



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

DIPARTIMENTO  
DI INGEGNERIA  
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE  
**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“MONITORAGGIO DEL SONNO: CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI  
ASSOCIATI E ANALISI DELLE STRUMENTAZIONI IMPIEGATE”**

Relatore: Prof. Del Favero

Laureando/a: Martina Ferrara

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 14 marzo 2022



## **Abstract**

In questo lavoro di tesi verranno esposti i principali disturbi del sonno, la loro classificazione e patologie più importanti che possono essere ad essi legati.

Saranno poi approfonditi i vari tipi di strumentazioni impiegati nell'epoca più recente, tra cui la principale utilizzata: la polisonnografia (PSG). Ne saranno descritti nel dettaglio i procedimenti di monitoraggio, le componenti e gli sviluppi.

Successivamente, saranno descritte metodologie alternative riguardanti l'analisi del sonno, sviluppate da diversi gruppi di scienziati di tutto il mondo, evidenziando così vantaggi e svantaggi del loro utilizzo sui pazienti e della loro sostenibilità.

Verrà poi presentato un esame più approfondito inerente allo studio di diverse tipologie di onde e fasi del sonno (REM, nREM...) ottenute per analisi dati del monitoraggio stesso.

Successivamente, si mostrerà l'importanza del monitoraggio del sonno e come quest'ultimo influenzi in primis, la salute mentale e, in secundis, quella fisica, prevedendo e contribuendo a identificare patologie importanti come il Parkinson anche con largo anticipo.

In conclusione, dall'interpretazione dei sogni al monitoraggio avanzato, verrà evidenziato come varie civiltà umane sino all'era contemporanea abbiano tentato di studiare fenomeni, effetti e proprietà del sonno, dimostrando quanto lo studio del sonno sia sempre stato una forte necessità per l'uomo.



# Indice

<i>Introduzione</i> .....	7
<i>Capitolo 1: Classificazione dei disturbi del sonno</i> .....	11
1.1 <i>Insonnie</i> .....	12
1.2 <i>Disturbi respiratori</i> .....	14
1.3 <i>Ipersonnie di origine centrale</i> .....	15
1.4 <i>I disturbi del sonno legati al ritmo circadiano</i> .....	15
1.5 <i>Parasonnie</i> .....	16
1.6 <i>Disturbi del movimento legati al sonno</i> .....	16
<i>Capitolo 2: Analisi delle strumentazioni utilizzate per il monitoraggio del sonno</i> .....	17
2.1 <i>Polisonnografia (PSG)</i> .....	17
2.2 <i>Sensori temporanei adesivi</i> .....	18
2.3 <i>Altre strumentazioni esistenti per il monitoraggio del sonno</i> .....	27
<i>Capitolo 3: Monitoraggio del sonno in soggetti affetti da Parkinson</i> .....	31
3.1 <i>Definizione</i> .....	31
3.2 <i>Trattamento della patologia</i> .....	32
3.3 <i>Parkinson e analisi del sonno</i> .....	32
<i>Capitolo 4: L'approccio nella storia allo studio del sonno e le sue tecnologie</i> .....	37
4.1 <i>Le prospettive di diversi popoli nei confronti dello studio del sonno</i> .....	37
4.2 <i>Gli sviluppi delle strumentazioni nell'epoca contemporanea</i> .....	40
<i>Conclusioni</i> .....	43
<i>Bibliografia</i> .....	44
<i>Tabella di acronimi maggiormente utilizzati</i> .....	46



## Introduzione

Il sonno è un processo fisiologico attivo che coinvolge l'interazione di componenti multiple del sistema nervoso centrale e autonomo. Esso occupa circa un terzo della nostra esistenza [2]. Dal punto di vista neurofisiologico il sonno è caratterizzato dalla presenza di due principali condizioni: il sonno con movimenti oculari rapidi REM (*Rapid Eye Movements*) o sonno desincronizzato, ed il sonno senza movimenti oculari rapidi NREM (*No Rapid Eye Movements*), detto anche sonno sincronizzato, associato ad una ridotta attività neuronale.

Nell'essere umano adulto il sonno NREM costituisce il 75-80% del tempo di sonno totale e si suddivide ulteriormente in quattro stadi: stadio 1 (3-8 % del tempo di sonno totale), stadio 2, che occupa circa il 45-55% del tempo totale di sonno, stadi 3 e 4 che costituiscono circa il 15-20% del tempo di sonno.

Normalmente il sonno progredisce dallo stato di veglia attraverso i 4 stadi del sonno NREM prima della comparsa del primo periodo REM. In particolare, nel sonno NREM si assiste ad un graduale rallentamento della frequenza dell'attività EEG, associato ad un progressivo aumento del voltaggio; i movimenti oculari rapidi sono assenti ed il tono muscolare è solo ridotto rispetto ai livelli di veglia [3].

Una persona su due soffre di disturbi del sonno o non presenta un sonno corretto [2]. Una successione di 4/6 cicli da 90 minuti ciascuno è circa il periodo di sonno da ritenersi adeguato ad un individuo medio, che varia soprattutto in base ad età e genetica. Ogni ciclo consiste in fasi di onde lente e movimento rapido dell'occhio (REM), associabili all'attivazione del sistema nervoso centrale e ad un rilassamento generale [4].

Come si è accennato sopra però, spesso il sonno può essere caratterizzato da diverse anomalie. Esistono infatti diverse tipologie di disturbo del sonno, quali:

- Insonnia;
- Irregolarità nella respirazione;
- Perturbazione del ritmo circadiano;
- Parasonnie;
- Disturbi motori.

[3]

In aggiunta, oltre a disturbi che possono ritenersi più comuni, il monitoraggio del sonno può essere considerato uno strumento fondamentale anche per la predizione del morbo di Parkinson: una patologia comune soprattutto in età avanzata che, tramite strumentazioni

accurate come la PSG o sensori appositi alternativi, sembra essere diagnosticabile anche a distanza di anni prima del manifestarsi del morbo.

È dunque a causa della grande influenza che il sonno ha sulla nostra salute mentale e fisica che, dagli Egizi agli antichi greci, dall'Impero Romano all'Impero Islamico, l'uomo fu sempre estremamente affascinato da tutto ciò che comprendeva il mondo dei sogni, la salute del sonno e ciò che ne conseguiva.

A partire dagli anni '50, quando la PSG (polisonnografia), e in generale la medicina del sonno, iniziarono a svilupparsi, si ebbe un effettivo inizio di ciò che oggi è definito monitoraggio del sonno. In particolare, in questo periodo storico nacquero i primi studi riguardanti la fase REM (rapid eye movement) e il disturbo di apnea notturna [2].

Durante questa evoluzione di studi, la PSG si evolvette in strumento essenziale per indagare sul sonno e divenne lo standard accettato per la pratica clinica, accompagnata però anche da alcuni suoi svantaggi, tra cui: il fatto che fosse ingombrante per il paziente, non rilevasse facilmente la sonnolenza, sottovalutasse la latenza dell'atto di addormentarsi, sovrastimasse al contempo il numero di microrisvegli e non fornisse informazioni riguardanti gli stadi del sonno. Nel 1979 fu pubblicata la prima grande classificazione di disturbi del sonno: 'The Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders', che organizzava le patologie in categorie sintomatiche per creare la base del sistema di classificazione attuale.

Agli inizi degli anni '80 la PSG iniziò però ad essere uno strumento decisamente elitario, soprattutto negli USA, a causa del costo elevato per la sanità in generale, che chiaramente non favorì lo svilupparsi della tecnologia stessa.

Vennero in seguito introdotti diversi metodi per l'utilizzo della PSG che furono pubblicati in diverse riviste scientifiche.

Nel 1990 fu quindi pubblicata la 'The International Classification of Sleep Disorders' (ICSD) attraverso gli sforzi della maggior parte delle organizzazioni internazionali del sonno dell'epoca. Fra queste ultime la American Sleep Disorders Association (ASDA) [2].

Si continuarono dunque a sostenere diversi studi e con tecnologie ulteriori ed alternative alla PSG come ad esempio:

- Telefoni cellulari e strumentazioni indossabili;
- Actimetro: accelerometro indossato sul polso che rileva il movimento dell'arto;
- Diari del sonno tenuti dal paziente stesso;
- Analisi in ambulatori specifici.

Nel 2005 furono infine apportati aggiornamenti minori e modifiche all'ISCD, generando un secondo volume: l'ISCD-2. Questo includeva 81 grandi categorie di patologie del sonno diagnosticate e descritte nel dettaglio. In più, erano presenti 13 articoli diagnostici che riguardavano disturbi del sonno associati ad altre patologie esterne e/o fisiatriche [2].



## Capitolo 1: Classificazione dei disturbi del sonno

Dal punto di vista neurofisiologico il sonno è caratterizzato dalla presenza di due principali condizioni: il sonno con movimenti oculari rapidi REM (*Rapid Eye Movements*) o sonno desincronizzato, spesso associato a sogni vividi e ad intensa attività cerebrale, ed il sonno senza movimenti oculari rapidi NREM (*No Rapid Eye Movements*), detto anche sonno sincronizzato, associato ad una ridotta attività neuronale; negli esseri umani il contenuto del pensiero in questa fase è, a differenza dei sogni, tipicamente non visivo e caratterizzato da pensieri meditativi.

Nell'essere umano adulto il sonno NREM costituisce il 75-80% del tempo di sonno totale e si suddivide ulteriormente in quattro stadi: stadio 1 (3-8 % del tempo di sonno totale), stadio 2, che occupa circa il 45-55% del tempo totale di sonno, stadi 3 e 4 che costituiscono circa il 15-20% del tempo di sonno.

Normalmente il sonno progredisce dallo stato di veglia attraverso i 4 stadi del sonno NREM prima della comparsa del primo periodo REM. In particolare, nel sonno NREM si assiste ad un graduale rallentamento della frequenza dell'attività EEG, associato ad un progressivo aumento del voltaggio; i movimenti oculari rapidi sono assenti ed il tono muscolare è solo ridotto rispetto ai livelli di veglia [3].

La classificazione dei disturbi del sonno è quindi necessaria per discriminare le caratteristiche specifiche e facilitare la comprensione dei sintomi, dell'eziologia e della fisiopatologia che permette un trattamento appropriato.

I primi sistemi di classificazione, in gran parte organizzati secondo i sintomi principali (insonnia, eccessiva sonnolenza, ed eventi anormali che si verificano durante il sonno), non potevano essere basati sulla fisiopatologia poiché la causa della maggior parte dei disturbi del sonno era sconosciuta.

La ISCD, volume 2, sopra menzionata, attualmente in fase di revisione, combina infatti una presentazione sintomatica organizzata in parte sulla fisiopatologia (ad esempio, ritmi circadiani) e in parte sui sistemi corporei (ad esempio, disturbi respiratori).

La classificazione elenca 81 principali categorie diagnostiche di disturbi del sonno, ciascuna presentata in dettaglio, con un testo diagnostico descrittivo che include criteri diagnostici specifici. Inoltre, ci sono 13 voci diagnostiche elencate nelle appendici che includono disturbi del sonno associati a disturbi classificati altrove, e disturbi psichiatrici frequentemente incontrati nella diagnosi differenziale dei disturbi del sonno.

