

F. Ferrillo

Disturbi del sonno nelle sindromi extrapiramidali

James Parkinson nella prima descrizione della malattia omonima (PD) pose una discreta enfasi sulla presenza di disturbi del sonno e di estrema sonnolenza diurna. Nonostante ciò, questi aspetti, estremamente invalidanti e peggiorativi della qualità della vita dei pazienti, hanno ricevuto un'attenzione relativamente scarsa fino a tempi recenti. Il PD [1] è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita progressiva di neuroni nella sostanza nigra e nelle aree pigmentate del tronco encefalico con conseguente riduzione di *input* dopaminergico ai gangli della base. Questa perdita neuronale è causa principale dei sintomi motori del PD. Tuttavia possono coesistere, e anzi precedere quella nigro striatale, altre alterazioni potenzialmente responsabili delle alterazioni del ciclo sonno-veglia. Sono, infatti, ridotti in numero i neuroni serotoninergici del raphe dorsale, quelli noradrenergici del locus coeruleus e quelli colinergici del nucleo peduncolopontino, tutti implicati nella regolazione e nel controllo del sonno. Sono inoltre presenti nel PD anomalie del sistema

dopaminergico mesocorticolimbico e mesostriatale, anch'esse di possibile rilievo. I neuroni dopaminergici dell'area ventrale tegmentale proiettano, infatti, alla corteccia cerebrale con recettori prevalentemente di tipo D1. La somministrazione di agonisti D1 produce desincronizzazione EEG e attivazione comportamentale, quella di antagonisti sincronizzazione e sedazione. Alte dosi di apomorfina, agonista dei recettori D1 e D2, riducono il sonno mentre dosi basse lo inducono aumentando la quantità di sonno a onde lente. Basse dosi di apomorfina iniettate nell'area ventrale segmentale inducono il sonno, questo effetto è bloccato dagli autoantagonisti dei recettori della dopamina suggerendo che gli autorecettori D2 giochino un ruolo nella mediazione del sonno attraverso una autoinibizione del *rate* di scarica dei neuroni dopaminergici dell'area ventrale tegmentale. Gli effetti risveglianti di dosi più alte di agonisti D2 potrebbero essere dovuti all'effetto sui recettori postsinaptici. La dopamina è coinvolta anche nella regolazione del sonno Rem, che aumenta dopo antagonisti D2, ed è soppresso dagli agonisti D1 e da alte dosi di agonisti D2. Farmaci che aumentano l'attività del sistema dopaminergico sono frequentemente usati nel trattamento del PD, e potrebbero avere effetti significativi nell'induzione della veglia, nella riduzione del sonno Rem, sia direttamente, sia indirettamente attraverso l'aumento dell'epinefrina e la riduzione di serotonina, triptofano e tiroxina. Le sindromi extrapiramidali più comuni includono l'atrofia multisistemica (MSA), nei tipi striatonigrale e cerebellare. Le MSA sono considerabile come sinucleinopatie mentre all'opposto la paralisi soprannucleare progressiva (PSP) appartiene alle taupatie. Una grande varietà di fattori neurodegenerativi e psicofarmacologici possono portare ad alterazioni del *pattern* di sonno nei pazienti con parkinsonismo. I processi neurodegenerativi iniziano precocemente nelle aree più basse del tronco e si sviluppano seguendo stadi progressivi [2]. Quando i corpi di Lewy, *marker* neuropatologico del PD, invadono le aree rilevanti per la regolazione del sonno,

Parole chiave Sonno • Malattia di Parkinson • Atrofia multisistemica • REM behaviour disorder

F. Ferrillo (✉)

Centro di Fisiopatologia del Sonno
Dipartimento di Scienze Motorie e Riabilitative
Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino
Largo R. Benzi 10, I-16132 Genova, Italia
e-mail: Franco.Ferrillo@dism.unige.it

possono presentarsi i primi segni di disturbo o disgregazione del sonno, a volte precocemente rispetto alla comparsa della sintomatologia diurna. Quest'aspetto potrebbe diventare cruciale se farmaci neuroprotettivi efficaci saranno disponibili in futuro. Disturbi del sonno sono presenti in tutte le forme di parkinsonismo in percentuali che interessano quote elevate (67–68%) di pazienti [3].

