappresentano una problematica di salute pubblica, spesso trascurata. Pertanto, risulta molto importante affrontarli e gestirli adeguatamente (Colten & Altevogt, 2006).

La Classificazione Diagnostica dei Disturbi del Sonno e dell'Arousal, pubblicata nel 1979, rappresenta la pietra miliare della categorizzazione dei disturbi del sonno, in quanto per la prima volta sono stati raggruppati tali disturbi in classi sintomatiche, gettando le fondamenta degli attuali sistemi di classificazione (Thorpy, 2012). Nel 1990, grazie alla collaborazione congiunta di prestigiose società internazionali del sonno dell'epoca, tra cui l'*American Sleep Disorders Association (ASDA)*, la *European Sleep Research Society*, la *Japanese Society of Sleep Research* e la *Società Latino-americana del Sonno*, venne elaborato l'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*, sviluppato principalmente per motivi diagnostici, epidemiologici e di ricerca (Thorpy, 2012). Negli anni successivi l'ICSD è stato sottoposto ad una serie di modifiche e revisioni. Nel 2005 è stato pubblicato ICSD-2, nel quale sono elencate 81 principali categorie diagnostiche dei disturbi del sonno, ognuna dettagliatamente descritta, con un testo diagnostico che includeva criteri diagnostici specifici (Thorpy, 2012). Tuttavia, nel 2014 è stata pubblicata la terza edizione, caratterizzata da una classificazione più snella in quanto costituita da sette categorie diagnostiche con circa 60 disturbi diversi. Queste categorie includono: insonnia, disordini del respiro correlati al sonno, disturbo centrale di ipersonnolenza, disordini del ritmo circadiano, parasonnie, disturbi del movimento associati al sonno e altri disturbi del sonno (Sateia, 2014).

Un altro manuale diagnostico di riferimento per i disturbi del sonno è rappresentato dalla quinta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* (APA, 2013). I disturbi sonno-veglia sono classificati in diverse categorie, che verranno analizzate di seguito.

2.4.1 Insonnia

Fino alla sua decima edizione, l'*International Statistical Classification of Disease* (ICD) ha mantenuto una distinzione, ormai considerata obsoleta, tra l'insonnia "organica" e quella "non organica", o psicogena (Sateia, 2014).

Nelle precedenti edizioni del *DSM-5* e dell'*ICSD-3*, l'insonnia, invece, veniva distinta in due categorie: primaria e secondaria. La forma secondaria si riferiva a quei casi in cui i sintomi dell'insonnia erano attribuibili ad una condizione primaria sottostante che ne giustificava la presenza (o comorbidità). Successivamente questo approccio venne messo in discussione e questa distinzione scomparve in favore di una categoria onnicomprensiva "Disturbo da Insonnia", utilizzabile anche in presenza di una comorbidità medica o psichiatrica (Sateia, 2014).

Secondo i nuovi criteri dell'*ICSD-3* e del *DSM-V*, la corretta diagnosi di insonnia cronica viene assegnata quando il soggetto riporta una predominante insoddisfazione soggettiva riguardo al proprio sonno (difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno, o risvegli precoci mattutini), per almeno tre volte a settimana e per un periodo di almeno tre mesi, associata alla presenza di almeno una compromissione del funzionamento diurno (diminuzione delle performance, disturbi dell'umore, fatica, o disturbi dell'attenzione) (Sateia, 2014).

Più un terzo degli adulti, in qualche momento della loro vita, sperimenta episodi di insonnia transitoria, con il potenziale rischio di sviluppare una condizione cronica e persistente (Pavlova & Latreille, 2019).

L'insonnia è il disturbo del sonno più diffuso, con una prevalenza particolarmente alta tra le donne (APA, 2013).

Per diagnosticare il disturbo d'insonnia è fondamentale che la persona manifesti insoddisfazione per la quantità o la qualità del sonno, con difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno. Inoltre, il disturbo deve causare disagio clinicamente significativo o compromettere il funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti della vita. I sintomi diurni possono includere affaticamento, sonnolenza e difficoltà cognitive (problemi di attenzione, concentrazione, memoria e di esecuzione di semplici abilità manuali) e disturbi dell'umore, come irritabilità, sintomi depressivi o ansiosi (Levenson et al., 2015). Può manifestarsi sia nel corso di un altro disturbo mentale o condizione medica, che in modo indipendente (Morin et al., 2015).

L'insonnia può manifestarsi in diverse forme, a seconda del momento del sonno durante il quale si verificano le difficoltà (APA, 2013):

- Insonnia iniziale, riguarda la difficoltà ad addormentarsi prima di stendersi a letto;
- Insonnia da mantenimento del sonno, è caratterizzata da risvegli frequenti o prolungati durante la notte, che interrompono il ciclo del sonno;
- Insonnia tardiva, si manifesta con precoci risvegli mattutini, seguiti da incapacità a riaddormentarsi.

Il tipo specifico di disturbo del sonno può variare nel tempo all'interno dello stesso individuo, ad esempio individui che in un certo periodo hanno difficoltà ad addormentarsi, successivamente potrebbero lamentare problemi a mantenere il sonno, e viceversa (APA, 2013).

I sintomi possono essere quantificati attraverso diverse metodologie, tra cui l'autovalutazione retrospettiva dell'individuo, l'uso di diari del sonno o tecniche come l'attigrafia o la PSG. Tuttavia, la diagnosi di disturbo di insonnia si basa principalmente sulla percezione soggettiva del sonno da parte dell'individuo stesso o sulla base delle informazioni ottenute dal caregiver. Questo approccio permette di comprendere meglio l'impatto del disturbo nella vita quotidiana e di personalizzare il trattamento in base alle esigenze specifiche del paziente (Morin et al., 2015).

2.4.2 Disturbo da ipersonnolenza

L'ipersonnolenza si manifesta con sintomi come eccessiva quantità del sonno, compromissione della veglia e inerzia del sonno, intesa come un periodo sia di prestazioni che di vigilanza ridotte dopo il risveglio da un episodio di sonno regolare o da un pisolino. Durante questo periodo che può durare alcuni minuti oppure ore, l'individuo appare sveglio, ma si verifica un declino della destrezza motoria, il comportamento può essere molto inappropriato e possono verificarsi deficit di memoria, disorientamento nel tempo e nello spazio e sensazione di stordimento (APA, 2013). La sonnolenza diurna, invece, si presenta come l'incapacità di rimanere vigili durante i momenti di veglia diurna, con conseguenti ricadute di sonno involontarie (Thorpy, 2012). Tali difficoltà non si manifestano a causa di una inadeguata qualità e tempistica del sonno o per ritmi circadiani disallineati (Thorpy, 2012). La diagnosi di ipersonnia viene effettuata quando gli episodi

si verificano per almeno tre volte alla settimana e per almeno tre mesi. È accompagnata da disagio significativo o compromissione delle capacità cognitive, sociali, lavorative o di altre importanti aree di funzionamento e non può essere meglio spiegata da un altro disturbo del sonno o agli effetti fisiologici di una sostanza (APA, 2013).

2.4.3 Narcolessia

La narcolessia è caratterizzata da ricorrenti sonnellini o episodi di sonno durante il giorno e per essere diagnosticata si deve verificare almeno tre volte a settimana per almeno 3 mesi (APA, 2013). La narcolessia generalmente produce cataplessia, la quale si manifesta con brevi episodi, dell'ordine di qualche secondo o minuto, di improvvisa perdita bilaterale del tono muscolare accelerata da emozioni, tipicamente riso e scherzo. I muscoli colpiti possono includere quelli del collo, della mascella, delle braccia, delle gambe o dell'intero corpo, con conseguente dondolio della testa, caduta della mascella o cadute complete. Durante questi momenti, gli individui sono svegli e consapevoli (APA, 2013). La narcolessia con cataplessia deriva quasi sempre dalla perdita di orexina, cellule ipotalamiche che secernono ipocretina, coinvolte nella regolazione del sonno e della veglia (Siegel, 2011).

2.4.4 Disturbi del sonno correlati alla respirazione

Nel DSM-5, la categoria dei disturbi del sonno correlati alla respirazione sono suddivisi in tre diversi disordini: apnea/ipopnea ostruttiva del sonno, apnea centrale del sonno e ipoventilazione correlata al sonno (APA, 2013).

L'apnea ostruttiva del sonno rappresenta il disturbo respiratorio più frequente ed è particolarmente diffuso nella popolazione adulta e anziana (Liguori et al., 2021). È caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno (APA, 2013). In particolare, la valutazione dell'apnea richiede almeno una diminuzione del 90% nell'ampiezza del flusso d'aria rispetto alla baseline pre-evento nel sensore termico oronasale durante la PSG per almeno 10 secondi negli adulti, mentre l'ipopnea si verifica con una riduzione del 30%, oltre ad una desaturazione dell'ossigeno del 3% o a un risveglio EEG (Thorpy, 2012). La diagnosi si basa sulla presenza di disturbi respiratori notturni, come russamento, sbuffi e pause respiratorie o sonnolenza diurna, affaticamento

o sonno non ristoratore nonostante le possibilità di addormentarsi. Tali sintomi non devono essere meglio spiegati da un altro disturbo mentale o da un'altra condizione medica. Inoltre, devono essere confermati mediante PSG almeno 5 episodi di apnea o ipopnea per ora di sonno. In alternativa, la diagnosi di apnea ostruttiva del sonno può essere compiuta in assenza dei sintomi sopra citati, solo se i dati polisonnografici evidenziano la presenza di 15 o più apnee e/o ipopnee per ora di sonno (APA, 2013). Questa condizione ha un impatto significativamente negativo sia sulla qualità di vita del paziente che della sua famiglia, in quanto, se non adeguatamente trattata, può incrementare il rischio di sviluppare ipertensione, diabete di tipo 2, malattie cardiovascolari, oltre a rappresentare un fattore di rischio per i deficit cognitivi. Tuttavia, è molto importante sottolineare che le conseguenze avverse possono essere parzialmente mitigate o addirittura invertite attraverso un trattamento accurato e coerente (Pavlova & Latreille, 2019).

Le apnee centrali, invece, sono associate ad assenza di sforzo respiratorio, derivante da una disfunzione dei centri respiratori localizzati nel cervello che non inviano correttamente i segnali ai muscoli che controllano la respirazione (Thorpy, 2012).

La diagnosi di ipoventilazione legata al sonno, infine, richiede che dalla PSG emergano degli episodi di respirazione ridotta associati a elevati livelli di CO² (APA, 2013).

2.4.5 Disturbi del ritmo del ciclo sonno-veglia

I disturbi del ritmo del ciclo sonno-veglia consistono in un modello persistente o ricorrente di interruzione del sonno, causato principalmente da un'alterazione del sistema circadiano o a un disallineamento tra il ritmo circadiano endogeno e il programma sonno-veglia richiesto dall'ambiente fisico o dal programma sociale o professionale di un individuo. Tale interruzione del sonno può condurre a sonnolenza eccessiva o insonnia, o entrambi, provocando disagio clinicamente significativo o compromissione nelle attività sociali, professionali e in altre aree importanti di funzionamento (APA, 2013). L'anamnesi del disturbo della fase di sonno-veglia ritardata si basa sul fatto che il sonno avviene sistematicamente più tardi (solitamente più di 2 ore dopo) rispetto all'orario desiderato di sonno e risveglio, con conseguenti sintomi di insonnia e sonnolenza eccessiva. Invece, nel disturbo della fase di sonno-veglia avanzata, il sonno avviene

sistematicamente diverse ore prima (solitamente più di 2 ore) rispetto all'orario desiderato di sonno e veglia, con sintomi di insonnia mattutina ed eccessiva sonnolenza diurna (Pavlova & Latreille, 2019). Il primo rappresenta circa il 10% dei pazienti con insonnia cronica ed è particolarmente diffuso tra gli adolescenti e i giovani adulti, mentre il secondo si verifica in circa l'1% degli adulti di mezza età e ancora più frequentemente nelle popolazioni più anziane (Pavlova & Latreille, 2019). Entrambi possono essere causati da un'alterazione della regolazione omeostatica del sonno, ma possono essere anche influenzati da una scelta dell'individuo di rimanere sveglio fino a tarda notte o di andare a letto prima, in risposta ad esigenze comportamentali, sociali o professionali (Thorpy, 2012).

Il tipo sonno-veglia irregolare è caratterizzato, invece, dalla mancanza di un ritmo circadiano sonno-veglia ben definito e si manifesta con sintomi di insonnia notturna ed eccessiva sonnolenza durante il giorno (APA, 2013). È un disturbo particolarmente diffuso (> 50%) negli individui ciechi (Pavlova & Latreille, 2019) e tra gli anziani istituzionalizzati, proprio per la mancanza di agenti di sincronizzazione, come la luce e le attività sociali (Thorpy, 2012).

La diagnosi di tipo sonno-veglia non di 24 ore deriva da una mancanza di sincronizzazione tra il ciclo luce-buio di 24 ore e il ritmo circadiano endogeno (Thorpy, 2012). Pertanto, gli individui tipicamente presentano periodi di insonnia, sonnolenza eccessiva, o entrambi, che si alternano a brevi periodi asintomatici (APA, 2013).

La diagnosi del tipo dei lavori a turni si basa principalmente sull'anamnesi dell'individuo che lavora al di fuori delle normali ore 8:00. alle 18:00, su base regolarmente programmata, senza straordinari (APA, 2013). In questo caso, le persone manifestano eccessiva sonnolenza sul lavoro e disturbi del sonno a casa, in maniera persistente (Thorpy, 2012). Similmente, anche gli individui che viaggiano frequentemente attraverso molti fusi orari possono sperimentare tali sintomi (Thorpy, 2012).