L'ICSD-2 elenca gli 81 disturbi principali del sonno in 8 categorie principali:

1. Le insonnie;
2. I disturbi respiratori legati al sonno;
3. Le ipersonnie di origine centrale;
4. I disturbi del sonno legati al ritmo circadiano;
5. Le parasonnie;
6. I disturbi del movimento legati al sonno [4].

## **1.1 Insonnie**

I disturbi dell'insonnia includono tipicamente la difficoltà di iniziare e/o mantenere il sonno. Solitamente includono periodi prolungati di veglia notturna e/o quantità insufficienti di sonno notturno. Sono definite da varie combinazioni di difficoltà ripetute con l'inizio, la durata, il consolidamento o la qualità del sonno che si verificano nonostante il tempo adeguato e la capacità di dormire, e risultano in una qualche forma di compromissione diurna. I disturbi dell'insonnia, quando sono caratterizzati dalla percezione di un sonno di scarsa qualità, anche se la quantità e la qualità dell'episodio di sonno abituale è percepita come "normale" o adeguata, possono essere una caratteristica associata a molte delle insonnie [4].

Sono stati sviluppati criteri di ricerca specifici per il disturbo d'insonnia.

Questi includono ad esempio: la difficoltà a prendere sonno, a mantenerlo, a svegliarsi troppo presto o a dormire in modo non ristoratore.

Sono stati sviluppati criteri diagnostici specifici di ricerca che classificano le varie tipologie di insonnie:

- insonnia primaria;
- insonnia dovuta a un disturbo mentale;
- insonnia psicofisiologica;
- insonnia paradossale;
- insonnia idiopatica;
- insonnia legata al disturbo dei movimenti periodici degli arti;
- insonnia legata all'apnea del sonno;
- insonnia dovuta a una condizione medica;
- insonnia dovuta a un farmaco o a una sostanza.

Inoltre, i disturbi dell'insonnia possono essere di tipo primario o secondario [4].

## **Insonnie primarie**

Le insonnie primarie possono avere sia fattori intrinseci che estrinseci coinvolti nella loro eziologia, ma non sono considerate secondarie ad un altro disturbo. Le forme secondarie si verificano quando l'insonnia è un sintomo di una malattia medica o psichiatrica, un altro disturbo del sonno o abuso di sostanze. Una conferenza del 2004 del National Institute of Health per lo sviluppo del consenso sull'insonnia ha portato alla promozione del termine "*insonnia comorbida*" per distinguere l'insonnia primaria dall'insonnia dovuta ad altri disturbi primari del sonno, disturbi medici e psichiatrici, e insonnia dovuta all'uso di farmaci o droghe. L'insonnia per comorbidità non indica se il disturbo medico associato sia causale o coincidente. Nell'ICSD, ci sono sei tipi di insonnia primaria:

- L'insonnia di regolazione è l'insonnia che è associata a un fattore di stress specifico. Il fattore di stress può essere psicologico, fisiologico, ambientale o fisico. Questo disturbo esiste per un breve periodo di tempo, di solito da giorni a settimane, e di solito si risolve quando il fattore di stress non è più presente.
- L'insonnia psicofisiologica è una forma comune di insonnia che è presente per una durata di almeno un mese (i criteri di durata minima del DSM-V per il disturbo di insonnia sono proposti per essere cambiati da 1-3 mesi) ed è caratterizzata da un elevato livello di eccitazione con associazioni apprese che impediscono il sonno. C'è un'eccessiva preoccupazione per l'incapacità di dormire.
- L'insonnia paradossale è un reclamo di insonnia grave che si verifica senza evidenza di disturbi oggettivi del sonno e senza compromissione diurna nella misura che sarebbe suggerita dalla quantità di disturbi del sonno riportati. Il paziente spesso riferisce di dormire poco o niente nella maggior parte delle notti. Si ritiene che si verifichi in  $\leq 5\%$  dei pazienti insonni.
- L'insonnia idiopatica è una forma di insonnia di lunga durata che sembra risalire all'infanzia e ha un esordio insidioso. Tipicamente, non ci sono fattori associati all'insorgenza dell'insonnia, che è persistente e senza periodi di remissione [4].

## **Insonnie secondarie**

Ci sono distinzioni anche per le insonnie secondarie:

- L'insonnia dovuta a un farmaco o a una sostanza si presenta quando c'è dipendenza o eccesso di una sostanza, come: l'alcol, una droga ricreativa, o la caffeina che è associata

al verificarsi dell'insonnia. L'insonnia può essere associata all'ingestione o alla sospensione della sostanza.

- L'insonnia dovuta a una condizione medica si verifica quando un disturbo medico o neurologico è causa vera e propria dell'insonnia. Il disturbo medico e il tipo di insonnia sono indicati quando un paziente viene diagnosticato [4].

### **Insonnie nell'età infantile**

L'igiene del sonno inadeguata è un disturbo associato alle comuni attività quotidiane che sono incompatibili con un sonno di buona qualità e una piena vigilanza diurna. Tali attività comprendono orari irregolari di inizio del sonno e di veglia, attività stimolanti e allarmanti prima di andare a letto, e sostanze (per esempio, alcol, caffeina, fumo di sigaretta) ingerite vicino all'ora del sonno. Queste pratiche non causano necessariamente disturbi del sonno in tutte le persone. Per esempio, un orario irregolare di letto o di veglia che produce insonnia in una persona può non essere importante in un'altra.

L'insonnia comportamentale dell'infanzia comprende il disturbo del sonno di impostazione dei limiti e il disturbo di associazione con il sonno. Il disturbo del sonno da imposizione di limiti è un ritardo o un rifiuto di andare a dormire che viene eliminato una volta che un custode impone dei limiti ai tempi di sonno e ad altri comportamenti legati al sonno [4].

## **1.2 Disturbi respiratori**

Le sindromi di tipo respiratorio comprendono quelle in cui lo sforzo ventilatorio è diminuito o assente in modo intermittente o ciclico come risultato di una disfunzione del sistema nervoso centrale. La forma maggiormente conosciuta di questo tipo di disfunzione è detta apnea del sonno. Altre forme di apnea centrale del sonno sono associate a cause patologiche o ambientali sottostanti, come il modello di respirazione Cheyne-Stokes [6] o la respirazione periodica ad alta quota [7].

L'apnea primaria centrale del sonno è un disturbo di causa sconosciuta caratterizzato da episodi ricorrenti di cessazione della respirazione durante il sonno senza sforzo ventilatorio associato. Viene riportata una denuncia di eccessiva sonnolenza diurna, insonnia o difficoltà di respirazione durante il sonno. Il paziente non deve essere in condizioni di ipercapnia ( $PCO_2 \geq 45$  mmHg). Questa diagnosi richiede che cinque o più episodi di apnea per ora di sonno siano visti dalla PSG [4]. L'apnea centrale del sonno dovuta al modello di respirazione di Cheyne-

Stokes [6] è caratterizzata da apnee ricorrenti e/o ipoapnee alternate a iperpnee prolungate in cui il volume corrente va e viene in crescendo e decrescendo.

Questo modello è caratteristico del sonno NREM e non si verifica nella fase REM.

Il modello è tipicamente visto in disturbi medici, come l'insufficienza cardiaca, i disturbi cerebrovascolari e l'insufficienza renale. La lunghezza del ciclo è tipicamente tra 12 e 34 secondi. Cinque o più apnee centrali per ora di sonno sono necessarie per fare la diagnosi.

Una forma secondaria di apnea centrale del sonno dovuta a droghe o sostanze (abuso di sostanze) è più comunemente associata ai consumatori di oppioidi a lungo termine [4].

### **1.3 Ipersonnie di origine centrale**

I disturbi di ipersonnia sono quelli in cui il reclamo primario è la sonnolenza diurna e la causa del sintomo primario non è il sonno notturno disturbato o i ritmi circadiani disallineati. La sonnolenza diurna è definita come l'incapacità di rimanere vigili e svegli durante i principali episodi di veglia del giorno, con conseguenti cadute involontarie nel sonno. Il termine ipersonnia è stato usato in modo diverso nelle diverse classificazioni diagnostiche. Nell'ICSD, il termine ipersonnia è diagnostico, con il termine preferito per il reclamo è sonnolenza diurna o eccessiva sonnolenza diurna.

L'ipersonnia ricorrente, conosciuta anche come ipersonnia periodica, è composta da 2 sottotipi:

1) **Sindrome di Kleine-Levin:** associata a episodi di sonnolenza insieme ad abbuffate, ipersessualità o cambiamenti di umore.

2) **Ipersonnia mestruale:** avere episodi ricorrenti di ipersonnia che si verifica in associazione con il ciclo mestruale. Gli episodi di solito durano circa 1 settimana e si risolvono al momento della fine della mestruazione [4].

### **1.4 I disturbi del sonno legati al ritmo circadiano**

La caratteristica principale di questi disturbi è un disallineamento persistente o ricorrente tra il modello di sonno del paziente e il modello che è considerato la norma sociale. I comportamenti disadattivi influenzano la presentazione e la gravità dei disturbi del sonno del ritmo circadiano.

Il problema di fondo nella maggior parte dei disturbi del sonno del ritmo circadiano è che il paziente non riesce a dormire quando il sonno è desiderato, necessario o atteso. Gli episodi di veglia possono verificarsi in momenti indesiderati come risultato di stati di sonno che si verificano in momenti inappropriati, e quindi, il paziente può lamentare insonnia o sonnolenza eccessiva [4].

## **1.5 Parasonnie**

Le parasonnie sono fenomeni indesiderabili che si verificano prevalentemente durante il sonno. Le parasonnie consistono in movimenti, comportamenti, emozioni, percezioni, sogni e funzionamento del sistema nervoso autonomo anormali legati al sonno. Sono disturbi di risveglio, risveglio parziale e transizione di fase del sonno. Molte delle parasonnie sono manifestazioni dell'attivazione del sistema nervoso centrale. I cambiamenti del sistema nervoso autonomo e l'attività dei muscoli scheletrici sono le caratteristiche predominanti. Le parasonnie si presentano spesso in congiunzione con altri disturbi del sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Non è raro che in un paziente si verifichino diverse parasonnie.

Tre parasonnie sono state tipicamente associate all'eccitazione dal sonno non-REM, i disturbi dell'eccitazione. Elementi caratterizzanti sono anche confusione mentale o comportamento confusivo che si verificano durante o dopo il risveglio dal sonno. Questi risvegli sono comuni nei bambini e possono verificarsi non solo dal sonno notturno ma anche diurno.

Ne è un esempio il sonnambulismo: una serie di comportamenti complessi che si verificano da improvvisi risvegli dal sonno a onde lente e si traducono in un comportamento di camminata durante uno stato di coscienza alterato [4].

## **1.6 Disturbi del movimento legati al sonno**

I disturbi del movimento legati al sonno sono caratterizzati da movimenti relativamente semplici che disturbano appunto il sonno. Disturbi come l'uso periodico degli arti e la sindrome delle gambe senza riposo sono classificati in questa sezione, o anche crampi di vario genere, o il bruxismo [4].

## Capitolo 2: Analisi delle strumentazioni utilizzate per il monitoraggio del sonno

### 2.1 Polisonnografia (PSG)

#### Descrizione

Come esposto nel Capitolo 1, la polisonnografia fu la prima fra le strumentazioni utilizzate per l'analisi del sonno e rappresenta ancora oggi la tecnologia più sicura ed utilizzata.

