

M.G. Terzano • L. Ferini-Strambi

Management dei disturbi del sonno nelle demenze

Riassunto I disturbi del sonno, di frequente riscontro nei pazienti affetti da demenza, possono avere un'origine multifattoriale. Il sonno dei soggetti dementi è caratterizzato da aumentata durata e frequenza dei risvegli notturni, diminuzione del sonno profondo non-REM, come pure del sonno REM. Se nel soggetto anziano sano già si osservano modificazioni a livello del nucleo ipotalamico sopra-chiasmatico e delle altre componenti del sistema che regola i ritmi circadiani, queste modificazioni sono ancor più marcate nel paziente demente. Le caratteristiche del sonno di una buona parte dei pazienti dementi sono influenzate non solo dalla demenza per sé ma anche da fattori di comorbidità, quali depressione, sindrome delle apnee morfeiche ostruttive e mioclono notturno. I pazienti con demenza sono particolarmente suscettibili agli effetti collaterali e paradossi da farmaci psicotropi, a causa delle particolari alterazioni dei sistemi neurorecettoriali che caratterizzano la malattia e che si sommano alle alterazioni farmacocinetiche legate all'età. Per questo, occorre prendere in considerazione anche terapie non farmacologiche: "restrizione di sonno", regolare attività fisica diurna, fototerapia. Sicuramente queste terapie non farmacologiche avranno nei prossimi anni uno sviluppo sempre maggiore e contribuiranno ad una più facile gestione dei problemi del sonno nel paziente affetto da demenza.

Parole chiave Sonno • Demenza • Malattia di Alzheimer • Restrizione di sonno • Fototerapia

M.G. Terzano • L. Ferini-Strambi
Centro di Medicina del Sonno, Clinica Neurologica
Università di Parma, Parma, Italia

L. Ferini-Strambi (✉)
Centro di Medicina del Sonno
Università Vita-Salute San Raffaele
Via Stamira d'Ancona 20, I-20132 Milano, Italia
e-mail: ferinistrambi.luigi@hsr.it

Introduzione

I disturbi del sonno sono di frequente riscontro nei pazienti affetti da demenza: ad esempio, nella malattia di Alzheimer (AD) interessano oltre il 40% dei soggetti [1]. Prima di considerare in maniera dettagliata questo aspetto, occorre ricordare le modificazioni fisiologiche del sonno nella senilità.

Il *pattern* del sonno nell'anziano normale evidenzia alcuni aspetti particolari [2]. Innanzitutto le onde delta, che caratterizzano il sonno profondo non-REM (stadi 3 e 4), sono ridotte in ampiezza ed incidenza. La riduzione di ampiezza delle onde delta potrebbe essere ricondotta a tre fattori: (1) riduzione delle sincronizzazioni dei neuroni della corteccia cerebrale; (2) alterazioni craniche; (3) modificazione negli spazi subaracnoidei. I fusi del sonno (o *spindles*, caratteristiche figure dello stadio 2 non-REM) possono presentare nella senilità una riduzione sia nella frequenza sia nella quantità che nell'ampiezza. Il tempo totale di sonno notturno è negli anziani solitamente ridotto (6 ore contro le 7,5 ore del giovane adulto); tuttavia, il tempo di sonno riferito dall'anziano è spesso molto inferiore rispetto al dato oggettivo rilevato strumentalmente.

Per quanto riguarda la macrostruttura del sonno, i due aspetti caratteristici nell'anziano sono rappresentati da un'aumentata percentuale di stadio 1 non-REM (a causa dei frequenti risvegli) ed una ridotta percentuale di sonno profondo non-REM. La microstruttura del sonno è caratterizzata da un aumento degli eventi fasici periodici, ossia del *Cyclic Alternating Pattern* (CAP) *rate*, che è indice di frammentazione del sonno [3].

Ma al di là delle caratteristiche intrinseche del sonno, un aspetto sicuramente importante è quello dei cambiamenti fisiologici nel ritmo circadiano. Nella senilità il ritmo circadiano, strettamente monofasico del giovane adulto, lascia spazio ad un ritmo polifasico ultradiano. Sono infatti frequenti nell'anziano i sonnellini diurni: per questo il tempo

totale di sonno nelle 24 ore è spesso sostanzialmente sovrapponibile a quello dei giovani adulti.