2.4.6 Parasonnie

Le parasonnie sono disturbi caratterizzati da eventi comportamentali, esperienziali o fisiologici anomali che si verificano in associazione con il sonno, con fasi specifiche del sonno o con transizioni sonno-veglia. I principali disturbi inclusi in questa

categoria sono i disturbi dell'arousal del sonno NREM, il disturbo comportamentale del sonno REM e la sindrome delle gambe senza riposo (APA, 2013).

Le parasonnie più comuni con movimenti oculari non rapidi comprendono il sonnambulismo, i risvegli confusionali e i terrori notturni (APA, 2013). I risvegli confusionali sono caratterizzati da confusione mentale o comportamento confusionale che si verifica durante o dopo il risveglio dal sonno (Ohayon et al., 2000). Si tratta di un disturbo molto comune nei bambini e si può verificare non solo durante il sonno notturno ma anche durante i sonnellini diurni (Thorpy, 2012). Il sonnambulismo, invece, consiste in una serie di comportamenti complessi che si verificano in seguito a risvegli improvvisi dal SWS, provocando un comportamento di deambulazione durante uno stato di coscienza alterata (Guilleminault et al., 2006). Infine, i terrori notturni, si verificano anche durante il SWS e sono associati a pianti o urla, accompagnati dall'attivazione del sistema nervoso autonomo e da manifestazioni comportamentali di intensa paura. Le persone possono essere difficili da risvegliare durante tali episodi e, una volta risvegliate, possono risultare confuse e non ricordare nulla (Thorpy, 2012).

Le parasonnie con movimenti oculari rapidi, in particolare il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), sono state studiate in modo più approfondito. Tipicamente il paziente con RBD manifesta movimenti, comportamenti, emozioni, percezioni e un anomalo funzionamento del sistema nervoso autonomo, legati al sonno (Thorpy, 2012). Tali manifestazioni possono comprendere azioni come dare calci, pugni, percosse, sedersi e saltare dal letto, oltre a parlare, piangere, ridere e cantare (Bombois et al., 2010). Tali comportamenti derivano proprio dalla perdita della normale atonia muscolare osservata durante questa fase del sonno (APA, 2013). Si tratta di un disturbo che può essere idiopatico o secondario ad alcune malattie neurologiche, in particolare quelle che coinvolgono il tronco cerebrale, come l'atrofia multisistemica, la Malattia di Parkinson e demenza a Corpi di Lewy (Bombois et al., 2010). Per l'identificazione dell'RBD è essenziale condurre un'intervista dettagliata con i familiari, poiché i pazienti potrebbero non essere consapevoli dei loro disturbi del sonno (Bombois et al., 2010), la quale deve poi essere confermata da una PSG (APA, 2013).

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS), invece, si manifesta con una sensazione di disagio che induce il bisogno di muovere gli arti. Questo disturbo si manifesta o peggiora durante i periodi di riposo, con una marcata prevalenza serale,

associata a parestesia, ed è parzialmente alleviata dall'attività fisica (Manconi et al., 2021). Una delle caratteristiche principali della RLS è proprio il suo peggioramento la sera e la notte, causando difficoltà ad addormentarsi, poiché i pazienti spesso si alzano e camminano avanti e indietro per la stanza per alleviare il disagio. A sua volta, la scarsità di sonno porta spesso ad affaticamento e sonnolenza diurna (APA, 2013). La causa può essere idiopatica o secondaria a vari disturbi neurologici, come la sclerosi multipla e la Malattia di Parkinson, a carenza di ferro o gravidanza (APA, 2013).

2.4.7 Disturbo del sonno indotto da sostanze o farmaci

Il disturbo del sonno indotto da sostanze o farmaci è un disturbo del sonno sufficientemente grave da meritare attenzione clinica indipendente ed è associato agli effetti farmacologici di una sostanza, a seconda della quale prevale un disturbo del sonno più dell'altro. Tuttavia, l'insonnia e la sonnolenza diurna sono più comuni. È facilmente distinguibile da un classico disturbo d'insonnia prendendo in considerazione l'esordio e il decorso (APA, 2013).

CAPITOLO III

I DISTURBI DEL SONNO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Come già anticipato, negli ultimi quindici anni, l'aumento dell'aspettativa di vita e il conseguente invecchiamento della popolazione mondiale hanno portato ad un drammatico incremento dei tassi di prevalenza della demenza tra le persone di età superiore ai 65 anni (De Beni & Borella, 2015).

Una problematica frequente sia nel normale invecchiamento che nelle diverse forme di demenza è rappresentata dai significativi disturbi del sonno (Vitiello & Borson, 2001).

Studi trasversali condotti su campioni clinici e comunitari hanno rilevato che fino al 45% dei pazienti con Malattia di Alzheimer presentano disturbi del sonno (McCurry et al., 1999; McCurry et al., 2000).

Tali disturbi sono in grado di influenzare in modo considerevole lo stato comportamentale, funzionale e cognitivo delle persone affette, oltre a contribuire al cosiddetto "*caregiver burden*" (Tractenberg et al., 2005), termine con il quale si definisce il grado in cui la salute fisica e psichica, la vita sociale e lo status socioeconomico del caregiver entrano in uno stato di sofferenza a causa dell'attività di cura (De Beni & Borella, 2015). Non sorprende, pertanto, che lo stress fisico e psicologico del caregiver sia correlato a una precoce istituzionalizzazione del paziente (Vitiello & Borson, 2001).

Pollak e colleghi (1990) hanno esaminato come i problemi del sonno in una popolazione anziana comunitaria possano predire la mortalità e il ricovero nelle case di riposo. Lo studio, che ha coinvolto 1855 anziani, ha rilevato come negli uomini l'insonnia fosse il più forte predittore sia di mortalità che di ricovero nelle case di riposo, superando altri fattori come l'età, i problemi nelle attività quotidiane e la salute percepita, mentre nelle donne l'insonnia era solo un predittore marginale e non prediceva alcun ricovero (Pollak et al., 1990).

Nel caso dei pazienti con Alzheimer l'assistenza notturna risulta particolarmente gravosa per coniugi, familiari e assistenti a causa dell'imprevedibilità del comportamento del paziente e alla necessità di una vigilanza costante per evitare che esca di casa (Bliwise, 2004). Pertanto, una gestione ottimale dei disturbi del sonno dovrebbe essere considerata una priorità terapeutica (Bliwise, 2004).

3.1 Cambiamenti del sonno nel normale invecchiamento

Numerosi studi hanno analizzato e confrontato le caratteristiche del sonno in persone appartenenti a diverse fasce di età, evidenziando significative variazioni sia nella macrostruttura, come la durata e le fasi del sonno, che nella microstruttura, come le oscillazioni durante il sonno, che si sviluppano via via con il progredire dell'età (Mander et al., 2017).

Gli anziani spesso lamentano un peggioramento della qualità del sonno, che include un aumento della latenza del sonno, inteso come il tempo che intercorre tra il momento in cui una persona si sdraia a letto con l'intenzione di dormire e il momento in cui effettivamente si addormenta, difficoltà nel mantenimento del sonno, frequenti risvegli notturni e risvegli mattutini precoci (Peter-Derex et al, 2015).

In generale, infatti, il sonno nell'età avanzata diviene più frammentato e leggero (Petit et al, 2004) e caratterizzato da un aumento del numero di risvegli (Ju et al., 2014).

La prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione anziana varia dal 9.1% al 69% (Shi et al., 2018).

Studi polisonnografici hanno evidenziato delle effettive alterazioni nella quantità nelle diverse fasi del sonno. In particolare, si verifica una diminuzione del sonno ad onde lente, a fronte di un aumento delle fasi più leggere del sonno (Cooke & Ancoli-Israel, 2011). Nei soggetti anziani, infatti, si osservano più frequentemente transizioni da SWS a N2 e da N2 a N1, contrariamente a ciò che succede nei giovani, il cui passaggio tipico è da REM a N1 (Romanella et al., 2021). Sono stati osservati, inoltre, cambiamenti microstrutturali, quali una diminuzione dei complessi K e dei fusi del sonno (Bliwise, 1993). Negli anziani sono stati descritti anche disturbi del ritmo sonno-veglia, i quali solitamente si sviluppano in seguito ad una mancanza di sincronia tra il SCN e i fattori esogeni dell'ambiente esterno (Peter-Derex et al, 2015). Molteplici fattori incidono sulla desincronizzazione del ritmo circadiano, tra cui il deterioramento del SCN stesso che comporta dei ritmi più deboli e/o interrotti oppure cambiamenti neuro-ormonali, quali la diminuzione graduale della secrezione notturna di melatonina, oltre alla possibilità che agli anziani arrivino dei segnali esogeni troppo deboli affinché si possano adattare al ritmo sonno-veglia in maniera efficiente (Cooke & Ancoli-Israel, 2011). Ad esempio, alcuni studi hanno dimostrato che il livello e la quantità di sole a cui sono esposti gli

anziani, rispetto ai giovani adulti, sono inferiori, specialmente per i pazienti istituzionalizzati con demenza (Shochat et al, 2000).

I cambiamenti nel ritmo circadiano sono in grado di influenzare direttamente i tempi del sonno: molti anziani sperimentano un'anticipazione della fase del ciclo sonno-veglia, che li porta ad essere già assonnati durante le prime ore della sera (Cooke & Ancoli-Israel, 2011). Gli anziani sono anche più sensibili all'ambiente circostante, infatti le soglie di risveglio a causa di stimoli uditivi diminuiscono significativamente con l'età e quando il sonno viene interrotto, spontaneamente o per cause esterne, la transizione dal sonno alla veglia completa avviene molto più rapidamente di quello che avviene nei giovani adulti, ritardando così una possibile ripresa del sonno (Romanella et al., 2021).

Le tipologie di disturbi del sonno che comunemente colpiscono gli anziani sono l'insonnia, i disturbi respiratori nel sonno (SDB), l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS), i disturbi del movimento correlati al sonno (SRMD), i disturbi del ritmo circadiano del sonno (CRSD) e problemi del sonno aspecifici. Tuttavia, insonnia e SDB sono le problematiche più frequenti (Shi et al., 2018).

Tali problematiche incidono in vari modi sulla salute e sul benessere, aumentando il rischio di sviluppare malattie fisiche e mentali (Van Someren et al., 2015).

3.2 Disturbi del sonno associati alla Malattia di Alzheimer

L'identificazione dei disturbi del sonno nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer richiede ugualmente degli strumenti in grado di rilevare e quantificare i cambiamenti che si verificano (Peter-Derex et al, 2015). Come ampiamente discusso del secondo capitolo, la PSG è considerata il gold standard per la registrazione del sonno, tuttavia in questo contesto potrebbe risultare di difficile applicazione. In generale, si tratta di una procedura che richiede una certa collaborazione da parte della persona. Inoltre, i pazienti con Malattia di Alzheimer, specialmente negli stadi avanzati, non sono in grado di tollerare tali metodiche (Ancoli-Israel et al., 1997).

Anche la diagnosi basata su dei questionari di autovalutazione è considerata inappropriata a causa del deterioramento cognitivo che ne influenza l'affidabilità (Peter-Derex et al., 2015). La ricerca che ha confrontato i risultati dei questionari sul sonno, come il PSQI, l'SDQ e l'*Athens Insomnia Scale*, con i dati ottenuti mediante actigrafia in 55 pazienti con Alzheimer e 26 controlli, ha rivelato un valore limitato di tali questionari nelle fasi iniziali e moderate (Most et al, 2012).

Pertanto, sebbene la maggioranza degli studi volti ad indagare le caratteristiche del sonno nei pazienti affetti da Alzheimer si basano sull'analisi dei dati ottenuti dalla PSG, l'actigrafia appare come lo strumento più adatto per valutare tale casistica, essendo meno invasiva ma altrettanto affidabile (Ancoli-Israel et al., 1997).

3.2.1 Alterazioni della struttura del sonno

I disturbi del sonno nei pazienti con Malattia di Alzheimer sono qualitativamente simili a quelli riscontrati negli anziani con invecchiamento normale ma risultano più gravi. Tuttavia, il sonno REM presenta alterazioni specifiche in questi pazienti (Peter-Derex et al, 2015). A volte tali difficoltà sono talmente evidenti e debilitanti che dovrebbero essere classificati come disturbi primari del sonno comorbidi, come l'insonnia cronica (Urrestarazu & Iriarte, 2016).

Un articolo di Vitiello et al. (1990) ha analizzato le alterazioni del sonno nei pazienti con Malattia di Alzheimer in fase lieve. Lo studio ha confrontato 45 soggetti di controllo con 44 pazienti affetti da Alzheimer, rilevando che questi ultimi presentavano una significativa frammentazione del sonno. In particolare, è stato osservato un aumento del tempo di veglia e del numero di risvegli notturni rispetto ai soggetti di controllo, oltre

ad una marcata riduzione del sonno ad onde lente. Gli autori, dunque, hanno ipotizzato che i disturbi del sonno osservati nei pazienti con demenza sono un'esacerbazione dei cambiamenti del sonno che si verificano anche durante il normale processo di invecchiamento (Vitiello & Borson, 2001).