In particolare, la PSG consiste in almeno sei sensori (si veda Figura 1):

1. Elettroencefalogramma (EEG) a sei derivazioni;
2. Elettrooculogramma (EOG);
3. Elettromiogramma (EMG);
4. Elettrocardiografia (ECG) a due derivazioni;
5. Pletismografo a impedenza o ad induttanza, per analizzare lo sforzo respiratorio addominale e toracico;
6. Pulsossimetria [8].

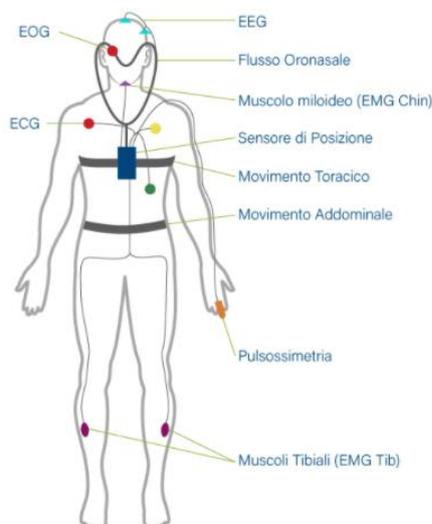


Figura 1: Schema generale del posizionamento dei vari sensori della PSG

## Metodologie

La visualizzazione diretta dei dati grezzi facilita la valutazione del tempo totale di sonno, la latenza del sonno e la percentuale del tempo di sonno trascorso nelle diverse fasi del sonno. L'EEG, l'EOG e l'EMG facciale sono usati per distinguere l'architettura del sonno e identificare il ciclo in cui appaiono i disturbi (cioè NREM contro REM).

La PSG è stata usata più comunemente per la diagnosi e il trattamento della sindrome di apnea ostruttiva (OSA), anche se disturbi meno comuni sono facilmente identificati dalla PSG di laboratorio, tra cui: la narcolessia, la RBD (disturbo del comportamento motorio) e le parasonnie NREM.

Tuttavia, i disturbi del sonno sono episodici per natura, e non appaiono necessariamente ogni notte; quindi, in una singola notte la PSG può non essere informativa. Inoltre, il costo elevato, la disponibilità limitata e il disagio da parte del paziente sperimentato (vedi Figura 2) durante una valutazione del sonno in laboratorio, che non riflette le condizioni della vita quotidiana, limitano l'utilità e la resa diagnostica della PSG [8].



*Figura 2: Soggetto sottoposto a monitoraggio del sonno tramite PSG*

## 2.2 Sensori temporanei adesivi

### Descrizione

Negli ultimi anni c'è stato un tentativo di utilizzare sensori fisiologici indossabili per condurre il monitoraggio del sonno a casa. La maggior parte dei sistemi disponibili utilizza sensori di movimento e monitora la saturazione del sangue, la frequenza cardiaca e/o la frequenza respiratoria, tutti importanti per identificare i disturbi del sonno ma insufficienti a distinguerne le fasi distinte, in particolare per i pazienti con RBD.

Recentemente sono stati descritti diversi sistemi che incorporano sensori EEG, tra cui per esempio un sistema wireless automatizzato basato su una fascia per la testa con tre sensori di tessuto rivestiti in argento. Sono stati utilizzati elettrodi auricolari per dimostrare la classificazione automatica dei dati EEG del sonno. Tuttavia, questi sistemi si basano ancora su un'interfaccia ingombrante o soffrono di un'accuratezza limitata rispetto alla PSG [8].

Un approccio promettente verso l'elettrofisiologia ambulatoriale è l'uso della tecnologia di stampa per formare array di elettrodi flessibili. Gli elettrodi stampati sono caratterizzati dalla loro conformità con la pelle, dall'essere estremamente leggeri, dalla loro facilità di posizionamento sulla pelle e dal loro miglior comfort per l'utente. Gli elettrodi BrainStatus e cEEGrid [9] sono due esempi di successo. Gli array di elettrodi possono infatti essere posizionati rapidamente sulla fronte del paziente o dietro l'orecchio.

Questo tipo di strumentazione ha ad esempio garantito l'identificazione di bruxismo nei pazienti.

Tuttavia, questi sistemi sono incompatibili con l'EMG e richiedono un rivestimento in gel per stabilire un contatto a bassa impedenza con la pelle. Un sistema domiciliare che offra una registrazione elettrofisiologica di alta qualità di EEG, EOG ed EMG, così come il comfort e la facilità d'uso in un ambiente naturale, è ancora una sfida insoddisfatta [8].

## **Metodologie**

Un layout di elettrodi dedicato è progettato per catturare EEG, EOG e sEMG (surface electromyography). Gli array sono poi implementati su sottili pellicole di poliuretano. Uno strato iniziale di argento viene applicato per stabilire le linee di collegamento. Un secondo strato di carbonio è utilizzato per definire i siti degli elettrodi. Un biadesivo viene impiegato per stabilire un attacco stabile alla pelle. I test di fattibilità iniziali vengono eseguiti utilizzando una versione prototipo dell'elettrodo [8].

L'array di elettrodi specifico per il sonno comprende due sEMG (elettrodi 1 e 2), due EOG (elettrodi 3 e 4) e quattro elettrodi EEG sulla fronte (elettrodi 5-8) (si veda Figura 9).

L'array di elettrodi comprende un film adesivo per la pelle per un fissaggio facile e stabile alla pelle. Su entrambi i lati, l'array è coperto da due strati protettivi temporanei per facilitarne l'applicazione. Lo strato protettivo sul lato della pelle viene rimosso subito prima del posizionamento, seguito dalla rimozione dello strato protettivo sul lato superiore. Tutti gli elettrodi hanno un diametro di 1 cm. La parte esposta di ogni elettrodo (cioè a contatto con la pelle) è uno strato carbonio-biocompatibile [8].

### Esempio di sperimentazione

Nell'articolo "Home monitoring of sleep with a temporary-tattoo EEG, EOG and EMG electrode array: a feasibility study" di Shiran Shustak, pubblicato nel 2019 dal Journal of Neuronal Engineering [8], viene esposto un esempio di analisi di monitoraggio del sonno su nove volontari sani.

L'array singolo personalizzato per EEG, EOG e sEMG è stato aderito al lato destro del viso dei soggetti (vedi Figura 3). Un elettrodo di massa monouso (NATUS, 019-409100\

Spes medica, DENIS01526) è stato posizionato ~5 mm dietro l'orecchio sul processo mastoideo. L'applicazione della matrice sulla pelle ha richiesto ~5 min per impostare e la registrazione si è stabilizzata dopo ~3 min in tutti i canali. Tutti gli esperimenti sono stati condotti su volontari in conformità con le linee guida di Helsinki e regolamenti per la ricerca umana e sono stati approvati dal comitato etico istituzionale Review Board a Tel Aviv University e TASMC.

Il posizionamento degli array sulla pelle ha comportato le seguenti fasi. In primo luogo, gli elettrodi sono stati collegati ad un amplificatore wireless attraverso un connettore a forza di inserimento zero (ZIF). Successivamente, lo strato protettivo adesivo è stato rimosso e l'array è stato posizionato sul volto pulito del soggetto. Il secondo strato protettivo è poi stato rimosso. Infine, una fascia morbida per la testa è stata utilizzata per fissare l'amplificatore (si veda Figura 3) [8].

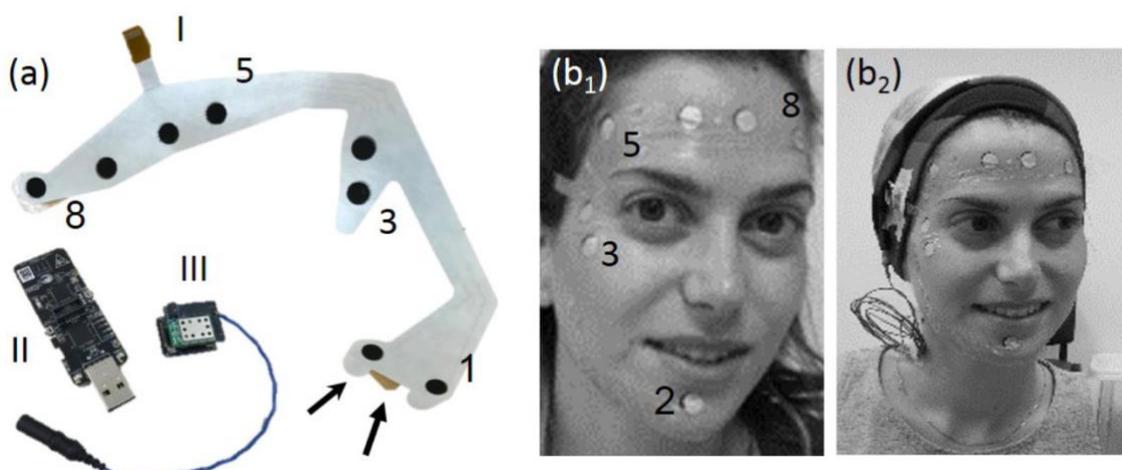


Figura 3: Esempio di applicazione di elettrodi temporanei su paziente e loro componentistiche

Per l'analisi delle onde e dei singoli segnali (vedi Figura 4), è stato implementato un sistema compatto di registrazione wireless per amplificare e trasferire i dati a un computer portatile per la post-elaborazione (BioPot, SensoMedical). Il sistema wireless era composto da un chip Intan integrato su un circuito stampato (PCB) personalizzato, un chip Bluetooth a bassa energia (BLE) e una batteria. I dati sono stati dunque registrati online utilizzando un programma LabVIEW e analizzati utilizzando una GUI MATLAB personalizzata per l'analisi del sonno. Il segnale è stato campionato a 486 Hz e filtrato utilizzando un filtro Notch a 50 Hz e un filtro passa-banda Butterworth di quarto ordine a 0.3-35Hz per EEG e EOG, e a 10-242 Hz per sEMG (vedi Figura 4) [8].

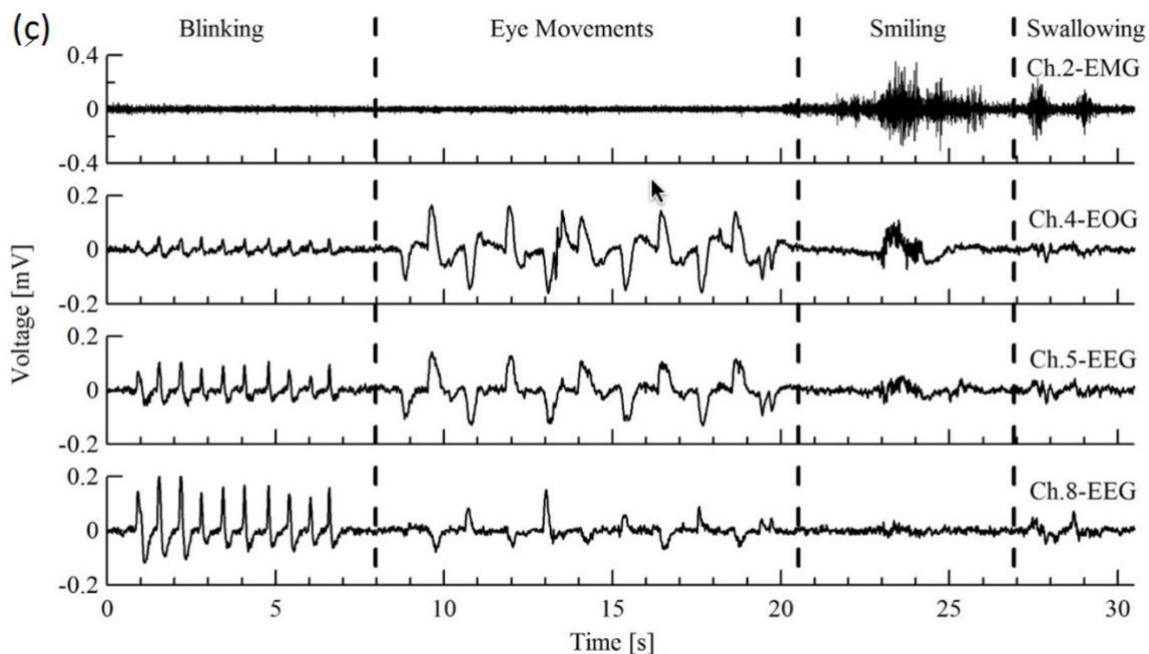


Figura 4: Registrazioni durante le analisi di convalida (ammiccamento, movimenti degli occhi, sorriso e deglutizione) di quattro canali rappresentativi. In alto: sEMG. Centro: EOG. In basso: due canali EEG (lato destro e sinistro).