Alcuni studi sperimentali, condotti su diverse specie animali, hanno evidenziato che questi cambiamenti del ritmo circadiano possono essere collegati alle alterazioni strutturali osservate nel nucleo soprachiasmatico e nei neuroni del tronco cerebrale. Nell'anziano si osserva anche un avanzamento del periodo di sonno, ossia la tendenza ad andare a dormire presto e a svegliarsi presto; ciò potrebbe essere anche correlato a modificazioni del ritmo della temperatura corporea legate all'età [4]. Infatti, nel giovane adulto la temperatura si abbassa gradualmente durante il sonno per raggiungere i valori più bassi al mattino fra le 4 e le 6; nell'anziano i valori minimi si osservano invece intorno alle 3.

Prima di considerare i disturbi del sonno nei pazienti con demenza, occorre brevemente ricordare le possibili cause di sonno disturbato nel soggetto anziano normale. Diversi fattori fisici, psichici e situazionali possono avere un impatto negativo sulla qualità del sonno. L'avanzamento dell'età ed il sesso femminile sono associati con un'aumentata prevalenza di disturbi del sonno negli anziani normali. Le donne riportano problemi di sonno più frequentemente degli uomini ed i loro sintomi tendono ad avere una durata maggiore [5].

Alcuni disturbi primari del sonno, come la sindrome delle apnee morfeiche o come il mioclono notturno, sono più frequenti nella senilità. Ci sono comunque sempre maggiori evidenze che i disturbi del sonno negli anziani sono più strettamente associati alla co-morbidità medica, neurologica e psichiatrica piuttosto che all'età o al sesso.

Le alterazioni del sonno nei pazienti dementi

Molti studi hanno dimostrato che i disturbi del sonno sono più frequenti e di maggiore entità in pazienti affetti da demenza rispetto a soggetti "sani" anziani di pari età. Il sonno dei soggetti affetti da AD è caratterizzato da aumentata durata e frequenza dei risvegli notturni, diminuzione del sonno profondo non-REM, come pure del sonno REM [6]. Modificazioni a livello del nucleo ipotalamico soprachiasmatico e delle altre componenti del sistema che regola i ritmi circadiani spiegano i disturbi del sonno nel soggetto anziano sano e, soprattutto, nel paziente demente [7]. Il cambiamento del ritmo sonno-veglia nel paziente demente può essere marcato e, in casi particolari, può essere osservata una completa inversione. Nelle fasi avanzate della malattia, i pazienti con AD trascorrono circa il 40% del tempo a letto svegli e dormono molto durante il giorno [8]. Questo sonno diurno è peraltro caratterizzato da fasi di sonno leggero non-REM (stadi 1 e 2), motivo per cui non si compensa la perdita notturna di sonno profondo non-REM e di sonno REM.

Diversi studi trasversali hanno evidenziato che i disturbi del sonno sono più marcati nei pazienti con forma più

grave di demenza [9]; tuttavia sarebbero utili studi prospettici, attualmente non disponibili, per precisare l'evoluzione dei disturbi in rapporto alla progressione della demenza.

È verosimile che le caratteristiche del sonno di una buona parte dei pazienti dementi sono influenzate, non solo dalla demenza per sé, ma anche da quegli stessi fattori di co-morbidità descritti precedentemente per l'anziano "sano". Ad esempio, una sintomatologia ansiosa e/o depressiva è comune nei soggetti con AD [10]. Alcuni autori hanno evidenziato una significativa associazione tra sintomi psichiatrici e risvegli notturni in pazienti dementi [11]; in un altro studio è stato riscontrato, nel 43% dei pazienti AD con una diagnosi di depressione minore o maggiore, un miglioramento del sonno notturno dopo una terapia comportamentale antidepressiva [12].

Un altro aspetto importante è rappresentato dalla possibilità che il disturbo del sonno peggiori il quadro clinico della demenza. Alcuni autori hanno dimostrato che la prevalenza della sindrome delle apnee morfeiche è molto elevata nei pazienti dementi (sia con AD che con demenza multi-infartuale) e la sindrome è associata ad un più marcato stato confusionale al mattino [13]. Inoltre, un altro studio ha evidenziato una correlazione positiva tra gravità della sindrome delle apnee morfeiche e gravità della demenza [14]. Se è discutibile l'ipotesi che tenderebbe ad attribuire all'ipossiemia notturna (legata alle apnee) un ruolo nel peggioramento delle capacità intellettive di questi pazienti, sono certamente da evidenziare due aspetti: (a) le apnee ostruttive nel sonno, con le modificazioni emodinamiche ad esse correlate, possono rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo per incidenti cerebrovascolari; (b) le apnee creano una frammentazione del sonno e quindi un sonno meno riposante, con conseguenti ridotte performance diurne. D'altra parte le apnee sono associate ad un incremento della nicturia, disturbo che causa risvegli intrasonno.