I dati polisonnografici mostrano una prolungata latenza del sonno (Bliwise, 1993), un aumento del tempo di veglia dopo l'inizio del sonno (Peter-Derex et al., 2015) e un aumento della durata e della frequenza dei risvegli notturni (Vitiello & Borson, 2001). Ne consegue una diminuzione dell'efficienza del sonno, intesa come il rapporto tra il tempo effettivamente trascorso dormendo e il tempo totale passato a letto (Bliwise, 2004).

Dal punto di vista clinico, questo disturbo si manifesta con episodi di agitazione notturna e/o EDS (Peter-Derex et al., 2015). Rispetto ai soggetti di controllo di pari età, mostrano una percentuale inferiore di SWS, a fronte di una maggiore percentuale di tempo trascorso negli stadi di sonno leggero, N1 e N2 (Petit et al., 2004).

La distinzione tra le fasi del sonno NREM e l'identificazione delle onde caratteristiche del SWS possono risultare complesse. Questo è dovuto alla presenza di un'attività diffusa e di bassa ampiezza delle onde lente (0,5-2 Hz) che si osserva negli EEG sia del sonno che della veglia di questi pazienti. Tale attività delta, nota come attività delta ritmica intermittente frontale, ha portato alcuni ricercatori a descrivere il sonno NREM nei pazienti con Alzheimer come "indeterminato" (Figura 3.1) (Bliwise, 2004).

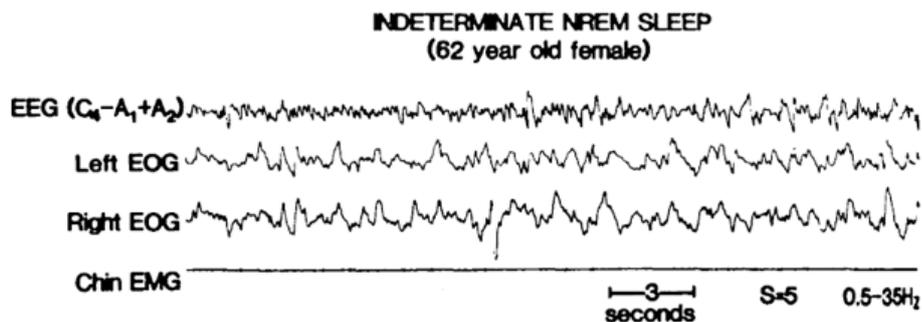


Figura 3.1 Esempio di sonno NREM indeterminato in una paziente con Alzheimer. Nell'ultima metà del tracciato EEG, si osserva un'attività delta di bassa ampiezza che non raggiunge i 75 μ V richiesti per il sonno a onde lente. Inoltre, si nota un'abbondante attività EEG lenta visibile su due canali EOG, attribuibile ai posizionamenti frontali degli elettrodi (Bliwise, 1993).

Inoltre, la demenza di Alzheimer è associata ad una riduzione delle caratteristiche tipiche di N2, come i fusi del sonno e i complessi K, che presentano un'ampiezza e una frequenza significativamente inferiori (Petit et al., 2004).

Poiché il talamo viene riconosciuto responsabile della generazione dei fusi del sonno, la sua atrofizzazione, frequentemente osservata nella Malattia di Alzheimer, potrebbe spiegarne la diminuzione complessiva (De Gennaro & Ferrara, 2003).

Il gruppo di ricerca di Schabus e colleghi (2007), utilizzando EEG e fMRI in contemporanea, ha identificato due tipi di fusi del sonno: lenti (11-13 Hz) e rapidi (13-15 Hz). Entrambi coinvolgono il talamo, le aree paralimbiche (corteccia cingolata anteriore e insulare) e i giri temporali superiori, tuttavia differiscono nelle regioni corticali attivate: i fusi lenti sono associati ad un aumento dell'attività nel giro frontale superiore, mentre i fusi rapidi coinvolgono una serie di regioni coinvolte nell'elaborazione sensomotoria, come la corteccia frontale mesiale e l'ippocampo, tutte soggette a degenerazione nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer. È interessante notare come nei pazienti con Alzheimer la diminuzione dei fusi del sonno veloce durante il sonno post-apprendimento sia correlata a prestazioni più scarse in prove di richiamo immediato e che la capacità di recuperare ricordi autobiografici recenti sia positivamente associata alla quantità di SWS (Schabus et al., 2007).

Anche il sonno REM è significativamente ridotto nei pazienti con Alzheimer, mentre nell'invecchiamento normale pare essere relativamente preservato. Sebbene la durata media degli episodi di sonno REM risulti diminuita, il numero totale di episodi di sonno REM e la latenza del sonno REM, ossia il tempo che intercorre tra l'inizio del sonno e il primo episodio di sonno REM, rimangono invariati (Peter-Derex et al., 2015). Inoltre, non sono state osservate differenze nell'atonia muscolare e nell'attività EMG fasica del sonno REM rispetto ai controlli di pari età (Montplaisir et al., 1995).

Probabilmente queste variabili vengono risparmiate nell'Alzheimer lieve in quanto sono sotto il controllo di neuroni colinergici mesopontini, strutture che vengono risparmiate nelle fasi iniziali (Petit et al., 2004). La riduzione del sonno REM potrebbe però essere attribuito alla degenerazione del nucleo basale di Meynert, che normalmente influenza il nucleo reticolare del talamo, responsabile della generazione del sonno NREM. La degenerazione del nucleo basale di Meynert potrebbe indebolire la sua azione

inibitoria sul nucleo reticolare, portando così ad una diminuzione degli episodi di sonno REM (Buzsaki et al., 1988).

Lo studio condotto da Montplaisir et al. (1995) ha esaminato i pattern del sonno notturno di 10 pazienti con Malattia di Alzheimer e 10 soggetti di controllo di pari età. Gli autori hanno condotto le registrazioni EEG durante due notti consecutive in un laboratorio del sonno, utilizzando solo i dati della seconda notte di analisi. Tra i risultati ottenuti è emerso come gli episodi di sonno REM dei pazienti con Alzheimer siano più brevi e caratterizzati da un rallentamento dell'attività EEG in tutte e quattro le bande di frequenza classiche (aumento delle frequenze delta e theta e diminuzione delle frequenze alfa e beta), a dimostrazione del fatto che il sonno REM non sia solo quantitativamente ridotto ma anche qualitativamente alterato. Un'altra importante osservazione emersa da questo studio è il rallentamento dell'EEG anche durante i periodi di veglia (Montplaisir et al., 1995), prevalentemente nel polo frontale (Petit et al., 2004). L'EEG dei pazienti con demenza durante la veglia mostra generalmente una significativa attività lenta e diffusa che include frequenze delta (0-3 Hz) e theta (3-7 Hz), più marcata nelle regioni temporo-parietali e frontali (Petit et al., 2004). Un rallentamento focale si verifica meno frequentemente, a meno che non ci sia un ictus o una lesione in una specifica area del cervello. Questo rallentamento dell'attività EEG può rendere molto difficile la discriminazione tra sonno e veglia (Bliwise, 1993). Nonostante ciò, il rallentamento EEG è maggiore durante il sonno REM rispetto a quello della veglia, probabilmente per il fatto che il proencefalo basale colinergico, che degenera molto precocemente nell'Alzheimer, è maggiormente coinvolto nell'attivazione EEG durante il sonno REM. Questa osservazione rende l'EEG del sonno REM un potenziale marcatore biologico della Malattia di Alzheimer (Petit et al., 2004).

3.2.2 Alterazioni del ciclo sonno-veglia

I disturbi del ritmo circadiano e le alterazioni dei ritmi sonno-veglia sono particolarmente diffusi tra gli anziani e risultano ancora più frequenti nei pazienti con diagnosi di Alzheimer (Peter-Derex et al, 2015). Questi ultimi manifestano una evidente frammentazione del ritmo del sonno-veglia, caratterizzata da periodi di veglia notturna e frequenti riposini diurni (Zhang et al., 2022). Si stima che, nelle fasi avanzate della malattia, i pazienti con Alzheimer trascorrono circa il 40% del tempo a letto svegli e una

significativa parte del giorno dormendo (McCurry et al., 2000). Nei pazienti con demenza grave, si osserva una maggiore intrusione del sonno durante il giorno (14%), rispetto ai pazienti con demenza moderata (5%) e lieve (2%) (Bonanni et al., 2005). Nei casi estremi, si può addirittura verificare una completa inversione della notte con il giorno (McCurry et al., 2000).

La valutazione della sonnolenza diurna diviene rilevante nei pazienti con demenza a causa della sua probabile relazione con il deterioramento cognitivo (Bonanni et al., 2005). È stato dimostrato che anche nei soggetti anziani sani un'eccessiva sonnolenza diurna rappresenta un fattore di rischio indipendente di deterioramento cognitivo, che comporta deficit di attenzione, difficoltà di orientamento temporale e interpersonale e di memoria prospettica (Ohayon & Vecchierini, 2002).

Lo studio condotto da Bonanni e collaboratori (2005) supporta l'ipotesi secondo cui la sonnolenza diurna sia più elevata nei pazienti con Alzheimer rispetto agli anziani sani e che il grado di sonnolenza sia proporzionale alla gravità della malattia. Tuttavia, la tendenza ad addormentarsi durante il giorno non sembra essere completamente spiegata dai cambiamenti del sonno notturno. In tale studio, nonostante il maggior numero dei risvegli notturni nei pazienti malati, l'efficienza del sonno era paragonabile a quella dei controlli e, insieme ai cambiamenti nelle singole fasi del sonno, non erano in grado di spiegare la sonnolenza diurna (Bonanni et al., 2005).

In un esperimento condotto su 6 uomini sani, soggetti a riduzioni del sonno, è stato dimostrato che la propensione al sonno era meglio predetta dalla durata totale del sonno piuttosto che dalla quantità di SWS, indicando, perciò, che la quantità complessiva di sonno fosse più importante per prevenire la sonnolenza diurna rispetto alla quantità di sonno profondo (Devoto et al., 1999). Per quanto riguarda il sonno REM, invece, è stato osservato che una privazione di questo stadio, antagonizza l'effetto della perdita di sonno sulla sonnolenza diurna, aumentando di conseguenza lo stato di allerta (Nykamp et al., 1999). Dunque, sulla base di queste osservazioni pare che la maggiore propensione dei soggetti con demenza di Alzheimer, rispetto ai controlli anziani, ad addormentarsi durante il giorno potrebbe essere correlata ad una compromissione dei sistemi neurofisiologici coinvolti nel mantenimento della veglia (Bonanni et al., 2005). In particolare, l'indebolimento del sistema colinergico nei pazienti con Malattia di Alzheimer pare essere responsabile in una certa misura della maggiore propensione al sonno diurno,

dovuta al fatto che la proiezione colinergica del proencefalo basale alla corteccia insieme alla proiezione colinergica del tronco encefalico al talamo sono coinvolte nella promozione e nel mantenimento del risveglio (Bonanni et al., 2005). Inoltre, le proiezioni colinergiche del proencefalo basale e del tronco encefalico al SCN sembrano giocare un ruolo importante nella regolazione del sistema circadiano (Liu & Gillette, 1996).

Le alterazioni del ciclo sonno-veglia contribuiscono all'insorgenza della cosiddetta sindrome del tramonto, o sundowning, un fenomeno clinico caratterizzato dalla comparsa o dalla esacerbazione dei sintomi neuropsichiatrici esclusivamente nel tardo pomeriggio, alla sera o durante la notte (Peter-Derex et al, 2015). Secondo i dati del 2006 dell'*Alzheimer Association*, tra il 2,4% e il 25% dei pazienti con diagnosi di Malattia di Alzheimer soffrivano di sindrome del tramonto (Khachiyants et al, 2011). Si tratta di un termine descrittivo e non di una diagnosi psichiatrica ufficialmente riconosciuta nel DSM (Khachiyants et al, 2011). La sindrome del tramonto si manifesta con una vasta gamma di sintomi, tra cui confusione, disorientamento, ansia, agitazione, vagabondaggio e urla. Altre caratteristiche cliniche includono sbalzi d'umore, atteggiamenti eccessivamente esigenti, sospettosità e allucinazioni sia visive che uditive (Khachiyants et al, 2011). Tali sintomi possono risultare estremamente difficili da gestire per i caregiver. Infatti, uno studio ha dimostrato che l'agitazione associata alla sindrome del tramonto sia una delle cause più comuni che portano all'istituzionalizzazione dei pazienti anziani affetti da demenza (Khachiyants et al, 2011).

In realtà, in questi pazienti, i disturbi dei ritmi circadiani non coinvolgono solo il ciclo sonno-veglia ma anche la temperatura corporea interna, l'attività motoria e varie secrezioni ormonali (Volicer et al., 2001).

Una delle cause dell'alterazione dei ritmi circadiani è la degenerazione del SCN, dovuta alla formazione di placche senili (Khachiyants et al, 2011). Stopa e collaboratori (1999) hanno fornito prove significative riguardo il deterioramento del SCN durante le autopsie dei pazienti affetti dalla demenza di Alzheimer. In particolare, è stata osservata una marcata perdita di neuroni responsabili della produzione di AVP e NT, accompagnata dalla presenza di grovigli neurofibrillari. Tuttavia, nonostante il SCN fosse danneggiato nei pazienti con Alzheimer, i danni apparivano meno gravi rispetto ad altre aree cerebrali colpite dalla malattia (Stopa et al., 1999).