Le prestazioni di registrazione sono state valutate:

- utilizzando una serie di movimenti facciali tipici per la convalida del sEMG e dei segnali EOG ed EEG;
- in un laboratorio EEG al Tel Aviv Sourasky Medical Center (TASMC) per la convalida rispetto ai sistemi standard (un EEG completo e una registrazione video);
- in un ambiente domestico per la valutazione della fattibilità.

### **Analisi dei risultati ottenuti**

I dati raccolti durante la convalida sono stati esplorati e confrontati con le registrazioni video e tra i soggetti. L'affidabilità dei test è stata esplorata chiedendo ai soggetti di ripetere i movimenti continuativamente prima di ogni registrazione. I dati raccolti durante il sonno sono stati confrontati con il sistema EEG completo per esplorare la validità dei segnali. Questi sono risultati affidabili sia nelle registrazioni di laboratorio che in quelle a casa. Il monitoraggio notturno a casa è stato valutato da un tecnico formato secondo il manuale dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM). Nel lavoro [8], i dati sono stati filtrati e presentati in base alle convenzioni determinati dalla PSG.

L'array è stato testato su nove volontari sani (età:  $34,78 \pm 7,49$ , 77,8% femmine). In genere, la registrazione dall'array di elettrodi ha mostrato una rapida stabilizzazione, raggiungendo una radice quadrata media del rumore di base (RMS) di  $0,0110 \pm 0,0034$  mV (derivato dai segnali sEMG 5s nella prima mezz'ora di registrazione, in otto soggetti). I posizionamenti degli elettrodi hanno portato a 7-8 canali di registrazione operativi e stabili. Canali operativi sono stati definiti come canali con rumore RMS inferiore a 20  $\mu$ V dove il rumore RMS è stato derivato da tutti i canali all'inizio della misurazione durante una finestra di tempo che non mostra attività EMG. I canali operativi all'inizio di una misurazione sono rimasti stabili per tutta la misura e non sono stati osservati distacchi.

Le prestazioni di registrazione del sistema sono state prima valutate da una serie di compiti di convalida, tra cui: battito degli occhi, movimenti degli occhi da destra a sinistra, sorriso e deglutizione [8].

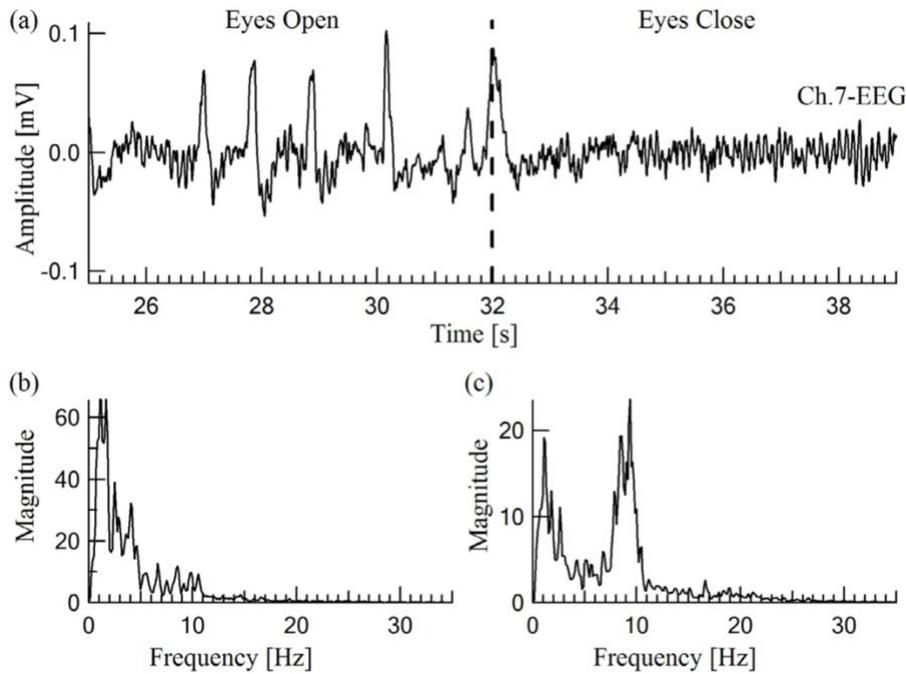


Figura 5: a) Registrazione EEG da un soggetto con gli occhi aperti e chiusi. La linea tratteggiata indica la chiusura volontaria degli occhi. (b) Spettri di potenza di segmenti di 30 sec di dati EEG con gli occhi aperti. (c) Spettri di potenza di segmenti di 30 sec di dati EEG con gli occhi chiusi.

La Figura 5 mostra dati filtrati sEMG (in alto), EOG (al centro) ed EEG (in basso), utilizzando il sistema wireless con un soggetto sdraiato a letto. Come previsto, l'effetto di ammiccamento è più evidente nei canali EEG, i movimenti oculari sono stati raccolti dall' EOG e i canali EEG, mentre l'atto di sorridere e la deglutizione sono stati registrati nei canali sEMG inferiore. La polarità dell'artefatto del movimento degli occhi nei canali 5 e 8 (situati sui lati opposti della fronte) risulta invertita. I risultati sono stati coerenti in tutte le prove e tra i soggetti.

Mentre i segnali sEMG e EOG sono relativamente pronunciati ( $>100 \mu\text{V}$ ), i segnali EEG sono tipicamente contrassegnati da segnali relativamente bassi. Per convalidare le prestazioni di registrazione EEG, è stata prima stabilita la capacità di catturare le onde Alfa. Sono poi state utilizzate registrazioni di 30 s con gli occhi aperti e chiusi (Figura 5). Prima della chiusura volontaria degli occhi (segnata da una linea tratteggiata sempre in Figura 5), il battito degli occhi è evidente nel canale EEG (canale 7). Dopo la chiusura degli occhi e il rilassamento, l'analisi della potenza spettrale rivela un chiaro inizio di onde Alpha a  $\sim 10 \text{ Hz}$  (Figura 5 (c)). Per valutare la stabilità di registrazione del segnale durante i disturbi meccanici (ad esempio cambiando la postura durante il sonno), i soggetti sono stati monitorati visivamente da una videocamera durante una sessione di sonno in un letto d'ospedale, mentre venivano registrati contemporaneamente sia con l'array di elettrodi temporanei, che con un sistema EEG 10-20.

Tutti i soggetti hanno riferito che il sistema era comodo e che il suo uso non interferiva con il loro normale posizionamento nel sonno.

Dopo che il movimento è stato completato, i segnali si sono stabilizzati e sono tornati alla linea di base.

Per necessità di rilevazione dell'accuratezza delle misure di segnale ottenute, dato che era presente un errore stocastico additivo al segnale, detto rumore di base, è stata identificata un'approssimazione detta RMS del rumore, equivalente alla deviazione standard.

In queste analisi l'RMS era inferiore a  $20 \mu\text{V}$  ed è stato derivato da tutti i canali all'inizio della misurazione durante una finestra di tempo che non mostra attività EMG [8].

Di seguito i risultati ottenuti.

- Il RMS (calcolato su 5 s prima di girare) era: 0.0164, 0.0091, e 0.0088 mV al sEMG, EOG e segnale EEG, rispettivamente.
- Il RMS (durante 5 s di svolta) era: 0.0377, 0.5678, e 0.5082 mV al segnale sEMG, EOG ed EEG, rispettivamente.
- Il RMS (a 5 s dopo la svolta) era: 0.0123, 0.0063, e 0.0061 mV al sEMG, EOG e segnale EEG, rispettivamente [8].

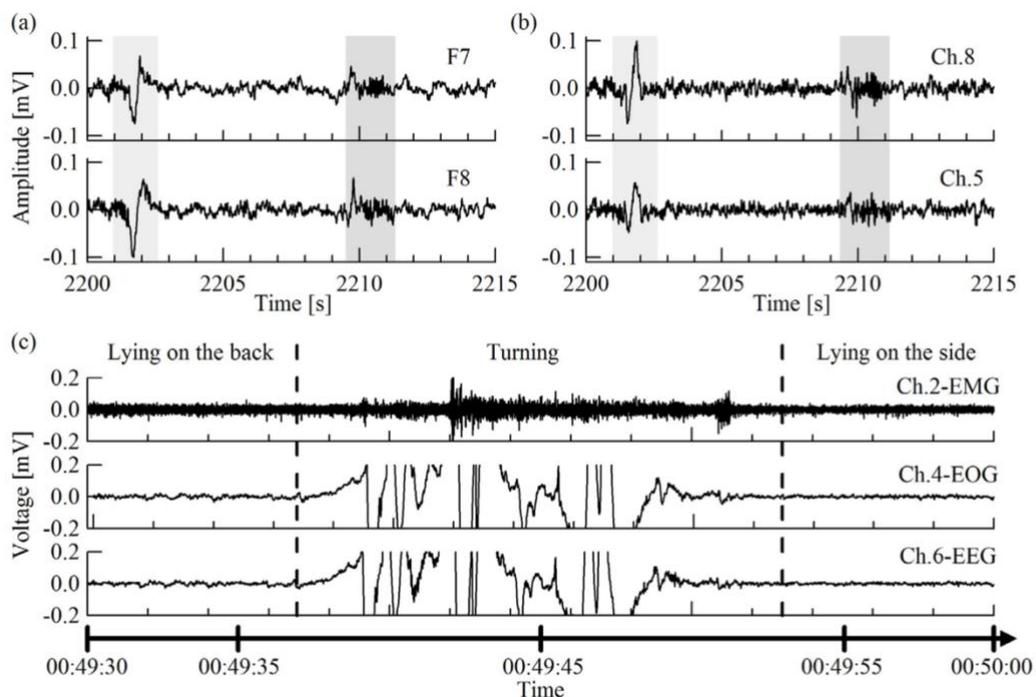


Figura 6: Qualità dei dati di un array di elettrodi a tatuaggio temporaneo rispetto a un sistema commerciale EEG 10-20 in un ambiente ospedaliero monitorato durante un pisolino pomeridiano. (a) Tensione rispetto al tempo registrata con il sistema EEG 10-20 (F7 e F8). (b) Tensione rispetto al tempo registrata con il sistema wireless (elettrodi 8 e 5). Complessi K e fusi di sonno sono chiaramente evidenti in entrambi i sistemi. (c) sEMG, EOG, segnale EEG. Gli artefatti di movimento durante il rotolamento del soggetto nel letto sono evidenti.