La frammentazione del sonno è il disturbo più consistente nel PD, con rilevante aumento della frequenza dei risvegli, della veglia intrasonno e della latenza del sonno. Sono anche comuni riduzioni drastiche degli stadi 3–4 e Rem, compensati da abnormi rappresentazioni del sonno 1. Cambiamenti dell'EEG, con forti riduzioni degli *spindles* [4] e delle onde lente del sonno N-Rem ed un'aumentata presenza di attività alfa, sia durante il sonno N-Rem che durante il sonno Rem [5] sono descritte. Disturbi del sonno sono presenti, e spesso più frequenti e severi, in altre sindromi extrapiramidali come nella MSA in cui la presenza di comportamento motorio in sonno Rem (RBD) [6] come segno precoce di una degenerazione è ancora più frequente che nel PD, ed in cui la riduzione del sonno 3–4 e Rem è prominente, specie nei pazienti affetti da sindrome di Shy-Drager. Nel PD i sintomi motori sono attenuati, ma non completamente aboliti, durante il sonno; il tremore [1] può ricomparire a tratti specie negli stadi di sonno leggero 1 e 2 in concomitanza con risvegli, micro-risvegli, movimenti corporei, passaggi verso e da il sonno Rem e durante le scariche di movimenti oculari rapidi. Sono presenti con frequenza ammiccamenti ripetuti all'inizio del sonno, movimenti rapidi degli occhi durante il sonno N-Rem, contrazioni toniche prolungate degli estensori e dei flessori delle gambe durante il N-Rem e blefarospasmo all'inizio del sonno Rem. I movimenti periodici delle gambe, PLMS, spesso associati con *arousal*, sono comuni insieme a sintomi di sindrome delle gambe senza riposo (RLS), per quanto non vi siano evidenze che la RLS predisponga ad un susseguente sviluppo del Parkinson. Mioclono frammentario, *twitches*, *jerks* e contrazioni muscolari ripetitive seguite da tremore possono presentarsi specialmente nell'arto primariamente affetto dalla malattia ed esitare in estensione dolorosa dell'alluce del mignolo o del piede. La distonia del piede si presenta, frequentemente, immediatamente prima o subito dopo il risveglio in probabile rapporto con la bassa concentrazione di dopamina [7] dopo il lungo intervallo dall'ultima assunzione della sera.

L'RBD consiste in comportamenti complessi insorgenti durante il sonno Rem, in assenza di atonia dei muscoli scheletrici, associati con l'attività mentale dei sogni. L'RBD riflette probabilmente disfunzioni nei circuiti del tronco encefalico ed in particolare del tegmento pontino dorso-laterale. L'RBD [8] è presente in circa un terzo dei pazienti con PD e in oltre il 90% dei pazienti con MSA investigati polisomnograficamente. Nel 44% dei casi l'RBD precedeva più di un anno l'esordio clinico della

MSA [6]. La polisomnografia può differenziare fra pazienti con disautonomia pura e pazienti con disautonomia e MSA [9]. Deficit ventilatori a carattere ostruttivo sono presenti in veglia in pazienti con PD causati per la maggior parte dal tono anormale dei muscoli delle alte vie respiratorie e dall'incoordinazione fra essi. I sintomi respiratori non mostrano miglioramenti con la terapia con levodopa, anzi movimenti discinetici della glottide e delle strutture muscolari faringee sembrano imputabili, di per sé, ai farmaci dopaminergici. Nel sonno possono essere presenti quadri respiratori caratterizzati da apnee centrali, ostruttive, ipoventilazioni, russamento, la cui severità tende a crescere nei pazienti con disautonomia. Anomalie della funzione delle corde vocali con stridori e stenosi od occlusione laringea sono comuni, specie nei parkinsonismi con disautonomia, specie nella MSA [6] e nella Shy-Drager. L'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) [10] affligge dal 20% al 50% dei pazienti con PD, meno frequentemente compaiono attacchi di sonno definibili come episodi di sonno direttamente emergenti dalla veglia senza prodomi. L'EDS è associata sia con lo stato di avanzamento della malattia sia con alte dosi di Levodopa e in misura minore con l'uso di dopaminoagonisti. Un contributo particolarmente importante alla sonnolenza di questi pazienti può essere portato dalla frammentazione del sonno ed in particolare dalla *sleep apnea*, che viene riscontrata in circa il 20% dei pazienti. Un fenotipo specifico [10] chiamato *narcolepsy-like*, identificabile sulla base di investigazioni polisomnografiche, *tests* di latenza multipla o registrazioni continue per 24 ore [11], presenta attacchi di sonno improvvisi, in rapporto ad allucinazioni ipnagogiche ad intervalli coincidenti con le finestre temporali in cui è atteso il sonno Rem, suggerendo lesioni interessanti; i sistemi di regolazione del sonno in relazione con il sistema dell'ipocretina. L'EDS e anche il fenotipo *narcolepsy-like* sono presenti anche in pazienti con parkinsonismi atipici come l'MSA, la demenza con i corpi di Lewy e il PSP. L'inquadramento diagnostico dei disturbi del sonno nei parkinsonismi include un'accurata storia clinica del paziente, l'intervista con i *partners* e la valutazione polisomnografica, è di utilità anche l'uso di un questionario specifico come la *Parkinson Disease Sleep Scale* [12]. Un'attenzione particolare va data al posizionamento temporale preciso dei disturbi ed alla schedula di assunzione dei farmaci. In relazione al trattamento [13] è importante tenere conto del fatto che il trattamento di alcuni sintomi notturni può comportare il peggioramento di altri o innalzare la sonnolenza diurna. È utile [3] dividere i sintomi in quattro gruppi.