Una evidenza della connessione tra la patologia di Alzheimer e i disturbi del ritmo circadiano è stata fornita da Huitron-Resendiz e colleghi (2002), attraverso studi condotti con modelli di topi transgenici affetti da Malattia di Alzheimer. In particolare, i topi giovani con proteina precursore A β derivata dalle piastrine (PDAPP), hanno mostrato una riduzione del sonno REM durante il periodo di luce e un aumento dell'attività motoria durante il periodo di buio. Al contrario, i topi anziani con PDAPP hanno manifestato una riduzione del tempo trascorso in stato di veglia e un aumento del sonno ad onde lente durante il periodo di luce, e un aumento del tempo trascorso in stato di veglia e una riduzione del sonno REM nel periodo di buio.

Un'altra componente importante della regolazione del ritmo circadiano è la melatonina, la cui concentrazione giornaliera risulta alterata nei soggetti più anziani e ancora di più nei pazienti con Alzheimer (Khachiyants et al, 2011). Nello studio condotto da Liu e colleghi (1999) è stato dimostrato che i livelli di melatonina nel CSF post-mortem nei soggetti anziani (>80 anni) erano circa la metà rispetto a individui di età compresa tra 41 e 80 anni, mentre nelle persone con demenza di Alzheimer, i livelli di melatonina erano circa un quinto rispetto ai soggetti di controllo della stessa età. Inoltre, è stato rilevato che pazienti con genotipo ApoE-e4/4 presentavano dei livelli di melatonina significativamente più bassi rispetto a quelli con il genotipo ApoE-e3/4 (Liu et al., 1999).

Anche gli *zeitgeber* esterni, come la luce e le attività diurne, sono fondamentali per mantenere la ritmicità circadiana negli esseri umani, grazie all'interazione con l'orologio centrale. Durante la patologia di Alzheimer, un ridotto input al SCN dovuto al declino cognitivo e alle disfunzioni neurosensoriali, in particolare quelle visive, come cataratta e retinopatie, può contribuire significativamente all'interruzione del ciclo sonno-veglia (Peter-Derex et al, 2015).

Tutti i cambiamenti del sonno descritti precedentemente tendono a peggiorare con l'avanzare della gravità della patologia (Figura 3.2) (Petit et al., 2004). Infatti, Yasevage e collaboratori (1998), nel corso di un *follow-up* a 1,5 anni e attraverso misurazioni actigrafiche longitudinali, hanno rilevato un significativo peggioramento dei parametri del sonno notturno, sebbene non sia stato riscontrato alcun cambiamento notevole nei parametri del ritmo circadiano di riposo-attività.

Variable	Healthy elderly	Mild cognitive impairment	Alzheimer's dementia
Total sleep time	↓	↓↓ or ↑	↓↓↓ or ↑↑
Sleep efficiency	↓	↓↓	↓↓↓
Sleep latency	↑	↑↑	↑↑
REM sleep latency	↑	↑	↑
Waking after the sleep onset	↑	↑	↑↑↑
Phase advance	+	++	+++ or delay
Excessive daytime sleepiness	+	++	+++
N1 & N2 sleep stages	↑	↑	↑↑↑
Slow-wave sleep	↓	↓	↓↓↓
REM sleep	↓	↓	↓
REM cycles (number)	↓	↓	↓
REM cycles (duration)	↓	↓	↓
Fast waves in REM	↓	↓	↓↓

Figura 3.2 *Comparazione delle caratteristiche del sonno tra anziani sani, anziani con MCI e anziani con demenza di Alzheimer (Borges et al., 2019).*

3.3. Disturbi primari del sonno nella Malattia di Alzheimer

In generale, i disturbi del sonno sono particolarmente frequenti nelle patologie neurodegenerative e i più comuni includono l'insonnia, l'ipersonnia, l'eccessiva attività motoria notturna, i disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia, le aritmie respiratorie e le parasonnie, in particolare l'RBD (Zhang et al., 2016). Uno studio multicentrico italiano in cui sono stati esaminati 431 pazienti con MCI o demenza, è stato rilevato che il 60% soffriva di uno o più disturbi del sonno e i disturbi più comuni erano per l'appunto l'apnea ostruttiva del sonno (60%), la sonnolenza diurna eccessiva (50,1%), l'insonnia (49,9%), il disturbo comportamentale del sonno REM (22,6%) e la sindrome delle gambe senza riposo (6,1%). Ad ogni modo, i disturbi del sonno variano a seconda del tipo di demenza (Guarnieri et al., 2012).

Prove derivanti da studi su animali e umani hanno suggerito la presenza di una relazione indipendente tra Malattia di Alzheimer e OSA (Andrade et al., 2018). In uno studio condotto su pazienti di una casa di cura, è emerso che i soggetti con demenza grave presentavano un'OSA significativamente più severa rispetto a quelli con demenza lieve o moderata, o senza demenza. Viceversa, è stato dimostrato che i pazienti con OSA più grave avevano una probabilità significativamente maggiore di soffrire di demenza grave (Bombois et al., 2010). Una meta-analisi, ha rilevato più specificatamente che i pazienti con Malattia di Alzheimer hanno un rischio 5 volte maggiore di presentare un'OSA rispetto ai controlli di pari età. Viceversa, circa il 50% dei pazienti con la patologia di Alzheimer manifestano OSA dopo la diagnosi iniziale (Andrade et al., 2018).

I disturbi respiratori, dunque, sono in parte responsabili dell'interruzione del sonno notturno, della sonnolenza diurna e dell'agitazione di questi pazienti, oltre ad avere un'influenza negativa sulle loro capacità cognitive e prestazioni diurne (Dauvilliers, 2007).

In generale, i disturbi primari del sonno e la Malattia di Alzheimer condividono diversi fattori di rischio, tra cui alcune condizioni cardiovascolari, come l'ipertensione, la cardiopatia ischemica e l'ictus, oltre al genotipo ApoE. In particolare, è stato notato che il genotipo ApoE $\epsilon 4$ non sia solo un'importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'Alzheimer sporadico, ma anche specificatamente per l'OSA (Kadotani, 2001).

L' RBD, invece, è prevalentemente associato alle sinucleinopatie, come la Malattia di Parkinson e la demenza a Corpi di Lewy, tuttavia sembra essere più diffusa di

quanto si pensava anche nei pazienti con Alzheimer. Uno studio in particolare ha rilevato che l'aumento dei sogni vividi e violenti in questa patologia avviene più frequentemente nei pazienti che manifestano allucinazioni diurne (Sinforiani et al., 2007).

3.4 Patogenesi dei disturbi del sonno nella Malattia di Alzheimer

Il deterioramento dei percorsi neuronali responsabili dell'inizio e del mantenimento del sonno è probabilmente la causa principale dell'accelerazione dei cambiamenti del sonno legati all'età nei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer (Vitiello & Borson, 2001).

Come già discusso nel secondo capitolo, il SCN è il principale pacemaker circadiano del cervello dei mammiferi ed è responsabile della generazione e della regolazione dei ritmi biologici (Wu & Swaab, 2005). Nei pazienti con Alzheimer è stato osservato un calo sia del volume complessivo del SCN che del numero totale di cellule SCN (Van Erum et al., 2018). La diminuzione dei neuroni che esprimono AVP, VIP e NT, insieme a un aumento degli astrociti, indicano un funzionamento ridotto del SCN. Poiché tutti questi neuropeptidi sono cruciali per il mantenimento del ritmo circadiano, una loro perdita sarebbe responsabile di una desincronizzazione del normale comportamento circadiano (Stopa et al., 1999). Le cellule gliali, in particolare gli astrociti, giocano un ruolo cruciale nel rispondere a questa perdita neuronale. Studi come quello di Stopa e colleghi (1999) hanno dimostrato, infatti, che in risposta a danni neuronali, il rapporto tra astrociti e neuroni nel SCN aumenta.

Inoltre, la Malattia di Alzheimer è associata ad una disfunzione di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali, come il sistema colinergico, noradrenergico, serotoninergico e dopaminergico, associati rispettivamente alla degenerazione dei nuclei basali del proencefalo, del LC, dei nuclei del rafe e della substantia nigra, oltre che alle regioni corticali che generano l'attività ad onde lente dell'EEG (Vitiello & Borson, 2001). Soprattutto il sistema colinergico risulta essere coinvolto in una serie di comportamenti, come l'apprendimento, la memoria e il ciclo sonno-veglia, che vengono interrotti a causa della patologia (Petit et al., 2004).

I pazienti con Alzheimer presentano anche dei disturbi nella secrezione di neurotrasmettitori implicati nel sistema sonno-veglia, quali la melatonina e l'ipocretina, secreta dai neuroni orexinergici localizzati nell'ipotalamo posteriore e implicata nel mantenimento dello stato di veglia (Urrestarazu & Iriarte, 2016). La disregolazione del sistema orexinergico sembrerebbe essere coinvolto sin dalle prime fasi dell'Alzheimer e pare influenzare specialmente il sonno REM, provocando insonnia, aumento della latenza del sonno e frequenti risvegli notturni (Liguori et al., 2016). L'aumento dei livelli di

orexina nel CSF, in realtà, non è solo correlato ad un peggioramento del sonno, ma anche a un declino cognitivo (Liguori et al., 2014). Peraltro, è stato osservato che i livelli di orexina nel CSF sono positivamente correlati con i livelli della proteina tau, suggerendo che una disfunzione del sistema orexinergico potrebbe essere un indicatore di degenerazione con decorso più grave e rapido (Zhang et al., 2022).

In aggiunta, diversi studi hanno rilevato una significativa diminuzione dei livelli di melatonina notturni, a fronte di un aumento dei livelli di melatonina diurni, suggerendo, pertanto, il coinvolgimento del sistema circadiano-pineale nel processo neurodegenerativo (Wu & Swaab, 2005). Difatti è stato riscontrato che i pazienti con genotipo ApoE ϵ 4/4 presentavano livelli di melatonina significativamente inferiori rispetto a quelli che esprimevano il genotipo ApoE ϵ 3/4 (Liu et al., 1999).

È interessante notare che i livelli di melatonina nel CSF diminuiscono con la progressione della neuropatologia dell'Alzheimer, come determinato dagli stadi di Braak. I livelli di melatonina risultano già ridotti nei soggetti in fase preclinica cognitivamente intatti ma che mostrano solo i primi segni della neuropatologia: è stata riscontrata una ridotta produzione notturna di melatonina e una scomparsa delle variazioni giorno/notte del contenuto di melatonina già dai primi stadi preclinici dell'Alzheimer (stadi di Braak I-II) (Zhou et al., 2003). Quindi esiste una significativa correlazione tra il contenuto di melatonina pineale e i livelli di melatonina nel CSF, suggerendo così che i ridotti livelli potrebbero rappresentare un possibile marcatore sin dalle precoci fasi della malattia (Wu et al., 2003).

Uno studio condotto da Lim e collaboratori (2014) esaminando la presenza di una possibile relazione tra il sonno e il numero di neuroni nel VLPO negli anziani, sia con che senza Malattia di Alzheimer, hanno scoperto che il numero di neuroni galaninergici, è associato o meno alla frammentazione del sonno. In particolare, è stato osservato che le persone con Alzheimer presentavano un numero inferiore di neuroni galaninergici nel VLPO, a causa della presenza di grovigli neurofibrillari, suggerendo il fatto che anche questo aspetto può contribuire alla frammentazione del sonno, proprio per una difficoltà nel mantenere un sonno prolungato (Lim et al., 2014).

Infine, sempre più ricerche, indicano che l'infiammazione svolge un ruolo cruciale nella patogenesi della Malattia di Alzheimer, tanto quanto le placche e i grovigli stessi (Heneka et al., 2015). Irwin e colleghi (2016) hanno analizzato 72 studi con oltre

50.000 partecipanti al fine di esaminare il legame tra disturbi del sonno, durata del sonno e presenza di marker di infiammazione sistemica, quali i livelli di proteina C-reattiva (CRP), interleuchina (IL-6) e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) nel sangue. Dai risultati è emerso che i disturbi del sonno e una durata maggiore del sonno sono associati a livelli elevati di CRP e IL-6, mentre una breve durata del sonno è associata a livelli più alti di CRP, ma non di IL-6. In conclusione, è possibile affermare che i disturbi del sonno e una durata del sonno eccessivamente lunga sono collegati a un aumento dei marker dell'infiammazione sistemica, mentre una durata del sonno breve non mostra il medesimo effetto (Irwin et al., 2016). Questa infiammazione può favorire l'accumulo di A β , diventando così un fattore di rischio biologico per il lieve deterioramento cognitivo che precede l'insorgenza della Malattia di Alzheimer (Zhang et al., 2022).

3.5 Disturbi del sonno e Malattia di Alzheimer, una relazione bidirezionale

Numerosi studi hanno indagato le potenziali correlazioni tra i disturbi del sonno e la Malattia di Alzheimer, rivelando la complessità dei meccanismi sottostanti (Borges et al., 2019). Come già discusso, da un lato la formazione delle placche amiloidi è in grado di interrompere il normale ciclo sonno-veglia (Ju et al., 2014), mentre dall'altra i disturbi del sonno possono essere un'importante indicazione diagnostica che anticipa lo sviluppo di disturbi patologici della Malattia di Alzheimer (Lim et al., 2014; Spira et al., 2014).