I dati in Figura 6, inoltre, ritraggono due ulteriori risultati; in primo luogo, mostra la capacità della matrice di registrare le prime fasi del sonno NREM. La fase 2 è facilmente osservabile, come evidenziato dai complessi k e dai fusi (aree ombreggiate).

Inoltre, la Figura 6(a) e (b) mostrano un confronto tra i dati raccolti simultaneamente da elettrodi di sistemi diversi, posizionati uno vicino all'altro (canali 5 e 8 nel sistema di tatuaggio temporaneo ed elettrodi posti a F7 e F8 con il sistema convenzionale 10-20). I segnali registrati con il tatuaggio temporaneo e il sistema 10-20 erano visivamente simili (ad esempio, tutti e dieci gli ammiccamenti degli occhi erano visibili in entrambi i segnali). Inoltre, è stata valutata la correlazione di tre soggetti tra i dati registrati con entrambi i sistemi durante i compiti di ammiccamento (canale 8 contro Fp1). Un valore di correlazione di  $0,8164 \pm 0,0753$  ha confermato l'affidabilità delle registrazioni del tatuaggio temporaneo rispetto al sistema convenzionale 10-20.

Una registrazione di una notte intera (~ 6 ore) è stata eseguita a casa dei soggetti ( $n = 4$ ), mentre dormivano nel loro letto [8].

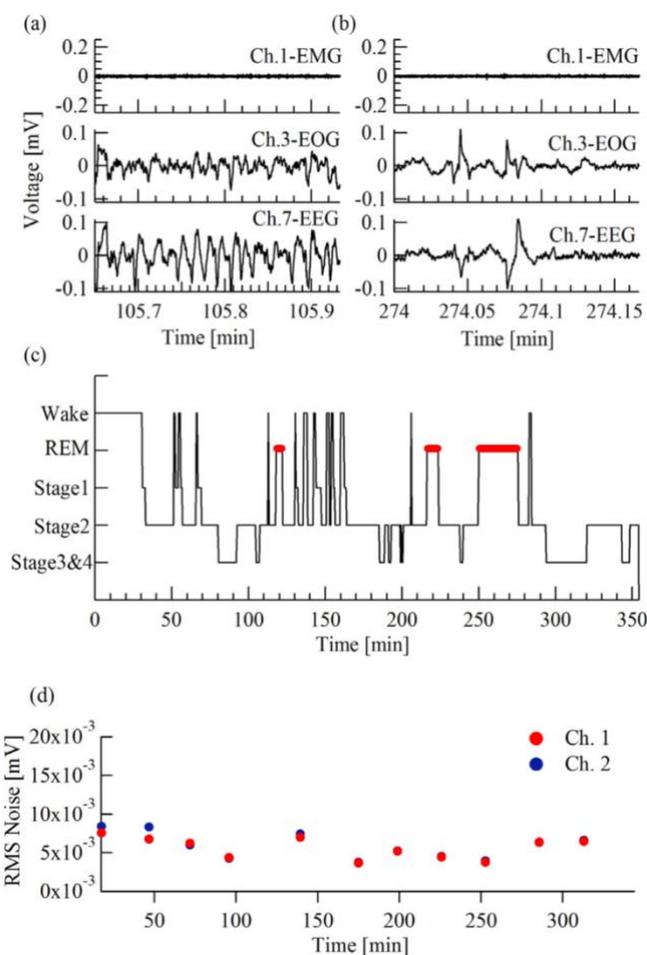


Figura 7: Un esempio di una registrazione notturna completa a casa di un soggetto. (a) Fase 3 e 4. (b) Fase REM. In alto: sEMG (elettrodo 1). Centro: EOG (elettrodo 3). In basso: EEG (elettrodo 7). (c) Un ipnogramma notturno completo segnato da uno specialista del sonno. (d) Rumore RMS misurato dai canali sEMG (elettrodi 1 e 2) durante una notte intera di sonno.

Infine, la Figura 7 evidenzia come i canali EEG abbiano rivelato anche le fasi più profonde del sonno: stadio 3 e 4 (Figura 7(a)) e sonno REM (Figura 7(b)). Un ipnogramma, tracciato da un tecnico del sonno addestrato (Figura 7(c)), mostra la tipica transizione tra le fasi notturne, caratterizzata da frequenti risvegli nelle prime due ore e tre cicli REM. Il livello di rumore di base misurato sui canali sEMG è presentato nella Figura 7(d). Per tutta la misurazione, il rumore è rimasto stabile nella gamma di  $0.0057 \pm 0.0014$  mV (Figura 7(d)) [8].

### 2.3 Altre strumentazioni esistenti per il monitoraggio del sonno

Diversi gruppi di scienziati da tutto il mondo hanno sviluppato ulteriori tecnologie che, sebbene non a livello della PSG in fatto di accuratezza ed affidabilità, possono ritenersi molto utili per questo tipo di analisi del sonno. Questo genere di tecnologie sono comunemente chiamate dispositivi mHealth [10].

In particolare:

- ❖ *Baron et al*: Sleep Bunny, che include: una app per cellulare con un tracciatore indossabile. Dopo vari test, il paziente ha dichiarato grande comodità del tracciatore, ma ha consigliato qualche miglioramento dell'applicazione per quanto riguarda notifiche e reminder [10].
- ❖ *Castiglioni et al*: studio di fattibilità dell'indossare un *MagIC-SCG*, strumentazione polso-sternale da indossare durante il sonno ad elevata altitudine, che determinerebbe stati di ipossia. Questo dispositivo ha rilevato dati: ECG, movimenti respiratori, accelerazioni sternali e saturazione di ossigeno. Lo studio dimostra la fattibilità del registrare e utilizzare l'equipaggiamento in condizioni ad elevate altitudini [10].
- ❖ *Di Rienzo et al*: studio di fattibilità di stimare le funzioni cardiache come contrazione e rilassamento isovolumetrico o contrazione ventricolare durante il periodo di sonno. I dati vengono trasmessi in tempo reale ad un dispositivo esterno via connessione bluetooth [10].
- ❖ *Kayyal et al*: analizza la fattibilità di un registratore indossabile direttamente a casa del paziente. Corrisponde ad una PSG da casa posizionata nella regione toracica del soggetto e registra: movimenti respiratori, saturazione di ossigeno, flusso d'aria, russare, posizione del corpo ed ECG. Questo studio dimostra la fattibilità di utilizzare uno strumento personale a casa del paziente e non in un laboratorio apposito [10].
- ❖ *Fagherazzi et al*: sottolineare gli elementi caratterizzanti il sonno insufficiente. Gli autori hanno analizzato sette notti consecutive di sonno profondo totale o parziale di un vasto numero di soggetti che utilizzavano *Whitings devices* indossabili. Hanno utilizzato un algoritmo che usava dati ottenuti sia dall'accelerometro che dal sensore di temperatura. Si arrivò a definire sonno insufficiente quando sotto al livello di 0.40. Questi studi hanno anche mostrato come giovani uomini con elevato battito cardiaco e alta pressione sanguigna sono a rischio maggiore di avere peggior qualità di sonno [10].

- ❖ *Migliorini et al*: comparare registri di sonno tra una popolazione sana e un paziente affetto da bipolarismo. Il monitoraggio è stato effettuato con delle *Smartex T-shirt* equipaggiate con sensori. I dati hanno rilevato: ECG, attività respiratoria e movimento via accelerometro. I risultati hanno mostrato una diminuzione del battito cardiaco nel soggetto affetto da bipolarismo e un aumento della percentuale di sonno paradossale (fase REM). Sono risultati che andrebbero ancora del tutto confermati, ma sembrano essere un modo interessante per identificare disturbi emergenti depressivi [10].
- ❖ *Sringean et al*: comparazione del sonno di soggetti affetti da Parkinson in casa con i loro partner come controllori sani, per fornire un'analisi quantitativa dell'ipocinesia notturna (ridotta attività muscolare). Sono stati utilizzati sensori indossati su tronco ed arti. I dati includevano: numero, velocità, accelerazione, livello e durata di giri di vite su sé stessi, numero di uscite dal letto e movimenti di arti. I ricercatori hanno notato l'efficacia del loro sistema per registrare i movimenti notturni, dimostrando la significativa presenza di ipocinesia notturna [10].
- ❖ *De Zambotti et al*: comparare simultaneamente dati da *Jawbone UP* con i dati collezionati dalla PSG. Il *Jawbone UP* è un bracciale, nella prima versione, che registra i dati dell'accelerometro. È stato mostrato come le stime di questi parametri siano in buon accordo con quelli della PSG [10].
- ❖ *Kang et al*: comparare il dispositivo *Fitbit Flex* con la PSG in termini di accuratezza di percezione dei picchi di sonno. Hanno studiato una popolazione di quarantuno soggetti che soffrivano di insonnia e ventuno con una buona qualità del sonno. I partecipanti hanno indossato un dispositivo elettronico mentre era in corso la PSG per una notte. I dati di interesse in questo studio erano: TST (Total Sleep Time), efficienza del sonno (SE), lunghezza dell'insorgenza del sonno (WASO). Hanno concluso che la frequenza di accordo fosse alta nei soggetti con buon sonno ma significativamente bassa in quelli che soffrivano di insonnia [10].
- ❖ *Looney et al*: comparare simultaneamente dati elettroencefalografici ottenuti con elettrodi standard posti a livello dello scalpo e quelli ottenuti con un dispositivo auricolare durante il sonno. Le linee ottenute mostravano come ci fosse una significativa concordanza fra i due grafici ottenuti [10].
- ❖ *Parak et al*: comparare i dati ricavati dal battito cardiaco notturno con l'orologio *PulseOn* con il test di riferimento, l'ECG. Lo studio, condotto a casa, ha mostrato come il dispositivo ha correttamente rilevato 99.57% dei battiti, rendendo questo metodo estremamente accurato [10].