Ma il disturbo del sonno più tipico e più "drammatico" (poiché spesso porta all'istituzionalizzazione) del paziente demente è la *sundown syndrome* [15]. Questa sindrome è caratterizzata da episodi serali/notturni durante i quali il paziente è agitato, confuso, talora allucinato, e si muove in continuazione. Gli episodi cominciano a comparire nelle prime ore della sera, o quando comunque la stanza del paziente viene oscurata: egli appare agitato, non ben contattabile, ma vigile. Recentemente è stato rilevato che il picco massimo di agitazione si osserva in alcuni pazienti con AD nel primo pomeriggio piuttosto che in serata [16]. Comunque, la *sundown syndrome* sembra rappresentare la massima espressione dell'alterazione dei ritmi circadiani presente nella demenza.

Occorre infine ricordare che nel paziente demente è possibile osservare un disturbo comportamentale in sonno REM (*REM sleep behavior disorder*, RBD). Questo disturbo è caratterizzato da episodi di agitazione notturna, con vocalizzazione e movimenti finalistici e afinalistici,

che spesso mimano atteggiamenti di attacco o di difesa. Gli episodi compaiono durante il sonno REM e sono associati ad un sogno. Poiché il sonno REM è presente soprattutto nell'ultima parte della notte, il disturbo è presente in particolare nelle ultime ore del sonno. Esso può essere associato a malattie neurodegenerative del sistema nervoso centrale, quali demenza a corpi di Lewy (LBD) e morbo di Parkinson, oppure a infarti o tumori che interessano il tronco cerebrale. Diversi studi hanno evidenziato che RBD può precedere anche di anni i sintomi di una malattia neurodegenerativa e, recentemente, è stata posta in dubbio l'esistenza della forma idiopatica [17].

Il trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti dementi

Poiché i disturbi del sonno nei pazienti dementi sono spesso multifattoriali, occorre prevedere strategie terapeutiche integrate. Chiaramente il livello di malattia può a volte condizionare la scelta terapeutica. La sindrome delle apnee ostruttive, come precedentemente osservato, può peggiorare il quadro cognitivo in un paziente demente: il trattamento specifico delle apnee con un apparecchio a pressione positiva d'aria per via endonasale è tuttavia possibile solo in un soggetto con demenza di grado lieve.

In generale, non sono molti gli studi che hanno valutato l'efficacia dei trattamenti farmacologici nella terapia dei disturbi del sonno dei pazienti dementi. Alla fine degli anni '70, Linnoila et al. [18, 19] hanno riportato i risultati ottenuti con diversi psicotropi (nitrazepam, tioridazina, lorazepam, oxazepam, temazepam, flurazepam) in pazienti geriatrici istituzionalizzati. Questi composti hanno mostrato di migliorare a breve termine il mantenimento del sonno; tuttavia il limite di questi studi è l'estrema eterogeneità della popolazione studiata.

Nel soggetto demente, sicuramente un problema rilevante con gli psicofarmaci è rappresentato dagli effetti collaterali a livello cognitivo. Nell'ambito degli ipnotici, sono i composti a breve emivita quelli che hanno dimostrato una certa efficacia nel paziente demente: i dati più consistenti in letteratura sono relativi a triazolam e a zolpidem. Tra i composti antidepressivi, è soprattutto il trazodone quello più largamente utilizzato per l'insonnia nel paziente demente [20], anche se sono stati riportati in alcuni casi effetti collaterali come agitazione ed ipotensione [21]. La melatonina ha ricevuto negli ultimi anni una particolare attenzione per il trattamento dell'insonnia, soprattutto nei soggetti anziani. Un recente studio multicentrico che ha valutato 157 pazienti con AD, anche mediante registrazioni con attigrafo, non ha tuttavia evidenziato alcun effetto positivo della melatonina somministrata alle dosi di 2,5 e 10 mg/die [22].

È stato spesso suggerito l'utilizzo dei neurolettici come farmaci di prima scelta per il trattamento dell'agita-

zione nella AD [20]. Tuttavia, occorre ricordare che nei soggetti dementi gli antipsicotici hanno un effetto spesso limitato sull'agitazione e gli effetti collaterali possono essere rilevanti [23]. Alcuni neurolettici, come l'aloiperidolo, possono paradossalmente indurre o peggiorare i disturbi del ritmo circadiano riposo-attività [9]. Altro effetto collaterale dei neurolettici è la sindrome delle gambe senza riposo ed il mioclono notturno, che possono causare, rispettivamente, difficoltà di addormentamento e frequenti risvegli intrasonno: alla base del disturbo c'è l'attività antidopaminergica dei neurolettici.