In merito a quest'ultima osservazione, molteplici ricerche hanno dimostrato che i disturbi del sonno possono contribuire al declino cognitivo e aumentare il rischio di sviluppare la demenza di Alzheimer (Zhang et al., 2022). Dalla revisione sistematica e meta-analisi condotta su 27 studi osservazionali da Bubu e colleghi (2017), è emerso che le persone con disturbi del sonno presentano un rischio significativamente più elevato di incorrere in declino cognitivo o Malattia di Alzheimer. Nello specifico, il rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer e declino cognitivo è rispettivamente 1,55 e 1,65 volte maggiore rispetto alle persone che non manifestano alcuna problematica del sonno. Inoltre, è stato rilevato che circa il 15% dei casi di demenza di Alzheimer nella popolazione, può essere attribuito ai disturbi del sonno (Bubu et al., 2017). Similmente, anche Shi e collaboratori (2018) hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi su studi longitudinali al fine di valutare l'influenza dei vari tipi di disturbi del sonno, quali l'insonnia e i SDB, sull'incidenza della demenza. I risultati hanno mostrato che le persone con disturbi del sonno hanno un rischio maggiore di sviluppare qualsiasi tipo di demenza rispetto a chi non ne soffre. In particolare, l'insonnia è stata associata ad un aumento del rischio di Alzheimer, mentre i disturbi respiratori del sonno sono stati collegati a un rischio maggiore di sviluppare tutte le diverse forme di demenza (Shi et al., 2018).

L'ipotesi secondo cui i disturbi del sonno possano predire lo sviluppo della patologia di Alzheimer è supportata anche dal fatto che simili alterazioni del sonno sono state rilevate mediante PSG anche in individui con MCI, una fase prodromica della Malattia di Alzheimer (Zhang et al., 2022). A sostegno di questa ipotesi, una revisione condotta su 10 studi ha evidenziato che i pazienti con MCI mostravano significative alterazioni dell'architettura del sonno rispetto agli anziani sani. Tra i principali cambiamenti riscontrati vi sono il tempo totale di sonno, l'efficienza del sonno, la latenza del sonno, una maggiore frequenza e durata dei risvegli durante la notte e alterazioni delle

fasi del sonno, come una riduzione del sonno REM e del sonno profondo NREM (D'Rozario et al., 2020).

Considerevoli prove, sia su modelli animali che su esseri umani, hanno supportato l'idea secondo cui un'alterazione della qualità del sonno ha un notevole impatto sulla deposizione di A β (Musiek et al., 2015). Ad esempio, una ricerca condotta da Kang e colleghi (2009), nella quale è stata utilizzata la microdialisi cerebrale in vivo, metodo che ha permesso di campionare l'ISF dell'ippocampo, su dei topi selvatici e topi transgenici che esprimono una forma mutata dall'APP (Tg2576), ha rivelato che i livelli di A β seguono una variazione diurna. Precisamente, nei topi transgenici i livelli di A β erano aumentati significativamente durante il periodo di buio rispetto al periodo di luce.

Allo stesso modo, esperimenti condotti su esseri umani che hanno utilizzato cateteri lombari per raccogliere il CSF in modo continuo hanno mostrato oscillazioni diurne nei livelli di A β nel CSF simili a quelle osservate nel ISF dei topi. Tuttavia, la fase era ritardata di circa 6 ore, probabilmente a causa del tempo di transito di A β dall'ISF al compartimento lombare del CSF (Huang, 2012).

I meccanismi che regolano le oscillazioni diurne dell'A β sono fondamentali, tuttavia sono ancora oggetto di ricerca (Musiek et al., 2015). È stato ipotizzato che le oscillazioni delle A β siano sincronizzate con quelle dell'attività neuronale. Questo suggerisce che un aumento dell'attività neuronale durante la veglia sia correlato ad un aumento diurno delle A β , mentre il sonno ad onde lente, caratterizzato da iperpolarizzazione e ridotta attività neuronale, sia associato ad una diminuzione della produzione di A β (Cirrito et al., 2005).

Inoltre, come anticipato, una delle funzioni del sonno consisterebbe proprio nel rimuovere i prodotti di scarto, per cui l'aumento dei livelli di A β potrebbe essere dovuto ad una ridotta eliminazione di queste ultime da parte del sistema glinfatico (Jessen et al., 2015). Uno degli studi che hanno confermato tale ipotesi è stato quello di Ju e colleghi (2017), i quali hanno studiato 17 adulti sani, di età compresa tra i 35 e i 65 anni, senza problemi né cognitivi e né di sonno, attraverso il metodo actigrafico. Metà dei partecipanti è stata casualmente assegnata ad un gruppo con interruzioni del SWS, per mezzo di segnali acustici. Successivamente, i partecipanti sono stati sottoposti ad una puntura lombare al fine di misurare i livelli di A β e proteina tau nel CSF. Gli autori hanno osservato un aumento del 10% di A β dopo le interruzioni del sonno. I partecipanti hanno

anche riferito di sentirsi costantemente stanchi dopo tali interruzioni, pur ricordando poco di essere stati svegliati.

Si potrebbe innescare, dunque, un ciclo di feedback positivo, per cui una scarsità di sonno da un lato contribuisce alla deposizione di amiloide mentre la formazione di placche amiloidi potrebbe interrompere il sonno, agendo negativamente sulle regioni cerebrali responsabili della regolazione del sonno (Figura 3.3) (Ju et al., 2014).

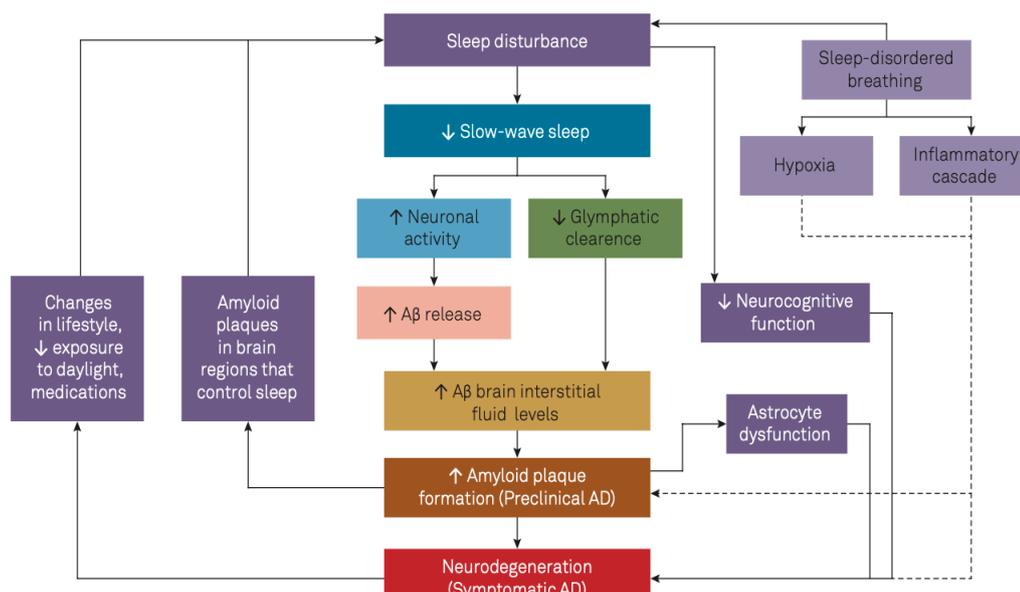


Figura 3.3 Riassunto grafico dei meccanismi di interazione tra i disturbi del sonno e la patogenesi nella Malattia di Alzheimer. I disturbi del sonno, riducendo il SWS, conducono ad un aumento dell'attività neuronale e a una ridotta eliminazione delle amiloidi. Questo provoca un aumento dei livelli di A β nell'ISF, aumentando il rischio di formazione di placche A β e disfunzione degli astrociti, che possono portare alla demenza di Alzheimer (Borges et al., 2019).

3.6 Conseguenze dei disturbi del sonno nei pazienti con Malattia di Alzheimer

I disturbi del sonno non solo peggiorano la qualità di vita dei pazienti, ma possono anche aggravare i sintomi cognitivi e comportamentali della Malattia di Alzheimer.

Diversi meccanismi possono spiegare le associazioni osservate tra la scarsità di sonno, il declino delle funzioni cognitive e la patologia di Alzheimer (Spira et al., 2014). Alcuni studi, come quello di Cross e colleghi (2013), hanno rivelato come la perdita di sonno conduce a danni neurali che mediano il declino cognitivo. In questa ricerca è stata utilizzata la spettroscopia a risonanza magnetica protonica (MRS), una tecnica di neuroimaging che misura i metaboliti cerebrali per esaminare le associazioni trasversali tra il PSQI, l'N-acetil aspartato, un indice di salute neuronale, e il mioinositolo, una misura di danno neuronale nell'ippocampo e nel talamo di anziani sani. I risultati hanno evidenziato che una scarsa qualità del sonno e una minore efficienza erano in grado di provocare un aumento del mioinositolo nell'ippocampo, suggerendo che la perdita di sonno possa influenzare negativamente questa struttura, centrale per la memoria (Cross et al., 2013).

Le alterazioni che avvengono nelle diverse fasi del sonno dei pazienti malati di Alzheimer potrebbero essere collegate ad un diverso tipo di compromissione mnemonica (Urrestarazu & Iriarte, 2016). Ad esempio, dato il ruolo del sonno nel consolidamento della memoria, e più precisamente dei fusi del sonno, le alterazioni che avvengono in alcune regioni cerebrali, quali il talamo e l'ippocampo, possono rappresentare un fattore aggravante nelle prestazioni di richiamo immediato (Rauchs et al., 2008). Un ridotto quantitativo di SWS, invece, può essere associato ad una diminuzione della capacità di recuperare ricordi autobiografici recenti (Rauchs et al., 2008). Infine, il livello elevato di ACh durante il sonno REM pare essere essenziale per il consolidamento della memoria procedurale, dunque un'alterazione di questa fase, potrebbe contribuire a deficit di memoria procedurale nei pazienti con Alzheimer (Hornung et al., 2007).

I SDB stessi possono provocare oltre a ipossiemia, ovvero una riduzione del quantitativo di ossigeno all'interno delle arterie inferiore alla norma, anche frammentazione del sonno, entrambi riconducibili a declino cognitivo e deposizione di A β (Spira et al., 2014). Ad esempio, in una ricerca condotta da Djonlagic e collaboratori (2014) è stato esaminato come l'OSA non trattata sia in grado di influenzare la memoria dipendente dal sonno, specialmente con l'avanzare dell'età. I pazienti con OSA, infatti,

mostravano un consolidamento nei compiti di sequenze motorie significativamente inferiori, rispetto ai controlli.

La mancanza di sonno nelle persone con Alzheimer non solo riduce le prestazioni cognitive, ma può anche causare maggiore irritabilità durante il giorno, riduzione della motivazione, oltre ad aumentare il rischio di gravi malattie e di mortalità (Cipriani et al, 2015).

3.7 Trattamento dei disturbi del sonno in pazienti con Alzheimer

La gestione dei disturbi del sonno nei pazienti con Malattia di Alzheimer consiste in trattamenti sia farmacologici che non farmacologici, che mirano a migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei caregiver, in modo tale da rinviare una possibile istituzionalizzazione del malato (Peter-Derex et al, 2015).

3.7.1 Trattamenti farmacologici

Le osservazioni circa le alterazioni nella produzione di melatonina e la riduzione dei recettori di quest'ultima nel SCN hanno permesso di ipotizzare che la somministrazione di melatonina esogena potrebbe risultare utile per il trattamento sia dell'insonnia che della sonnolenza diurna (Peter-Derex et al, 2015). Tuttavia, le prove sull'efficacia della melatonina per migliorare il sonno nei pazienti con Alzheimer sono limitate e contrastanti. Ad esempio, la metanalisi condotta da Zhang e colleghi (2016) su 9 studi clinici randomizzati ha riscontrato che il trattamento con melatonina esogena ha avuto degli effetti positivi sulla qualità del sonno valutata tramite il PSQI, ma senza avere alcun riscontro sui dati oggettivi. Sono state avanzate diverse ipotesi circa tale mancanza di efficacia terapeutica. Una spiegazione riguarda il fatto che la melatonina ha un effetto limitato sul ciclo sonno-veglia e che i pazienti con gravi alterazioni dei normali schemi del sonno e dei ritmi diurni potrebbero non trarre alcun beneficio dalla sua assunzione. Un'altra possibilità è che l'eziologia dei disturbi del sonno nell'Alzheimer sia estremamente complessa, tanto da coinvolgere una grande varietà di meccanismi molecolari. Questi processi potrebbero interagire tra loro in modo tale da rendere difficile l'identificazione di un singolo fattore causale o di un trattamento efficace (Zhang et al., 2016).

Contrariamente, Wade e collaboratori (2014) hanno dimostrato che un trattamento aggiuntivo con melatonina a rilascio prolungato (PRM) nei pazienti con Alzheimer ha consentito un miglioramento significativo sia nella funzionalità cognitiva, valutata tramite le IADL e i punteggi al MMSE, che nell'efficienza del sonno misurata tramite PSQI.

Grazie alla sua comprovata efficacia antiossidante, la melatonina è stata proposta anche come farmaco neuroprotettivo, in quanto numerosi studi hanno suggerito il suo

ruolo nel prevenire il danno ossidativo nei vari disturbi neurodegenerativi (Pandi-Perumal et al., 2013).