- ❖ *Mantua et al*: comparare i dati da cinque dispositivi portatili con quelli della PSG. I cinque dispositivi erano: *Actiwatch*, *Basis*, *Misfit Shine*, *Fitbit Flex* e *Withings Pulse O2*. Le analisi sono state condotte simultaneamente e hanno concluso che non ci fosse differenza stimabile fra PSG e i dispositivi. Inoltre, solo *Actiwatch* aveva dati concordanti con la linea di riferimento del SE test. Il tempo di sonno leggero differiva invece fra tutti i dispositivi. Infine, la correlazione fra tempo di sonno profondo era significativa solo per *Basis* [10].
- ❖ *Liang et al*: esaminare l'accuratezza di *Fitbit Charge 2* per la misurazione delle probabilità di transizione fra il risveglio, il sonno leggero, il sonno pesante e la fase REM in condizioni di vita non impegnata. I dati raccolti coinvolgevano ventitré soggetti. *Fitbit* tendeva a sovrastimare la probabilità di durata nello stato di sonno mentre sottostimava il passaggio da una fase di sonno ad un'altra [10].
- ❖ *Dafna et al*: studiare l'uso di strumentazioni indossabili per l'analisi di suono respiratorio, con l'obiettivo di stimare il tasso di respirazione analizzando il segnale audio. I dati sono stati comparati con quelli della PSG. I ricercatori hanno concluso che questo metodo è non invasivo e non influenza il sonno del soggetto [10].
- ❖ *Sano et al*: comparare i dati dell'EEG con quelli del *Q sensor Affectiva*, per l'analisi delle fasi di risveglio e di addormentarsi in un laboratorio specializzato. Il *Q Sensor Affectiva* è un orologio che monitora la temperatura della pelle, conduttanza cutanea, accelerazione. Sembra che la combinazione di accelerazione e temperatura della pelle siano i più influenti per la classificazione di sonno-veglia [10].
- ❖ *Sargent et al*: valutare la validità di uno strumento commerciale indossabile tramite il *Fitbit HR Charge*, per misurare la TST. Questo studio ha mostrato come il *Fitbit* sovrastimi la TST per i periodi di sonno notturno e per i sonnellini diurni [10].
- ❖ *Kuo et al*: utilizzare un palmare da polso basato sull'actimetria, dispositivo basato su efficienza energetica e accurato nel misurare SE, TST, periodo di sonno, risvegli notturni. Contemporaneamente, sono state attuate misurazioni tramite PSG. Le differenti variabili concordavano ed erano significativamente correlate con TST e SE. Ottimo metodo per monitorare a casa del paziente [10].
- ❖ *Rodriguez-Villegas et al*: comparare l'efficacia di un sistema wireless per l'analisi dell'apnea e dell'ipoapnea (respirazione ridotta) con l'analisi rispettiva della PSG. Dispositivo di 17 gr localizzato sulla pelle dell'area anteriore del collo. È stata registrata turbolenza nella trachea utilizzando una camera acustica. Il dispositivo aveva una

tolleranza maggiore rispetto alla PSG. In conclusione, è un dispositivo ottimo per monitorare apnee, ma non sostituirebbe un completo monitoraggio di laboratorio [10].

## Capitolo 3: Monitoraggio del sonno in soggetti affetti da Parkinson

### 3.1 Definizione

Il morbo di Parkinson (PD) appartiene a un gruppo di condizioni chiamate disturbi del sistema motorio, che causano movimenti involontari o incontrollabili del corpo. La causa precisa del Parkinson è sconosciuta, ma alcuni casi sembrano ereditari mentre altri si pensa si verifichino per una combinazione di fattori genetici e ambientali che scatenano la malattia.

Nel PD, le cellule cerebrali si danneggiano o muoiono nella parte del cervello che produce la dopamina, una sostanza chimica necessaria per produrre movimenti fluidi e mirati.

I quattro sintomi principali del PD sono:

1. tremore, che ha un caratteristico movimento ritmico avanti e indietro (vedi Figura 8);
2. rigidità muscolare o resistenza al movimento, in cui i muscoli rimangono costantemente tesi e contratti;
3. bradicinesia, un rallentamento del movimento spontaneo e autonomo che può rendere difficile svolgere compiti semplici o eseguire rapidamente movimenti di routine;
4. instabilità posturale, alterazione dell'equilibrio e cambiamenti nella postura che possono aumentare il rischio di cadute.

Altri sintomi possono includere difficoltà a deglutire, masticare o parlare; cambiamenti emotivi; problemi urinari o costipazione; demenza o altri problemi cognitivi; affaticamento e problemi di sonno.

Il PD di solito colpisce le persone intorno ai 70 anni, ma può manifestarsi anche prima. Colpisce gli uomini maggiormente delle donne ed attualmente non ci sono test specifici che diagnostichino il PD sporadico [11].



Figura 8: esempio visibile di soggetto affetto da morbo di Parkinson

### **3.2 Trattamento della patologia**

Attualmente, non esiste una cura per questo tipo di morbo, ma una varietà di farmaci fornisce un sollievo decisivo dai sintomi. Di solito, agli individui affetti viene somministrata levodopa, un precursore del neurotrasmettitore dopamina, combinata con carbidopa, sostanza che presenta attività antipertensiva ed inibitrice del meccanismo di dopa-decarbossilasi periferica. La carbidopa ritarda la conversione della levodopa in dopamina finché non raggiunge il cervello. Le cellule nervose possono usare la levodopa per produrre dopamina e rifornire la scorta in calo del cervello. Sebbene la levodopa aiuti la maggior parte delle persone con PD, non tutti i soggetti rispondono allo stesso modo al farmaco.

La bradicinesia e la rigidità hanno una risposta migliore, mentre il tremore può essere ridotto solo marginalmente. Al contempo, i problemi di equilibrio e altri sintomi possono non essere alleviati affatto.

In alcuni casi, la chirurgia può essere appropriata se la malattia non risponde ai farmaci. Un'opzione è la stimolazione cerebrale profonda (DBS), in cui degli elettrodi sono impiantati nel cervello e collegati a un piccolo dispositivo elettrico, chiamato generatore di impulsi, per stimolare in modo indolore il cervello per bloccare i segnali che causano molti dei sintomi motori della PD. La DBS è generalmente appropriata per i pazienti che non sono riusciti ad ottenere risposte soddisfacenti tramite la terapia farmacologica. Tuttavia, la DBS non ferma la progressione del PD e alcuni problemi possono gradualmente tornare [11].

### **3.3 Parkinson e analisi del sonno**

La regolazione del sonno e della veglia si basa su una funzione altamente complessa e integrata di molteplici aree cerebrali e neurotrasmettitori, molti dei quali hanno dimostrato di essere interessati anche nei pazienti con malattia di Parkinson. Con questo sfondo fisiopatologico, non è sorprendente che i disturbi del sonno e della veglia siano quasi onnipresenti nei pazienti con PD. Un'indagine spesso citata condotta nel 1988 ha rilevato che tra i pazienti con PD, il 98% aveva sperimentato disturbi durante la notte o al risveglio dall'inizio della loro malattia, e la regolazione disturbata della veglia ha dimostrato di essere una caratteristica prominente fino al 30% dei pazienti con PD [12].

Inoltre, ci sono ulteriori importanti fattori che contribuiscono ai disturbi del sonno e della veglia nei pazienti con PD, questi includono i farmaci dopaminergici, che sono noti per influenzare la regolazione del sonno e della veglia, così come altri farmaci utilizzati in questa popolazione anziana e spesso affetta da altre patologie parallele. Inoltre, anche i fattori legati allo stile di

vita e i disturbi del controllo degli impulsi, un effetto collaterale frequente dei farmaci dopaminergici, possono giocare un ruolo nello sviluppo e nella continuazione dei disturbi del sonno nei pazienti con PD [12].

Una caratteristica interessante, ma spesso trascurata, del PD riguarda l'interazione tra sonno e funzione motoria, con beneficio del sonno, cioè alcuni pazienti sperimentano un miglioramento della funzione motoria al risveglio, mentre altri sperimentano effetti positivi della privazione del sonno sulla funzione motoria [12].

Nei pazienti con PD, sia la macrostruttura del sonno (che si manifesta per esempio come frammentazione del sonno e un relativo aumento del sonno primario) sia la microstruttura del sonno (che si manifesta come integrità disturbata di certe fasi del sonno, per esempio: fusi del sonno e complessi K disturbati, o atonia muscolare insufficiente durante il sonno REM [13]) sono interessate.

La gamma di disturbi del sonno nel PD comprende l'intero spettro di categorie di disturbi del sonno come delineato nella classificazione internazionale dei disturbi del sonno, terza edizione (ICSD-3) [14].

Le categorie di disturbi del sonno evidenti nei pazienti con PD comprendono quindi:

- l'insonnia e i disturbi della sonnolenza diurna;
- i disturbi respiratori legati al sonno;
- i disturbi del ciclo circadiano;
- i disturbi del movimento legati al sonno, cioè la sindrome delle gambe senza riposo (RLS);
- le parasonnie [12].

### **Insonnia**

I sintomi registrati nei pazienti affetti da Parkinson sono prevalentemente simili a quelli già descritti nel Capitolo 2 (Insonnie).

Tuttavia, la relazione tra PD e sonnolenza diurna è controversa, e un ampio studio, descritto nell'articolo di A. Stefani e B. Högl, «*Sleep in Parkinson's disease*» pubblicato dal US National Library of Medicine, National Institute of Health PMC il 24 Giugno 2019 [12], utilizzando la scala di sonnolenza Epworth, il gruppo Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) analizzò 423 pazienti affetti da PD. Lo studio non ha riportato alcuna differenza nella prevalenza di eccessiva sonnolenza nei pazienti PD non trattati rispetto ai controlli sani. Un follow-up di 3 anni mostrò poi che la sonnolenza diurna aumenta significativamente nel tempo

nei primi anni del Parkinson, con un effetto dose-dipendente della terapia dopaminergica, suggerendo un ruolo rilevante della terapia specifica per il PD più che meccanismi fisiopatologici sottostanti per l'eccessiva sonnolenza diurna nella patologia [12].

### **Disturbi respiratori**

I primi monitoraggi hanno mostrato una grande variabilità dei disturbi respiratori legati al sonno nel morbo di Parkinson. Anche in pazienti senza una diagnosi confermata di apnea notturna manifesta è stata riportata una correlazione significativa tra russamento pesante e sonnolenza diurna per il PD. Inoltre, uno studio ha dimostrato che i disturbi respiratori del sonno manifesti o subclinici sono presenti fino al 50% dei pazienti con PD, ma, a differenza dei pazienti non-PD, la struttura del sonno nel Parkinson non si normalizza con il trattamento CPAP (Terapia a pressione positiva continua delle vie aeree).

Queste osservazioni portano a chiedersi se l'apnea del sonno sia una causa di sonnolenza nei pazienti con PD e quando sia clinicamente rilevante. Queste preoccupazioni evidenziano l'importanza di un'anamnesi dettagliata del sonno e la necessità di eseguire studi adeguati nel Parkinson per tenere conto di tutti i disturbi. Tuttavia, anche i sintomi comunemente associati all'apnea del sonno possono non essere correlati all'AHI (Apnea Hypopnea Index) nel PD; i pazienti PD con apnea del sonno rilevante dovrebbero essere trattati come regola generale a causa dei probabili esiti cardiovascolari negativi a lungo termine, anche se mancano studi comparativi di follow-up a lungo termine che indaghino gli esiti cardiovascolari nei pazienti PD con disturbi respiratori correlati al sonno trattati e non trattati [16].

### **Disturbi circadiani**

La regolazione del sonno e della veglia è una funzione altamente complessa e integrata che coinvolge molteplici aree cerebrali e neurotrasmettitori, molti dei quali sono compromessi nel PD. La dopamina, per esempio, gioca un ruolo chiave nel sistema circadiano, ma anche il suo metabolismo e la sua attività sono fortemente influenzati dall'orologio circadiano. Inoltre, la compromissione della funzione circadiana nel PD è rilevante non solo per i cicli sonno-veglia, ma anche per i sintomi motori, autonomi, cognitivi e psichiatrici nei pazienti PD.

Varie pubblicazioni evidenziano la complessità e la natura multifattoriale dei disturbi del ritmo circadiano nel Parkinson, il che implica che un'accurata valutazione clinica e strumentale (utilizzando ad esempio l'actigrafia e la polisonnografia) sia necessaria in questi pazienti per

identificare la causa principale nella compromissione del ciclo sonno-veglia e fornire un trattamento personalizzato [16].

### **Disturbi del movimento**

Tra i disturbi del movimento legati al sonno, la RLS (sindrome delle gambe senza riposo) e i movimenti periodici delle gambe nel sonno (PLMS) sono stati particolarmente studiati nei pazienti con PD e questo aspetto è stato recentemente rivisto da Högl e Stefani nell'articolo sopra citato.