1. Disturbi motori dipendenti dalla malattia, includendo l'acinesia notturna, la distonia, l'acinesia distonia del mattino, i crampi dolorosi e la difficoltà nei cambiamenti di posizione. Questi fenomeni sono rapportabili all'effetto *wearing-off* e al sottodosaggio mattutino di farmaci dopaminergici. L'uso di levodopa a rilascio

prolungato e l'associazione con COMT inibitori o l'uso della cabergolina *long-acting* o dell'apomorfina a basse dosi appare vantaggiosa nonostante l'aumento significativo del numero dei risvegli ed un peggioramento della qualità del sonno notturno. Buoni risultati si ottengono inoltre dalla stimolazione del nucleo sub-talamico [14]. La nicturia e l'incontinenza urinaria possono essere peggiorati dalla terapia con levodopa, specialmente se assunta a tarda sera. La stimolazione contemporanea dei recettori D1 e D2 dovrebbe portare beneficio nel trattamento dei sintomi urinari, che d'altra parte possono avvalersi di regole d'igiene, farmaci anticolinergici e desmopressina intranasale.

2. Disturbi notturni trattamento relativo e sintomi psichiatrici. L'amantadina, la seligillina, i DA-agonisti e gli SSRI interferiscono con il sonno dei pazienti con PD producendo insonnia per il loro effetto stimolante, come l'amantadina, o per il rilascio di metaboliti amfetaminici, come per la seligillina, per cui a volte è opportuno ridurre il dosaggio o sostituire questi farmaci con neurolettici atipici. Nel trattamento della depressione, l'uso di antidepressivi è limitato dai possibili effetti collaterali anticolinergici o attivanti di questi farmaci. Per quel che riguarda la demenza [15], questa condizione è spesso aggravata da disordini metabolici, deidratazione, effetti dei farmaci sedativi e degli antiparkinsoniani stessi, specie anticolinergici e amantadina. È importante quindi, in questi casi, un corretto trattamento dei problemi internistici e metabolici sottostanti, l'interruzione dei farmaci ansiolitici sedativi e la riduzione dei farmaci antiparkinsoniani coinvolti nel peggioramento delle funzioni cognitive. Evidenze aneddotiche di buona efficacia per la rivastigmina sono disponibili.
3. Altri disturbi del sonno. Nel trattamento dell'insonnia e della frammentazione del sonno, di particolare importanza sono le regole d'igiene del sonno comprendenti l'accorciamento del tempo passato a letto, sia di giorno sia di notte, l'abolizione dei sonnellini diurni, buone condizioni di luce durante il giorno e di buio durante la notte per rafforzare i ritmi circadiani. L'RBD è facilmente trattabile con basse dosi di clonazepam; il trattamento della *restless* e del PLMS in aggiunta ai DA-agonisti può avvalersi di oppioidi, anti-convulsivanti e somministrazione di ferro.
4. Eccessiva sonnolenza diurna. L'eccessiva sonnolenza diurna può essere spesso causata dai disturbi respiratori trattabili con dispositivi C-PAP o nei casi più gravi, come nella MSA, con tracheotomia. L'aggiustamento terapeutico, fino al dosaggio più basso efficace dei DA-agonisti, ove possibile, può essere utile. La riduzione o la rischedulazione o la sospensione di farmaci ipnotici, antistaminici o stimolanti, sono le misure da

tenere in considerazione prima di ricorrere a farmaci promuoventi la veglia come il Modafinil. In tutti i casi è importante informare il paziente sulla potenziale sonnolenza eccessiva derivante dai farmaci assunti e sul connesso rischio alla guida.

Bibliografia

1. Trenkwalder C (2005) Parkinsonism. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 801–808
2. Braak H, Rub U, Gai WP et al (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 110:517–536
3. Barone P, Amboni M, Vitale C, Bonavita V (2004) Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 63[Suppl 3]:s35–s38
4. Puca FM, Bricolo A, Turella G (1973) Effect of L-dopa or amantadine therapy on sleep spindles in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35(3):327–330
5. Brunner H, Wetter TC, Hoegl B et al (2002) Microstructure of the non-rapid eye movement sleep electroencephalogram in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: effects of dopaminergic treatment. *Movement disorders* 17(5):928–933
6. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P et al (2004) Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Medicine* 5:21–30
7. Jankovic J (2005) Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Movement Disorders* 20[Suppl 11]:s11–s16
8. Gagnon J, Bedard M, Fantini ML et al (2002) Rem sleep disorder and Rem sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 59:585–589
9. Plazzi G, Cortelli P, Montagna P et al (1998) Rem sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:683–685
10. Arnulf I (2005) Excessive daytime sleepiness in Parkinsonism. *Sleep Medicine Reviews* 9:185–200
11. Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M et al (2002) Hallucinations and sleep-wake cycle in PD, a 24-hour continuous polysomnographic study. *Neurology* 59:1979–1981
12. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A et al (2002) The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:629–635
13. Chaudhuri KR (2002) The basis for day and night-time control of symptoms of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 9[Suppl 3]:40–43
14. Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M et al (2004) Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Medicine* 5:207–210
15. Adler CH (2005) Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disor* 20[Suppl 11]:s23–s29