Tra i vari farmaci che possono essere prescritti, ci sono gli ipnotici, che comprendono un vasto gruppo costituito sia dalle benzodiazepine, come ad esempio il Triazolam, l'Estazolam, il Lorazepam, il Temazepam, il Flurazepam, il Quazepam, che dalle non benzodiazepine, quali lo Zaleplon, lo Zolpidem e l'Eszopiclone (Romanella et al., 2021). Gli ipnotici benzodiazepinici diminuiscono la latenza del sonno, prolungando, dunque, il tempo totale di sonno e migliorandone l'efficienza. Tuttavia, gli ipnotici a lunga durata possono causare sonnolenza diurna, mentre gli ipnotici a durata più breve sono associati a insonnia da rimbalzo, caratterizzata da un peggioramento temporaneo dei sintomi rispetto all'inizio del trattamento a causa della brusca interruzione dei farmaci (Dauvilliers, 2007). Gli ipnotici non benzodiazepinici, invece, hanno un'efficacia molto simile agli ipnotici benzodiazepinici, ma causano minori effetti collaterali, in quanto provocano meno disorientamento, perdita di memoria e rischio di ricadute (Salami et al., 2011).

Alcuni antidepressivi triciclici sono sedativi, per cui vengono utilizzati anche per il trattamento dell'insonnia. Tuttavia, il loro utilizzo dovrebbe essere riservato ai casi in cui i disturbi del sonno si presentano in comorbilità con la depressione nei pazienti con demenza (Dauvilliers, 2007). Sono in grado di diminuire la latenza del sonno, ma hanno effetti collaterali indesiderati, tra cui sonnolenza e vertigini (Peter-Derex et al, 2015). Come prima scelta dovrebbe essere utilizzato l'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), sebbene anche il Trazodone e la Mirtazapina sembrano essere efficaci nel trattamento dell'insonnia (Romanella et al., 2021).

Gli inibitori della colinesterasi ad azione centrale come la tacrina, il donepezil, la rivastigmina e la galantamina sono stati i primi trattamenti farmacologici approvati come terapia dei pazienti con Malattia di Alzheimer e tra questi il donepezil è più frequentemente utilizzato (Jackson et al., 2004). Molteplici ricerche hanno evidenziato che i farmaci colinergici sono in grado di influenzare il sonno REM (Dos Santos Moraes et al., 2006). Infatti, nello studio condotto da Dos Santos Moraes e colleghi (2006), sono stati analizzati gli effetti del donepezil sul sonno REM in pazienti con Malattia di Alzheimer attraverso un disegno randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, su 35 pazienti con Alzheimer da lieve a moderato. Dai risultati è emerso che il trattamento

con donepezil ha ridotto le frequenze lente dell'EEG del sonno REM, suggerendo dunque un'azione sui neuroni colinergici legati al sonno REM nei pazienti con Alzheimer.

Gli antipsicotici, invece, sono generalmente utilizzati per gestire le manifestazioni comportamentali e neuropsichiatriche dell'Alzheimer e, in alcuni casi, per trattare l'insonnia quando tutte le altre misure hanno fallito (Peter-Derex et al, 2015). Tuttavia, gli antipsicotici di atipici, come la clozapina e il risperidone, sono associati ad un aumento del rischio di cadute provocate dalla sedazione e ipotensione, mentre gli antipsicotici classici, come l'aloiperidolo, sono correlati a importanti sintomi extrapiramidali (McCurry et al., 2000).

Infine, molto spesso, i farmaci antistaminici vengono utilizzati impropriamente come aiuti per il sonno, ma presentano diversi effetti collaterali, tra cui sedazione, deterioramento cognitivo, aumento della sonnolenza diurna e risposte anticolinergiche (Peter-Derex et al, 2015).

3.7.2 Trattamenti non farmacologici

I trattamenti non farmacologici includono le strategie cognitivo-comportamentali o psicoeducative e le terapie fisiologiche/circadiane (McCurry et al., 2000).

3.7.2.1 Igiene del sonno e CBT-I

L'igiene del sonno consiste in una serie di interventi volti a modificare le abitudini quotidiane per migliorare la qualità del sonno. Include un programma sonno-veglia regolare, come svegliarsi alla stessa ora ogni giorno ed evitare sonnellini diurni, ridurre la tensione prima di dormire e il tempo necessario per addormentarsi (Gooneratne & Vitiello, 2014).

McCurry e collaboratori (2005) hanno valutato l'efficacia di un programma educativo complesso sul sonno (NITE-AD), creato appunto con l'obiettivo di migliorare il sonno nei pazienti con Alzheimer che vivono in casa con i loro caregiver. Nella prima sessione, i caregiver sono stati guidati nello sviluppo di un programma di igiene del sonno personalizzato per il paziente e invitati a non discostarsi troppo dal diario del sonno che avevano costruito. Nella seconda sessione, i pazienti sono stati istruiti a camminare per almeno 30 minuti ogni giorno. Nell'ultima sessione, infine, è stato introdotto un

programma di esposizione alla luce diurna con l'uso di una lampada. Dai risultati è emersa una significativa riduzione dei risvegli notturni, del tempo totale di veglia notturna e anche dei sintomi depressivi. Tali effetti sono stati mantenuti dopo un follow-up a 6 mesi, con ulteriori miglioramenti significativi della durata dei risvegli notturni.

Tuttavia, nella realtà non è pensabile che un paziente possa adottare tutte le pratiche di igiene del sonno contemporaneamente: un metodo efficace potrebbe essere quello di dare priorità alle pratiche più rilevanti in base alla storia del sonno del paziente e introdurre i cambiamenti gradualmente. Ad ogni modo, l'igiene del sonno come monoterapia è una pratica poco efficace (Gooneratne & Vitiello, 2014).

La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia (CBT-I), invece, è un trattamento efficace che mira a modificare comportamenti e convinzioni che perpetuano l'insonnia. Consiste in sei-dieci sedute supervisionate da un terapeuta qualificato e include tecniche di rilassamento e suggerimenti per ridurre l'eccitazione prima di andare a letto, come evitare di guardare la TV o usare smartphone a letto (Figura 3.4) (Gooneratne & Vitiello, 2014). Studi su pazienti anziani sani, con MCI e con Alzheimer in fase iniziale hanno dimostrato che la CBT-I migliora significativamente l'efficacia del sonno, prolunga il tempo totale di sonno e riduce il tempo necessario per addormentarsi. Inoltre, i benefici della CBT-I durano almeno sei mesi dopo la fine del trattamento, a differenza della farmacologia. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per chiarire se la CBT-I possa anche modificare le oscillazioni fisiologiche del sonno, come migliorare il SWS o regolare la produzione delle A β (Montgomery, 2004).

Recommended habits:

- Develop a sleep ritual
- Sufficient bright light exposure
- Sufficient daytime activities
- Make sure the bedroom is restful and comfortable (not too warm, too noisy or too bright)
- Go to bed only if you feel sleepy
- Sleep only in your bedroom
- If you cannot sleep, leave the bedroom and return only when sleepy

Habits to be avoided:

- Frequent daytime napping (limit a nap to 30 minutes per day)
- Spending too much time in bed
- Heavy exercise in the 2 hours before bedtime
- Sleep fragmentation substances: caffeine, nicotine and alcohol
- Watch television or work in bed
- Late heavy dinner

Figura 3.4 *Suggerimenti forniti dalla terapia cognitivo comportamentale per l'insonnia (CBT-I) (Bombois et al., 2010).*

3.7.2.2 Esercizio fisico

Anche l'esercizio fisico, affiancato da una dieta equilibrata, è fondamentale per mantenere una buona igiene del sonno. Sebbene la capacità dei pazienti con demenza di seguire un programma strutturato possa variare notevolmente, gli studi hanno dimostrato che sono in grado di partecipare ad esercizi supervisionati e a bassa intensità (Vitiello & Borson, 2001).

Uno studio condotto da Alessi e colleghi (1999) ha esaminato se un intervento che combina l'aumento dell'attività fisica diurna con un miglioramento dell'ambiente notturno fosse in grado di migliorare il sonno e ridurre l'agitazione nei residenti delle case di riposo. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: uno ha seguito sia un programma di attività fisica che un miglioramento dell'ambiente notturno, mentre l'altro ha ricevuto solo il programma notturno. I risultati hanno mostrato che il primo gruppo ha mostrato un aumento significativo del sonno notturno e una riduzione dell'agitazione, rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, i soggetti del gruppo di intervento hanno trascorso meno tempo a letto durante il giorno.

Anche lo svolgimento di attività fisiche e sociali quotidiane all'interno delle case di cura sono in grado di migliorare il sonno nei pazienti con Alzheimer. Una ricerca che ha coinvolto 14 anziani residenti in strutture di assistenza continua e 9 anziani di controllo, ha dimostrato che coloro che hanno partecipato ad un programma strutturato di attività sociali e fisiche, hanno manifestato un aumento del sonno ad onde lente, oltre ad un miglioramento delle prestazioni mnemoniche dopo l'intervento (Naylor et al., 2000).

3.7.2.3 Bright light therapy

Specialmente negli ambienti istituzionali, i livelli di luminosità tendono ad essere molto bassi, il che può impedire ai pazienti ricoverati di ricevere una quantità sufficiente di luce intensa. Sulla base di questa osservazione, numerose ricerche hanno dimostrato che la terapia con luce intensa (*Bright light therapy*, BLT), è in grado di migliorare i

disturbi del ciclo sonno-veglia in alcuni pazienti affetti da Alzheimer (Romanella et al., 2021). La BLT consiste nell'esporre i pazienti ad una luce intensa utilizzando una lampada a spettro completo per un minimo di mezz'ora al giorno, di solito al mattino (Ancoli-Israel et al., 2002).

L'efficacia della BLT sui disturbi del ritmo circadiano è stata testata in molti studi. Ad esempio, nella ricerca condotta da Satlin e collaboratori (1992), l'esposizione a impulsi di luce ha migliorato sia i disturbi comportamentali, mostrando una riduzione dell'agitazione nei pazienti con sindrome del tramonto, che il pattern sonno-veglia.

Nel complesso, i risultati di questi studi hanno sottolineato un miglioramento della funzione del sonno che si traduce in una significativa riduzione della frammentazione del sonno notturno e in un aumento del tempo totale di sonno. Inoltre, riduce leggermente la sonnolenza diurna e, in misura minore, aumenta la vigilanza durante il giorno. Questo intervento non ha effetti avversi gravi e può essere considerato il trattamento di prima linea per i disturbi del sonno nei pazienti con Alzheimer (Romanella et al., 2021).

Un ulteriore studio ha evidenziato come l'efficacia della BLT possa essere anche amplificata se usata in combinazione con la somministrazione di melatonina. Infatti, è stato osservato che la sola terapia con luce intensa non ha apportato alcun cambiamento alle variabili del sonno notturno, tuttavia è stato riscontrato un miglioramento significativo del ritmo sonno-veglia e un aumento del tempo di veglia diurna e i livelli di attività, se usata insieme alla melatonina (Dowling et al., 2008).

3.7.2.4 Stimolazione uditiva

La stimolazione uditiva è una tecnica promettente per migliorare la qualità e la quantità del sonno. È stato dimostrato che il rumore rosa, la cui potenza diminuisce all'aumentare della frequenza, creando così un suono più profondo e bilanciato, se utilizzato in sincronia con le onde lente (<1 Hz) dello stadio N3, consente un incremento dello SWS e dei fusi del sonno, con conseguente miglioramento anche della memoria dichiarativa (Ngo et al., 2013).

Lo studio condotto da Papalambros e colleghi (2017) ha esaminato se la stimolazione acustica durante il sonno fosse in grado di migliorare la memoria negli anziani. Effettivamente, sincronizzando impulsi di rumore rosa con le onde lente del sonno, attraverso un algoritmo reale, è stato dimostrato un aumento delle onde lente e dei

fusi del sonno, con conseguente miglioramento della memoria dichiarativa, rispetto al gruppo di controllo sottoposto ad una stimolazione fittizia.

3.7.2.5 Stimolazione cerebrale non invasiva

Le tecniche di stimolazione non invasiva, come la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la stimolazione transcranica a corrente alternata (tACS) e la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), sono in grado di migliorare la qualità del sonno, e, a loro volta, il funzionamento cognitivo promuovendo la plasticità dipendente dal sonno attraverso la neuromodulazione (Romanella et al., 2021).

La tACS fornisce una corrente alternata che si sposta tra tensioni positive e negative, provocando variazioni nei potenziali transmembrana nei neuroni. Questo processo può sincronizzare o desincronizzare le oscillazioni neuronali in base alla frequenza della stimolazione. La tDCS, invece, utilizza una corrente continua a bassa intensità attraverso due elettrodi, uno anodico (positivo) e uno catodico (negativo). La corrente anodica tende a polarizzare i neuroni, aumentando l'eccitabilità neuronale, mentre la corrente catodica tende a iperpolarizzare i neuroni, riducendo l'eccitabilità (Reed & Cohen Kadosh, 2018). In adulti sani, la somministrazione di stimolazione transcranica a corrente continua oscillatoria (otDCS) a una frequenza di 0,73 Hz in corrispondenza della corteccia prefrontale durante lo stadio N3, conduce ad un immediato aumento del SWS, dell'oscillazione lente corticali endogene e dell'attività dei fusi lenti nella corteccia frontale, con conseguente miglioramento della ritenzione delle memorie dichiarative (Marshall et al., 2006).

L'otDCS a bassa frequenza che imita l'attività ad onde lente è stato testato su adulti anziani durante i riposini quotidiani. Nello studio condotto da Westerberg e collaboratori (2015), tale stimolazione oscillatoria lenta ha consentito un miglioramento significativo in compiti di richiamo di coppie di parole e un aumento del SWS rispetto alla stimolazione placebo. Similmente, il gruppo di ricerca di Ladenbauer (2016) ha rilevato un notevole aumento dell'attività oscillatoria lenta frontale e dell'attività dei fusi veloci, e un conseguente miglioramento della ritenzione della memoria visuo-spaziale dopo il sonno.