Negli ultimi tre decenni, molteplici studi hanno cercato di valutare la frequenza della RLS nei pazienti con Parkinson producendo risultati molto discordanti che vanno dallo 0% al 52,3%. Insieme a queste discrepanze, alcuni autori hanno notato presto che la diagnosi di RLS può essere confusa nei pazienti con PD a causa della potenziale sovrapposizione dei sintomi RLS con la distonia mattutina, l'acatisia (irrequietezza motoria), la neuropatia dolorosa, l'ipocinesia notturna (che può essere associata ad un desiderio di muoversi), la discinesia bifasica e i crampi notturni alle gambe.

È però interessante notare come l'aumento della RLS sia presente molto raramente nei pazienti affetti da Parkinson, probabilmente a causa di una diversa alterazione sottostante nei circuiti dopaminergici nella RLS (disfunzione dopaminergica) e nel PD (deficit dopaminergico), e diverse risposte di questi circuiti alterati alla terapia dopaminergica [12].

### **RBD e altre parasonnie**

Nei pazienti con PD, oltre alla ben nota e peculiare comparsa del disturbo del comportamento nel sonno REM (RBD), sono state descritte anche parasonnie non REM (ad esempio il sonnambulismo) e il disturbo di sovrapposizione di parasonnie.

Nell'articolo di Poryazova, R; Waldvogel, D e Bassetti, CL dal titolo «Sleepwalking in patients with Parkinson disease» pubblicato da Arch Neurol nel 2007 [17], sono descritte delle analisi effettuate riguardanti la presenza di sonnambulismo in 165 pazienti consecutivi con PD.

Il 3,6% (n = 6) ha riportato il sonnambulismo in età adulta. In 4 pazienti su 6, la RBD è stata rilevata dalla video-polisonnografia (vPSG). In un altro studio, la vPSG è stata utilizzata per valutare 30 pazienti con Parkinson (10 di loro con una storia di sonnambulismo, 10 con una storia di RBD e 10 senza una storia di parasonnia). Anche in questo caso, 8 dei 10 pazienti con una storia di sonnambulismo hanno presentato RBD sul vPSG. Il sonnambulismo in questi casi era associato a depressione, a una maggiore gravità della malattia e a disabilità funzionale.

La RBD colpisce fino al 47% dei pazienti con Parkinson. In passato la RBD ha ricevuto molta attenzione per il fatto che può precedere il PD di più di un decennio, ma c'è anche la possibilità che l'insorgenza della RBD sia più o meno simultanea all'insorgenza del PD o che la RBD segua l'insorgenza del PD di diversi anni [12].

Inoltre, l'International Parkinson and Movement Disorder Society ha calcolato che il rapporto di probabilità confermato dalla PSG di più dell'80% di soffrire di PD prodromica è 130 nei pazienti con RBD isolata (precedentemente chiamata "idiopatica") [18]. Tuttavia, questo è vero ed è stato ampiamente confermato solo per la RBD confermata da vPSG. Infatti, il rapporto di verosimiglianza, detto likelihood ratio (LR), scende a 2,3 in caso di risposta positiva ad un test di screening per RBD con specificità documentata dell'80-99%. Ciò è ancora più rilevante se si considera che un numero crescente di studi ha riportato una minore specificità dei questionari validati per la RBD al di fuori del contesto degli studi di validazione [12].

In conclusione, il sonno e la sua regolazione sono aspetti rilevanti nei pazienti con malattia di Parkinson. I disturbi del sonno e della veglia in questa patologia sono spesso riportati e comprendono l'intero spettro delle categorie di disturbi del sonno. Tuttavia, per la maggior parte di essi ci sono dati discordanti in letteratura e gli studi di trattamento specificamente condotti su pazienti con malattia di Parkinson sono per lo più mancanti. Pertanto, questi aspetti dovrebbero essere ulteriormente chiariti in studi futuri. In particolare, le questioni aperte con dati discordanti come la rilevanza della sindrome delle gambe senza riposo e l'apnea del sonno nella malattia di Parkinson dovrebbero essere separati. Inoltre, i disturbi del ritmo circadiano sono molto rilevanti in questi pazienti e meritano maggiore attenzione e indagini in quanto il loro riconoscimento e trattamento potrebbe migliorare notevolmente la qualità della vita dei pazienti con malattia di Parkinson. Altri aspetti meno compresi come il beneficio del sonno e l'effetto della privazione del sonno devono essere ulteriormente studiati [12].

## Capitolo 4: L'approccio nella storia allo studio del sonno e le sue tecnologie

Dall'analisi dei sogni ai disturbi motori, l'uomo nella storia si è sempre interessato a spiegare il sonno e i suoi fenomeni correlati. Procediamo quindi in un breve excursus temporale che ripercorra le principali fasi.

### 4.1 Le prospettive di diversi popoli nei confronti dello studio del sonno

#### Età antica

##### Egizi (3900-342 a.C.)

Nello scritto intitolato "Il libro del Sogno" di Qenherkhepshef (1275 a.C.) si legge:

*"Se un uomo sogna sé stesso mentre si taglia una gamba, ciò è male, poiché significa che i morti (coloro che sono venuti prima) stanno parlando male di lui".*

Questa affermazione rappresenta l'importanza di questo primitivo tentativo di interpretazione dei sogni e i suoi potenziali disturbi.

Nel terzo secolo a.C. vennero inoltre costruiti numerosi templi per il sonno che avevano lo scopo di suscitare sogni in cui apparivano i numerosi Dei della teologia egizia come protagonisti, nel tentativo onirico di recare sollievo ai visitatori (esempio in Figura 9: Illustrazione tratta da "Il libro dei morti"-1250 a.C.).

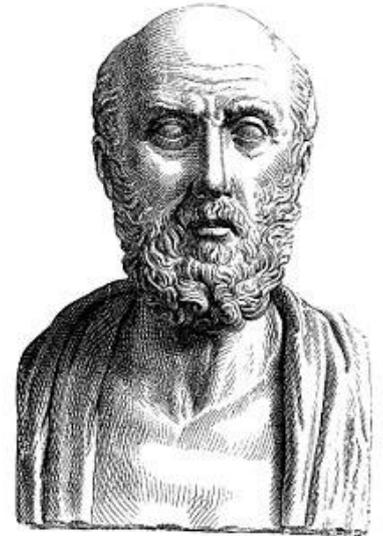
Si notò anche attraverso vari studi come questo popolo adottasse già delle diete per raggiungere un sonno migliore, segno che era già stato compresa l'importante relazione fra qualità del sonno e salute mentale [5].



Figura 9: Illustrazione tratta da "Il libro dei morti"-1250 a.C.

### **Ippocrate (460 – 377 a.C.)**

Ippocrate, il padre della medicina, fu uno dei primi a rendersi conto del fatto che il sonno fosse un indicatore della nostra salute: “*Sia il sonno che la veglia, quando smoderati, determinano l’insorgere di patologie*” (Ippocrate di Coo, 429 a.C., vedi Figura 10: Busto di Ippocrate di Coo). In particolare, aveva la convinzione che i sogni potessero essere usati per fare una diagnosi e quindi per capire i sintomi somatici dei pazienti. Secondo Ippocrate, infatti, i sogni servivano come terapia attiva durante il processo in cui il sangue lasciava i fianchi per viaggiare verso le parti più interne del nostro corpo [5].



*Figura 10: Busto di Ippocrate di Coo*

### **Impero Romano (27 a.C. – 476 d.C.)**



*Figura 11: Galeno di Pergamo in una litografia di Pierre Roche Vigneron*

Nell’Impero Romano l’importanza data al sonno venne acquisita dal mondo greco. Il grande Galeno (Pergamo, 129 d.C. – Roma, 201 d.C., vedi Figura 11), nonostante le sue origini greche, fu una delle figure più prominenti della medicina nell’antica Roma. Descrisse l’esperienza romana del sonno in maniera molto dettagliata: essi usavano concedersi due diversi momenti di riposo durante il giorno, i quali dovevano essere compiuti in due diverse parti dell’abitazione. Gli appartenenti alle classi agiate dormivano solitamente da soli, mentre i meno abbienti, erano spesso costretti a condividere i luoghi di riposo con molte altre persone. Fu compreso come la mancanza di sonno fosse estremamente

influyente sulla persona [5].

## Epoca d'oro islamica (600 – 1200 d.C.)



Figura 12: Ritratto di Avicenna in una stampa iraniana

Passando invece in Oriente, Avicenna (980, Afshana – 1037, Hamadan, si veda **Error! Reference source not found.**), un grande studioso Persiano che secondo molti può essere considerato il padre della medicina moderna, studiò molto il sonno e suddivise in particolare i sogni del mondo islamico in “veri” e “falsi”. Attraverso suoi libri si può comprendere che Avicenna era convinto che il sogno fosse un'opera di creazione dell'anima. Oltre la questione spirituale però, egli individuò alcune delle problematiche legate al sonno come: il sonno pesante, la letargia, l'insonnia e la melancolia, dando un ulteriore prova del fatto che nell'era d'oro dell'Impero Islamico il sonno era materia di studio feconda [5].

## Età moderna

### Laurent Joubert (1529 – 1582)



Figura 13: Ritratto di Laurent Joubert conservato al Musée d'Histoire de la Medecine di Parigi

Nella Francia del sedicesimo secolo, si affermò il fisico Dr. Laurent Joubert (Valence, 1529 – Lombez, 1583, vedi **Error! Reference source not found.**)

che scrisse degli effetti del dormire sul metabolismo e soprattutto ne ricostruì la storia e le usanze che lo caratterizzarono durante il Medioevo: questo era segnato da una forte attività cerebrale e sociale in quanto la notte era divisa in due *tranches*, con un intervallo di circa due

ore tra il primo e il secondo. Per questo le persone usavano dormire insieme e addirittura accompagnati dai loro animali per favorire un senso di calore e di comunità [5].

## **Età contemporanea**

### **Nathaniel Kleitman (1895 – 1999)**

Nathaniel Kleitman (Chişinău, 1895 – Los Angeles, 1999, vedi Figura 14), considerato il padre della ricerca sul sonno, ebbe il ruolo di riaccendere la curiosità del pubblico. Infatti, insieme al collega Aserinsky, scoprì i movimenti oculari della fase REM, collegati ad attività cerebrale che non smette di essere in moto durante il sonno. Il contributo di Kleitman dette il via alle ricerche sul sonno a livello neuroscientifico dimostrando che il cervello non fosse semplicemente spento, ma che la fase REM indicasse attività cognitive degne di interesse.



*Figura 14: Fotografia di Nathaniel Kleitman*

La ricerca arriverà successivamente a dire che gli individui sognano proprio durante questa fase [5].

### **Thomas Wehr (1946 -)**

Una nuova ondata di ricerche nel ventennio 80'-90' si focalizzò sull'importanza del sonno polifasico. In particolare, Thomas Wehr, emerito scienziato del National Institute of Mental Health (NIH) nel Maryland (USA), fece una scoperta che risultò utile ai fini del trattamento di pazienti con disturbi del sonno. Egli infatti suggerì l'importanza del ruolo dei periodi di esposizione alla luce (fotoperiodi) nell'influenza dei pattern del sonno. Quando il fotoperiodo era diminuito da 16 a 10 ore, gli individui dormivano in due *tranches* di tempo simmetriche, interrotte da un periodo di veglia di 1-3 ore [5].

## **4.2 Gli sviluppi delle strumentazioni nell'epoca contemporanea**

Attorno agli anni '50 si iniziò ad effettuare studi inerenti all'analisi del sonno tramite prime tecnologie, fra cui la PSG (polisomnografia). Queste prime analisi riguardarono specialmente la fase del sonno REM (rapid eye movement) e un particolare tipo di disturbo del sonno che già al tempo sembrava essere fonte di estremo disagio e particolarmente frequente: l'apnea notturna.

Durante questa evoluzione di studi, la PSG divenne lo strumento essenziale per indagare sul sonno e cominciò ad essere lo standard accettato per la pratica clinica [1] .

La PSG però, sebbene di grande avanguardia, fu accompagnata anche da diversi svantaggi come ad esempio:

- il paziente lamentava grande disagio a causa della strumentazione decisamente ingombrante;
- non rilevava facilmente la sonnolenza;
- sottostimava la velocità da parte del soggetto di addormentarsi;
- sopravvalutava il numero di microrisvegli comparati all'esame di riferimento medio;
- non forniva informazioni inerenti agli stadi del sonno nelle loro singole fasi distinte.

In seguito, più precisamente nel 1979, fu pubblicata la prima grande classificazione di disturbi del sonno: 'The Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders', che organizzava le patologie in categorie sintomatiche per creare la base del sistema di classificazione attuale.

Ci fu poi un'evoluzione riguardo la PSG. Negli anni '80 infatti la PSG iniziò ad essere uno strumento decisamente elitario, in particolare negli USA, a causa del costo elevato per la sanità americana nella sua globalità.

Vennero introdotti inoltre diversi metodi per l'utilizzo della PSG che furono pubblicati in varie società di grande rilevanza nel settore, tra cui:

- American Thoracic Society (ATS)
- American Academy of Neurology (AAN)
- American Electroencephalographic Society (AEEGS)
- American Association of Respiratory Care (AARC)
- Association of Polysomnographic Technologists (APT)

Nel 1990, attraverso gli sforzi di svariate associazioni internazionali, tra cui, ad esempio, la "American Sleep Disorders Association (ASDA)" e la "Association for the Psychophysiological Study of Sleep", fu quindi pubblicata la 'The International Classification of Sleep Disorders' (ICSD): era la prima pubblicazione ufficiale dei disturbi del sonno di cui un soggetto poteva soffrire, che classificava le varie disfunzioni in quattro principali categorie:

1. Disordini nell'iniziare e mantenere il sonno (DIMS): Insonnia
2. Disordini da eccessiva sonnolenza (DOES): Ipersonnia
3. Disordini dello schema di sonno-veglia: Disordini del ciclo circadiano

4. Disfunzioni associate al sonno, stadi del sonno, o parziali momenti di eccitazione:  
Parasonnie [1]

Ci furono in seguito ulteriori evoluzioni e si continuò a sostenere diversi studi e monitoraggi con anche tecnologie alternative alla PSG. Tra queste metodologie c'erano ad esempio:

- Telefoni cellulari e strumentazioni indossabili: sicuramente più comodi e meno ingombranti della PSG;
- Actimetro: utilizzava un accelerometro indossato sul polso che rilevava il movimento dell'arto durante il sonno;
- Diari del sonno tenuti dal paziente e poi analizzati da equipe di medici e specializzati;
- Analisi in ambulatori specifici: caratterizzati da un monitoraggio più sicuro e specifico.

Nel 2005 furono infine apportati aggiornamenti minori e modifiche all'ISCD, creando così un secondo volume: l'ISCD-2.

Questa seconda versione includeva 81 grandi categorie di patologie del sonno diagnosticate e descritte nel dettaglio. In più, erano presenti 13 articoli diagnostici che afferivano ai disturbi del sonno associati ad altre patologie magari esterne, fisiatriche o, in generale, di natura differente [1].

## Conclusioni

Da disturbi più comuni come quelli motori, a vere e proprie patologie gravi come il Parkinson, si è dunque dimostrato quanto la qualità del sonno del soggetto possa essere determinante ed influenzabile, permettendo dunque ai pazienti di migliorare la propria salute mentale e fisica.

In epoca contemporanea si sono sviluppate diverse tecnologie per analizzare il sonno, e la PSG si è dimostrata la più efficace e precisa, sebbene dispendiosa ed invadente nei confronti del paziente. Altre strumentazioni come l'uso della stampa per formare array di elettrodi flessibili si sono presentate come una buona alternativa per questo genere di analisi. Gli elettrodi stampati sono infatti caratterizzati dall'essere estremamente leggeri, dalla loro facilità di posizionamento sulla pelle e dal loro miglior comfort per l'utente. Gli array possono essere collocati rapidamente sulla fronte del paziente o dietro l'orecchio. Questo tipo di strumentazione ha ad esempio garantito l'identificazione di bruxismo nei pazienti.

Tuttavia, questi sistemi si sono dimostrati incompatibili con l'EMG e richiedono un rivestimento in gel per stabilire un contatto a bassa impedenza con la pelle.

Risulta quindi evidente l'importanza dello studio del sonno per il miglioramento della qualità della vita e il suo importante impiego per addirittura diagnosi precoci di malattie come il Parkinson. Tuttavia, nonostante gli avanzamenti in questo campo di monitoraggio del sonno avvenuti negli ultimi anni, un sistema che offra una registrazione elettrofisiologica di alta qualità di EEG, EOG ed EMG, così come il comfort e la facilità d'uso in un ambiente naturale, risultano ancora attualmente una sfida insoddisfatta.

Fin dall'antichità il sonno ha suscitato grande interesse ed ha avuto un'importante influenza sulla cultura di popoli diversi di tutto il mondo.

## Bibliografia

- [1] J. A. L. Chesson, R. A. Ferber, J. M. Fry, M. Grigg-Damberger, K. M. Hartse, T. D. Hurwitz, S. Johnson, G. A. Kader, M. Littner, G. Rosen, R. B. Sangal, W. Schmidt-Nowara e A. Sher, An American Sleep Disorders Association Review The Indications for Polysomnography and Related Procedures, American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society , 1997, volume 20, pagine 423–487.
- [2] L. Graves, E. A. Heller, A. I. Pack e T. Abel, Sleep Deprivation Selectively Impairs Memory Consolidation for Contextual Fear Conditioning, *learnmem.cshlp.org.*, accesso in data 22 Febbraio 2022.
- [3] F. Placidi e A. Romigi, «Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi,» *Neurofisiopatologia, Centro di Medicina del Sonno, Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma, 2004, volume 1, pagine 7-14.*
- [4] M. J. Thorpy, Classification of Sleep Disorders, The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2012 , 14 September 2012, volume 9, pagine 687-701.
- [5] A. Cantagallo, Sonno. La lunga storia del sonno: sogni, culture e tradizioni a confronto, <http://www.braincare.it/>, accesso in data 22 Febbraio 2022.
- [6] M. Hall, A. Xie e R. R., Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure., *Am J Respir Crit Care Med* , 1996, volume 154 (2 pt 1), pagine 376-381.
- [7] A. Nicholson, P. Smith e B. Stone, Altitude insomnia: studies during an expedition to the Himalayas., 1988, volume 11, pagine 354-361.
- [8] S. Shustak, «Home monitoring of sleep with a temporary-tattoo EEG, EOG and EMG electrode array: a feasibility study» 2019, volume 16.
- [9] P. Lepola, S. Myllymaa, J. Töyräs, M. A. Muraja, E. Mervaala, R. Lappalainen e M. K., «Screen- printed EEG electrode set for emergency use Sensors Actuators,» 2014, volume 213, pagine 19-26.
- [10] M. Elise Guillodo<sup>1</sup>, 3. M. Christophe Lemey<sup>2</sup>, P. Mathieu Simonnet<sup>2</sup>, M. P. Michel Walter<sup>3</sup>, M. P. Enrique Baca-García<sup>4</sup>, M. Vincent Masetti<sup>5</sup>, P. Sorin Moga<sup>6</sup>, P. Mark Larsen<sup>7</sup>, H. Network<sup>8</sup>, 1. M. Juliette Ropars<sup>9</sup> e 3. M. Sofian Berrouiguet<sup>2</sup>, «Clinical

Applications of Mobile Health Wearable–Based Sleep Monitoring: Systematic Review,»  
Jmir mhealth and uhealth, volume 8.

- [11] N. i. o. N. D. S. (NINDS), «Parkinson's Disease Information Page,» 30 June 2016.  
Recuperato 18 July 2016..
- [12] A. Stefani e B. Högl, «Sleep in Parkinson's disease,» *US National Library of Medicine, National Institute of Health PMC*, 24 Giugno 2019, volume 45, pagine 121-128.
- [13] W. Emser, M. Brenner, T. Stober e K. Schimrigk, «Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol.*,» 1988, volume 235, pagine 177-179.
- [14] A. A. o. S. Medicine, «American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual (ICSD-3)», volume 1 (ICSD-3) 3rd ed. Westchester, 2014.
- [15] B. Hogl, «Sleep apnea in Parkinson's disease: when is it significant?,» *Sleep Med.11:233–5.*, 2010., volume 11, pagine 233-235.
- [16] A. Videnovic, A. Lazar, R. Barker e S. Overeem, «The clocks that time us—circadian rhythms in neurodegenerative disorders.,» *Nat Rev Neurol. 10:683–93.*, 2014, volume 10, pagine 683-693.
- [17] R. Poryazova e D. e. B. C. Waldvogel, «Sleepwalking in patients with Parkinson disease,» *Arch Neurol* , 2007, volume 64, pagine 1524-1527.
- [18] D. Berg, R. Postuma, C. Adler, B. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C. Goetz, G. Halliday, L. Joseph, A. Lang, I. Liepelt-Scarfone, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C. Olanow, W. Poewe, M. Stern e G. Deuschl, «MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease.,» *Mov Disord.*, 2015, volume 30, pagine 1600-1611.

## **Tabella di acronimi maggiormente utilizzati**

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>AARC</b>	American Association of Respiratory Care
<b>AEEGS</b>	American Electroencephalographic Society
<b>APT</b>	Association of Polysomnographic Technologists
<b>ASDA</b>	American Sleep Disorders Association
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>DBS</b>	Stimolazione cerebrale profonda
<b>DIMS</b>	Disordini di iniziare e mantenere il sonno
<b>DOES</b>	Disordini di eccessiva sonnolenza
<b>ECG</b>	Elettrocardiografia
<b>EEG</b>	Elettroencefalogramma
<b>EMG</b>	Elettromiogramma
<b>EOG</b>	Elettrooculogramma
<b>ICSD</b>	The International Classification of Sleep Disorders
<b>LR</b>	Likelihood ratio, rapporto di verosimiglianza
<b>NREM</b>	Non rapid eye movement
<b>OSA</b>	Sindrome di apnea ostruttiva
<b>PD</b>	Morbo di Parkinson
<b>PSG</b>	Polisonnografia
<b>RBD</b>	Disturbo del comportamento motorio
<b>REM</b>	Rapid eye movement
<b>RMS</b>	Radice quadrata media del rumore di base
<b>sEMG</b>	Elettromiogramma di superficie
<b>vPSG</b>	Video polisonnografia
<b>ZIF</b>	Forza di inserimento zero