Tuttavia, altri studi in cui sono state impiegate la tACS a onde lente o otDCS durante la notte sugli anziani, non hanno confermato i medesimi effetti sull'attività ad onde lente e sul consolidamento della memoria (Romanella et al., 2021).

CONCLUSIONE

In conclusione, è emerso chiaramente che le alterazioni del sonno non sono solo un sintomo secondario ma possono contribuire attivamente alla progressione della malattia e all'aggravamento dei sintomi cognitivi e comportamentali, implicando l'esistenza di una relazione bidirezionale tra il sonno e la Malattia di Alzheimer (Ju et al., 2014).

Comprendere questa interazione è di fondamentale importanza perché aumenterebbe la conoscenza del ruolo del sonno nello sviluppo della demenza di Alzheimer, offrendo utili spunti su come sia in grado di interferire sui sintomi cognitivi e comportamentali, e sull'impatto che tale patologia può avere sulla qualità del sonno (Borges et al., 2019). Inoltre, comprendere l'associazione tra Alzheimer e sonno potrebbe portare ad approfondimenti sui meccanismi patofisiologici della malattia stessa (Borges et al., 2019).

Appare, dunque, indispensabile che la gestione dei disturbi del sonno venga integrata nel piano di cura complessivo per i pazienti con Alzheimer, con un approccio multidisciplinare che coinvolge neurologi, psicologi e specialisti del sonno. Solo attraverso una comprensione approfondita e un trattamento mirato dei disturbi del sonno sarà possibile migliorare significativamente il benessere dei pazienti e ridurre il carico sul caregiver (Urrestarazu & Iriarte, 2016).

Ad ogni modo, ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire delle linee guida riguardanti sia la valutazione che la gestione del sonno in questa categoria di pazienti e per sviluppare nuove terapie e interventi in grado di migliorare la qualità di vita e a rallentare la progressione della malattia (Peter-Derex et al., 2015).

BIBLIOGRAFIA

Abrahamson, E. E., & Moore, R. Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain research, 916*(1-2), 172-191.

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

Alessi, C. A., Yoon, E. J., Schnelle, J. F., Al-Samarrai, N. R., & Cruise, P. A. (1999). A randomized trial of a combined physical activity and environmental intervention in nursing home residents: do sleep and agitation improve?. *Journal of the American Geriatrics Society, 47*(7), 784-791.

Altevogt, B. M., & Colten, H. R. (Eds.). (2006). Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem.

Alzheimer's Association. (2022). 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 18*(4), 700-789.

Alzheimer's Disease International. (2018). World Alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: new frontiers. *Alzheimer's Disease International, 2018*.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.

Ancoli-Israel, S., Clopton, P., Klauber, M. R., Fell, R., & Mason, W. (1997). Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients. *Sleep, 20*(1), 24-27.

Ancoli-Israel, S., Martin, J. L., Kripke, D. F., Marler, M., & Klauber, M. R. (2002). Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(2), 282.

Andrade, A. G., Bubu, O. M., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2018). The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S255-S270.

Apostolova, L. G. (2016). Alzheimer disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 22(2), 419-434.

Armstrong, R. A. (2014). A critical analysis of the 'amyloid cascade hypothesis'. *Folia neuropathologica*, 52(3), 211-225.

Armstrong, R. A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*, 57(2), 87-105.

Arnsten, A. F., Datta, D., Del Tredici, K., & Braak, H. (2021). Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17(1), 115-124.

Baranwal, N., Phoebe, K. Y., & Siegel, N. S. (2023). Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Progress in cardiovascular diseases*, 77, 59-69.

Bear, M., F., Connors, B., W., e Paradiso, M., A. (2016). *Neuroscienze: esplorando il cervello*. Milano: Edra S.p.A.

Beardmore, R., Hou, R., Darekar, A., Holmes, C., & Boche, D. (2021). The locus coeruleus in aging and Alzheimer's disease: a postmortem and brain imaging review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(1), 5-22.

Bechtold, D. A., & Loudon, A. S. (2013). Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour. *Trends in neurosciences*, 36(2), 74-82.

Bell-Pedersen, D., Cassone, V. M., Earnest, D. J., Golden, S. S., Hardin, P. E., Thomas, T. L., & Zoran, M. J. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Reviews Genetics*, 6(7), 544-556.

Benazzi, S., Gorini, S., Feraco, A., & Caprio, M. (2021). Ritmi circadiani e variabili metaboliche. *L'endocrinologo*, 22(6), 533-543.

Berger, R. J., & Phillips, N. H. (1995). Energy conservation and sleep. *Behavioural brain research*, 69(1-2), 65-73.

Besedovsky, L., Lange, T., & Haack, M. (2019). The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiological reviews*.

Blinowska, K., & Durka, P. (2006). Electroencephalography (eeg). *Wiley encyclopedia of biomedical engineering*, 10, 9780471740360.

Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*, 16(1), 40-81.

Bliwise, D. L. (2004). Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical cornerstone*, 6(1), S16-S28.

Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., & Monaca, C. (2010). Sleep disorders in aging and dementia. *The journal of nutrition, health & aging*, 14, 212-217.

Bonanni, E., Maestri, M., Tognoni, G., Fabbrini, M., Nucciarone, B., Manca, M. L., ... & Murri, L. (2005). Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment. *Journal of sleep research*, 14(3), 311-317.

Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*, 1(3), 195-204.

Borges, C. R., Poyares, D., Piovezan, R., Nitrini, R., & Brucki, S. (2019). Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arquivos De neuropsiquiatria*, 77(11), 815-824.

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.

Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*, 18(4), 351-357.

Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica*, 112(4), 389-404.

Brown, B. M., Peiffer, J. J., & Martins, R. N. (2013). Multiple effects of physical activity on molecular and cognitive signs of brain aging: can exercise slow neurodegeneration and delay Alzheimer's disease?. *Molecular psychiatry*, 18(8), 864-874.

Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*.

Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., ... & Anderson, W. M. (2017). Sleep, cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 40(1), zsw032.

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.

Buzsaki, G. Y., Bickford, R. G., Ponomareff, G., Thal, L. J., Mandel, R., & Gage, F. H. (1988). Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of neuroscience*, 8(11), 4007-4026.

Chokroverty, S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*, 131(2), 126-140.

Chokroverty, S. (2017). Sudhansu Chokroverty. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*, 29.

Cipriani, G., Lucetti, C., Danti, S., & Nuti, A. (2015). Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*, 15(1), 65-74.

Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., ... & Holtzman, D. M. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo. *Neuron*, 48(6), 913-922.

Constable, P. A., Bach, M., Frishman, L. J., Jeffrey, B. G., Robson, A. G., & International Society for Clinical Electrophysiology of Vision <http://www.iscev.org>. (2017). ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Documenta Ophthalmologica*, 134, 1-9.

Contestabile, A. (2011). The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioural brain research*, 221(2), 334-340.

Cooke, J. R., & Ancoli-Israel, S. (2011). Normal and abnormal sleep in the elderly. *Handbook of clinical neurology*, 98, 653-665.

Creel, D. J. (2019). The electrooculogram. *Handbook of clinical neurology*, 160, 495-499.

Cross, N. E., Lagopoulos, J., Duffy, S. L., Cockayne, N. L., Hickie, I. B., Lewis, S. J., & Naismith, S. L. (2013). Sleep quality in healthy older people: relationship with ¹H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behavioral neuroscience*, *127*(5), 803.

D'Rozario, A. L., Chapman, J. L., Phillips, C. L., Palmer, J. R., Hoyos, C. M., Mowszowski, L., ... & Naismith, S. L. (2020). Objective measurement of sleep in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, *52*, 101308.

Dauvilliers, Y. (2007). Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep medicine*, *8*, S27-S34.

Davis, D. G., Schmitt, F. A., Wekstein, D. R., & Markesbery, W. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, *58*(4), 376-388.

De Beni R., Borella E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità* (2 ed.). Il Mulino.

De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep medicine reviews*, *7*(5), 423-440.

Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *Journal of experimental psychology*, *53*(5), 339.

DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, *14*(1), 32.

Devoto, A., Lucidi, F., Violani, C., & Bertini, M. (1999). Effects of different sleep reductions on daytime sleepiness. *Sleep*, *22*(3), 336-343.

Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews neuroscience*, *11*(2), 114-126.

Djonlagic, I., Guo, M., Matteis, P., Carusona, A., Stickgold, R., & Malhotra, A. (2014). Untreated sleep-disordered breathing: links to aging-related decline in sleep-dependent memory consolidation. *PloS one*, *9*(1), e85918.

dos Santos Moraes, W. A., Poyares, D. R., Guilleminault, C., Ramos, L. R., Bertolucci, P. H. F., & Tufik, S. (2006). The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*, *29*(2), 199-205.

Douglass, A. B., Bomstein, R., Nino-Murcia, G., Keenan, S., Miles, L., Zarcone Jr, V. P., ... & Dement, W. C. (1994). The sleep disorders questionnaire I: creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep*, *17*(2), 160-167.

Dowling, G. A., Burr, R. L., Van Someren, E. J., Hubbard, E. M., Luxenberg, J. S., Mastick, J., & Cooper, B. A. (2008). Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(2), 239-246.

Economo, C. V. V. (1930). Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *71*(3), 249-259.

Gabelli, C., & Codemo, A. (2015). Gender differences in cognitive decline and Alzheimer's disease. *Ital J Gender-Specific Med*, *1*(1), 21-28.

Glass, C. K., Saijo, K., Winner, B., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, *140*(6), 918-934.

Gong, H., McGinty, D., Guzman-Marin, R., Chew, K. T., Stewart, D., & Szymusiak, R. (2004). Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *The Journal of physiology*, 556(3), 935-946.

Gooneratne, N. S., & Vitiello, M. V. (2014). Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 591-627.

Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I. L. D. E. B. R. A. N. D. O., Bonanni, E., Caffarra, P., ... & Sorbi, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(1), 50-58.

Guilleminault, C., Kirisoglu, C., da Rosa, A. C., Lopes, C., & Chan, A. (2006). Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep medicine*, 7(2), 163-170.

Gvilia, I., Xu, F., McGinty, D., & Szymusiak, R. (2006). Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *Journal of Neuroscience*, 26(37), 9426-9433.

H Ferreira-Vieira, T., M Guimaraes, I., R Silva, F., & M Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology*, 14(1), 101-115.

Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine*, 39(1), 3-11.

Hardeland, R., Pandi-Perumal, S. R., & Cardinali, D. P. (2006). Melatonin. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(3), 313-316.

Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *14*(4), 388-405.

Herrup, K. (2010). Reimagining Alzheimer's disease—an age-based hypothesis. *Journal of Neuroscience*, *30*(50), 16755-16762.

Hornung, O. P., Regen, F., Danker-Hopfe, H., Schredl, M., & Heuser, I. (2007). The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biological psychiatry*, *61*(6), 750-757.

Huitrón-Reséndiz, S., Sánchez-Alavez, M., Gallegos, R., Berg, G., Crawford, E., Giacchino, J. L., ... & Criado, J. R. (2002). Age-independent and age-related deficits in visuospatial learning, sleep–wake states, thermoregulation and motor activity in PDAPP mice. *Brain research*, *928*(1-2), 126-137.

Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018). A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep medicine*, *42*, 90-96.

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

Irwin, M. R., Olmstead, R., & Carroll, J. E. (2016). Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biological psychiatry*, *80*(1), 40-52.

Jack Jr, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 257-262.

Jackson, S., Ham, R. J., & Wilkinson, D. (2004). The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *British journal of clinical pharmacology*, 58, 1-8.

Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445-454.

Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical research*, 40, 2583-2599.

Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochemical research*, 40, 2583-2599.

Ju, Y. E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), 115-119.

Ju, Y. E. S., Ooms, S. J., Sutphen, C., Macauley, S. L., Zangrilli, M. A., Jerome, G., ... & Holtzman, D. M. (2017). Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*, 140(8), 2104-2111.

K Pavlova, M., & Latreille, V. (2019). Sleep Disorders. *The American journal of medicine*, 132(3), 292–299.

Kadotani, H., Kadotani, T., Young, T., Peppard, P. E., Finn, L., Colrain, I. M., ... & Mignot, E. (2001). Association between apolipoprotein E ϵ 4 and sleep-disordered breathing in adults. *Jama*, 285(22), 2888-2890.

Kang, J. E., Lim, M. M., Bateman, R. J., Lee, J. J., Smyth, L. P., Cirrito, J. R., ... & Holtzman, D. M. (2009). Amyloid- β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 326(5955), 1005-1007.

Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., & Brennan, S. (2014). The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, *16*, 12-31.

Khachiyants, N., Trinkle, D., Son, S. J., & Kim, K. Y. (2011). Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry investigation*, *8*(4), 275.

Kim, J., Basak, J. M., & Holtzman, D. M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, *63*(3), 287-303.

Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, *52*, 3–6.

Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ... & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews Disease primers*, *7*(1), 33.

Kueper, J. K., Speechley, M., & Montero-Odasso, M. (2018). The Alzheimer's disease assessment scale–cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. a narrative review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *63*(2), 423-444.

Ladenbauer, J., Külzow, N., Passmann, S., Antonenko, D., Grittner, U., Tamm, S., & Flöel, A. (2016). Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults. *Neuroimage*, *142*, 311-323.

Lahiri, D. K., & Maloney, B. (2010). The “LEARn”(Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer's disease, and proposes remedial steps. *Experimental gerontology*, *45*(4), 291-296.

Lee, P. E., Hsiung, G. Y. R., Seitz, D., Gill, S., & Rochon, P. (2011). Cholinesterase inhibitors. *BC Med J*, 53(8), 404-8.

Levenson, J. C., Kay, D. B., & Buysse, D. J. (2015). The pathophysiology of insomnia. *Chest*, 147(4), 1179-1192.

Li, X. L., Hu, N., Tan, M. S., Yu, J. T., & Tan, L. (2014). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2014(1), 927804.

Liguori, C., Maestri, M., Spanetta, M., Placidi, F., Bonanni, E., Mercuri, N. B., & Guarnieri, B. (2021). Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, 55, 101375.

Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Romigi, A., Martorana, A., ... & Placidi, F. (2016). Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 40, 120-126.

Liguori, C., Romigi, A., Nuccetelli, M., Zannino, S., Sancesario, G., Martorana, A., ... & Placidi, F. (2014). Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 71(12), 1498-1505.

Lim, A. S., Ellison, B. A., Wang, J. L., Yu, L., Schneider, J. A., Buchman, A. S., ... & Saper, C. B. (2014). Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain*, 137(10), 2847-2861.

Liu, C., & Gillette, M. U. (1996). Cholinergic regulation of the suprachiasmatic nucleus circadian rhythm via a muscarinic mechanism at night. *The Journal of neuroscience*, 16(2), 744.

Liu, R. Y., Zhou, J. N., van Heerikhuize, J., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1999). Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-ε4/4 genotype. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, *84*(1), 323-327.

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., & Saper, C. B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *Journal of Neuroscience*, *20*(10), 3830-3842.

Manconi, M., Garcia-Borreguero, D., Schormair, B., Videnovic, A., Berger, K., Ferri, R., & Dauvilliers, Y. (2021). Restless legs syndrome. *Nature reviews Disease primers*, *7*(1), 80.

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, *94*(1), 19-36.

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, *444*(7119), 610-613.

Martin, J. L., & Hakim, A. D. (2011). Wrist actigraphy. *Chest*, *139*(6), 1514-1527.

Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *33*(2-3), 189-203.

Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews disease primers*, *1*(1), 1-18.

McCarley, R. W. (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep medicine*, *8*(4), 302-330.

McCurry, S. M., Gibbons, L. E., Logsdon, R. G., Vitiello, M. V., & Teri, L. (2005). Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(5), 793-802.

McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Teri, L., Gibbons, L. E., Kukull, W. A., Bowen, J. D., ... & Larson, E. B. (1999). Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12(2), 53-59.

McCurry, S. M., Reynolds III, C. F., Ancoli-Israel, S., Teri, L., & Vitiello, M. V. (2000). Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep medicine reviews*, 4(6), 603-628.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

Mendiola-Precoma, J., Berumen, L. C., Padilla, K., & Garcia-Alcocer, G. (2016). Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2016(1), 2589276.

Montgomery, P., & Dennis, J. (2004). A systematic review of non-pharmacological therapies for sleep problems in later life. *Sleep medicine reviews*, 8(1), 47-62.

Montplaisir, J., Petit, D., Lorrain, D., & Gauthier, S. (1995). Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.

Morin, C. M., Drake, C. L., Harvey, A. G., Krystal, A. D., Manber, R., Riemann, D., & Spiegelhalter, K. (2015). Insomnia disorder. *Nature reviews Disease primers*, *1*(1), 1-18.

Moriya, T., Yoshinobu, Y., Kouzu, Y., Katoh, A., Gomi, H., Ikeda, M., ... & Shibata, S. (2000). Involvement of glial fibrillary acidic protein (GFAP) expressed in astroglial cells in circadian rhythm under constant lighting conditions in mice. *Journal of neuroscience research*, *60*(2), 212-218.

Morris, J. C. (1997). Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International psychogeriatrics*, *9*(S1), 173-176.

Most, E. I., Aboudan, S., Scheltens, P., & Van Someren, E. J. (2012). Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early-and moderate-stage Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(6), 460-467.

Müller-Putz, G. R. (2020). Electroencephalography. *Handbook of clinical neurology*, *168*, 249-262.

Musiek, E. S., Xiong, D. D., & Holtzman, D. M. (2015). Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Experimental & molecular medicine*, *47*(3), e148-e148.

Naylor, E., Penev, P. D., Orbeta, L., Janssen, I., Ortiz, R., Colecchia, E. F., ... & Zee, P. C. (2000). Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep*, *23*(1), 1-9.

Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A., ... & Scheff, S. W. (2011). Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta neuropathologica*, *121*, 571-587.

Ngo, H. V. V., Martinetz, T., Born, J., & Mölle, M. (2013). Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78(3), 545-553.

Nykamp, K., Rosenthal, L., Helmus, T., Gerhardstein, R., Day, R., Roehrs, T., ... & Roth, T. (1999). Repeated nocturnal sleep latencies in narcoleptic, sleepy and alert subjects. *Clinical neurophysiology*, 110(9), 1531-1534.

Ohayon, M. M., & Vecchierini, M. F. (2002). Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Archives of internal medicine*, 162(2), 201-208.

Ohayon, M. M., Priest, R. G., ZULLEY, J., & Smirne, S. (2000). The place of confusional arousals in sleep and mental disorders: findings in a general population sample of 13,057 subjects. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(6), 340-348.

Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E., Frisoni, G. B., Bartorelli, L., Carbone, G., ... & Bernabei, R. (2005). Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 187(5), 450-455.

Orgeta, V., Leung, P., del-Pino-Casado, R., Qazi, A., Orrell, M., Spector, A. E., & Methley, A. M. (2022). Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

Pandi-Perumal, S. R. (2016). Polysomnography I: procedure and technology. In *Synopsis of Sleep Medicine* (pp. 467-480). Apple Academic Press.

Pandi-Perumal, S. R., BaHammam, A. S., Brown, G. M., Spence, D. W., Bharti, V. K., Kaur, C., ... & Cardinali, D. P. (2013). Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotoxicity research*, 23, 267-300.

Papalambros, N. A., Santostasi, G., Malkani, R. G., Braun, R., Weintraub, S., Paller, K. A., & Zee, P. C. (2017). Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults. *Frontiers in human neuroscience, 11*, 247563.

Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of medical research, 43*(8), 686-693.

Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep medicine reviews, 19*, 29-38.

Petit, D., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Ferini-Strambi, L., & Montplaisir, J. (2004). Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *Journal of psychosomatic research, 56*(5), 487-496.

Piaceri, I., Nacmias, B., & Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed), 5*(1), 167-177.

Pollak, C. P., Perlick, D., Linsner, J. P., Wenston, J., & Hsieh, F. (1990). Sleep problems in the community elderly as predictors of death and nursing home placement. *Journal of community health, 15*(2), 123-135.

Ramos-Cejudo, J., Wisniewski, T., Marmar, C., Zetterberg, H., Blennow, K., de Leon, M. J., & Fossati, S. (2018). Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link. *EBioMedicine, 28*, 21-30.

Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*.

Rauchs, G., Schabus, M., Parapatics, S., Bertran, F., Clochon, P., Hot, P., ... & Anderer, P. (2008). Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease?. *Neuroreport*, *19*(11), 1159-1162.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Public Health Service, U.S. Government Printing Office. Washington, DC.

Reed, T., & Cohen Kadosh, R. (2018). Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *Journal of inherited metabolic disease*, *41*, 1123-1130.

Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 640-651.

Romanella, S. M., Roe, D., Tatti, E., Cappon, D., Paciorek, R., Testani, E., ... & Santarnecchi, E. (2021). The sleep side of aging and Alzheimer's disease. *Sleep medicine*, *77*, 209-225.

Roth, S., Burnie, N., Suridjan, I., Yan, J. T., & Carboni, M. (2023). Current diagnostic pathways for Alzheimer's disease: a cross-sectional real-world study across six countries. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, *7*(1), 659-674.

Rundo, J. V., & Downey III, R. (2019). Polysomnography. *Handbook of clinical neurology*, *160*, 381-392.

Sadeh, A., & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep medicine reviews*, *6*(2), 113-124.

Sadigh-Eteghad, S., Sabermarouf, B., Majdi, A., Talebi, M., Farhoudi, M., & Mahmoudi, J. (2015). Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Medical principles and practice*, *24*(1), 1-10.

Salami, O., Lyketsos, C., & Rao, V. (2011). Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(8), 771-782.

Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042.

Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394.

Satlin, A., Volicer, L., Ross, V., Herz, L., & Campbell, S. (1992). Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances. *American Journal of Psychiatry*, 149(8), 1028.

Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., ... & Maquet, P. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32), 13164-13169.

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., ... & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590.

Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F., & Saper, C. B. (1998). Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *Journal of Neuroscience*, 18(12), 4705-4721.

Shi, L., Chen, S. J., Ma, M. Y., Bao, Y. P., Han, Y., Wang, Y. M., ... & Lu, L. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 40, 4-16.

Shochat, T., Martin, J., Marler, M., & Ancoli-Israel, S. (2000). Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *Journal of sleep research, 9*(4), 373-379.

Shokouhi, S., Taylor, W. D., Albert, K., Kang, H., Newhouse, P. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). In vivo network models identify sex differences in the spread of tau pathology across the brain. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 12*(1), e12016.

Siegel, J. M. (2011). REM sleep: a biological and psychological paradox. *Sleep medicine reviews, 15*(3), 139-142.

Simonneaux, V., & Ribelayga, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacological reviews, 55*(2), 325-395.

Sinforiani, E., Terzaghi, M., Pasotti, C., Zucchella, C., Zambrelli, E., & Manni, R. (2007). Hallucinations and sleep-wake cycle in Alzheimer's disease: a questionnaire-based study in 218 patients. *Neurological Sciences, 28*, 96-99.

Small, D. H., & Cappai, R. (2006). Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. *Journal of neurochemistry, 99*(3), 708-710.

Spira, A. P., Chen-Edinboro, L. P., Wu, M. N., & Yaffe, K. (2014). Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Current opinion in psychiatry, 27*(6), 478-483.

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, 69*(6), 1583-1586.

Stopa, E. G., Volicer, L., Kuo-Leblanc, V., Harper, D., Lathi, D., Tate, B., & Satlin, A. (1999). Pathologic evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 58(1), 29-39.

Thorpy, M. J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*, 9(4), 687-701.

Tractenberg, R. E., Singer, C. M., & Kaye, J. A. (2005). Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *Journal of sleep research*, 14(2), 177-185.

Ulep, M. G., Saraon, S. K., & McLea, S. (2018). Alzheimer disease. *The Journal for Nurse Practitioners*, 14(3), 129-135.

Urrestarazu, E., & Iriarte, J. (2016). Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nature and science of sleep*, 21-33.

Uschakov, A., Gong, H., McGinty, D., & Szymusiak, R. (2007). Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep-and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience*, 150(1), 104-120.

Van Erum, J., Van Dam, D., & De Deyn, P. P. (2018). Sleep and Alzheimer's disease: a pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 17-27.

Van Someren, E. J., Cirelli, C., Dijk, D. J., Van Cauter, E., Schwartz, S., & Chee, M. W. (2015). Disrupted sleep: from molecules to cognition. *Journal of Neuroscience*, 35(41), 13889-13895.

Vaz, M., Silva, V., Monteiro, C., & Silvestre, S. (2022). Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: Challenges and opportunities. *Clinical interventions in aging*, 797-810.

Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview of circadian rhythms. *Alcohol research & health*, 25(2), 85.

Vitiello, M. V., & Borson, S. (2001). Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS drugs*, 15, 777-796.

Vitiello, M. V., Prinz, P. N., Williams, D. E., Frommlet, M. S., & Ries, R. K. (1990). Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *Journal of gerontology*, 45(4), M131-M138.

Volicer, L., Harper, D. G., Manning, B. C., Goldstein, R., & Satlin, A. (2001). Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(5), 704-711.

Wade, A. G., Farmer, M., Harari, G., Fund, N., Laudon, M., Nir, T., ... & Zisapel, N. (2014). Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical interventions in aging*, 947-961.

Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annual review of physiology*, 72(1), 551-577.

Westerberg, C. E., Florczak, S. M., Weintraub, S., Mesulam, M. M., Marshall, L., Zee, P. C., & Paller, K. A. (2015). Memory improvement via slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults. *Neurobiology of aging*, 36(9), 2577-2586.

Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *Journal of pineal research*, 38(3), 145-152.

Wu, Y. H., Feenstra, M. G., Zhou, J. N., Liu, R. Y., Toranõ, J. S., Van Kan, H. J., ... & Swaab, D. F. (2003). Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels

in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 88(12), 5898-5906.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *science*, 342(6156), 373-377.

Yesavage, J. A., Friedman, L., Kraemer, H. C., Noda, A., Wicks, D., Bliwise, D. L., ... & Zarcone, V. (1998). A follow-up study of actigraphic measures in home-residing Alzheimer's disease patients. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 11(1), 7-10.

Zhang, Y., Li, P., Feng, J., & Wu, M. (2016). Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, 37, 1039-1047.

Zhang, Y., Ren, R., Yang, L., Zhang, H., Shi, Y., Okhravi, H. R., ... & Tang, X. (2022). Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Translational psychiatry*, 12(1), 136.

Zhou, J. N., Liu, R. Y., Kamphorst, W., Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (2003). Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *Journal of pineal research*, 35(2), 125-130.

Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., ... & Bartolo, M. (2018). The multidisciplinary approach to Alzheimer's disease and dementia. A narrative review of non-pharmacological treatment. *Frontiers in neurology*, 9, 1058.