Come suggerito da McCurry et al. [9], nel caso in cui si decida di iniziare un trattamento farmacologico in un paziente demente, è imperativo "to begin low and go slow". In particolare, i pazienti con AD sono particolarmente suscettibili agli effetti collaterali e paradossi da farmaci psicotropi, a causa delle particolari alterazioni dei sistemi neurorecettoriali, che caratterizzano la malattia e che si sommano alle alterazioni farmacocinetiche associate all'età.

Nei pazienti dementi bisogna prendere in considerazione anche terapie non farmacologiche. Tra queste va soprattutto ricordata la "restrizione di sonno". Essa consiste nel limitare il più possibile il tempo di permanenza a letto e nell'evitare il sonno durante la giornata, mediante il coinvolgimento del paziente in attività fisica [9]. Anche una particolare attenzione all'ambiente può essere utile per migliorare il sonno dei pazienti dementi. Soprattutto nei soggetti istituzionalizzati, una riduzione dei rumori notturni e della luce nei corridoi può ridurre la frequenza dei risvegli durante la notte. Nell'approccio alla *sundown syndrome* sono fondamentali la scelta di una stanza da letto ben oscurata e dotata di un arredo "familiare", nonché l'esposizione alla luce solare durante il giorno. E a proposito di luce, diversi studi condotti negli ultimi anni in pazienti dementi hanno evidenziato l'efficacia della fototerapia (in particolare, esposizione ad una sorgente di luce artificiale a 2500 lux) condotta per 1-2 ore al mattino per 1-4 settimane nel migliorare l'alterazione del ritmo sonno-veglia [9]. Sicuramente, anche queste terapie non farmacologiche avranno nei prossimi anni uno sviluppo sempre maggiore e contribuiranno ad una più facile gestione dei problemi del sonno nel paziente affetto da demenza [24]. Un ultimo aspetto interessante è il possibile effetto sul sonno delle terapie con inibitori delle colinesterasi. È stata riportata un'aumentata incidenza di insonnia e di sogni vividi con donepezil, mentre rivastigmina e galantamina sembrano avere un effetto meno rilevante sul sonno dei pazienti con AD [1]. Rivastigmina sembra essere utile nel trattamento della RBD associata a LBD [25], ma sono certamente necessari studi controllati che confermino questo risultato. L'azione REM facilitante osservata con donepezil e rivastigmina in soggetti sani, anche anziani, potrebbe non verificarsi nella LBD in rapporto al marcato e diffuso deficit colinergico.

Bibliografia

1. Bliwise DL (2004) Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone* 6[Suppl 1]:S16–S28
2. Weitzman ED (1983) Sleep and Aging. In: Katzman R, Terry RD (eds) "The neurology of aging". Davis, Philadelphia, pp 167–177
3. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG (1998) Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *EEG Clin Neurophysiol* 107:439–450
4. Vitiello MV, Smallwood RG, Avery DH (1986) Circadian temperature rhythms in young and aged men. *Neurobiol Aging* 72:97–105
5. Foley DJ, Monjan AA, Izmirlian G et al (1999) Incidence and remission of insomnia among elderly adults in a biracial cohort. *Sleep* 22[Suppl 2]:S373–S378
6. Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE et al (1990) Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol Med Sci* 45:131–138
7. van Someren EJW (2000) Circadian rhythms and sleep in human aging. *Chronobiol Int* 17:233–243
8. Vitiello MV, Poceta JS, Prinz PN (1991) Sleep in Alzheimer's disease and other dementing disorders. *Can J Psychol* 45:221–239
9. Mc Curry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S et al (2000) Treatment of sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 6:603–628
10. Teri L, Ferretti LE, Gibbons LE et al (1999) Anxiety in Alzheimer's disease: prevalence and comorbidity. *J Gerontol Med Sci* 54A:348–352
11. Mc Curry SM, Logsdon RG, Gibbons LE, Teri L (1999) Anxiety and sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Gerontologist* 39:204–205
12. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, Mc Curry SM (1997) Behavioral treatment of dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol Psych Sci* 52:159–166
13. Bliwise DL, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Dement WC (1989) Sleep apnea in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 10:343–346
14. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N et al (1991) Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc* 39:258–263
15. Vitiello M, Bliwise DL, Prinz PN (1992) Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 42[Suppl 6]:83–94
16. Martin J, Marler M, Shochat T, Ancoli-Israel S (2000) Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int* 17:405–418
17. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J (2005) Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology* 64 780–786
18. Linnoila M, Viukari M (1976) Efficacy and side effects of nitrazepam and thioridazine as sleeping aids in psychogeriatric in-patients. *Br J Psychiatry* 128:566–569
19. Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J (1980) Efficacy and side effects of lorazepam, oxazepam, and temazepam as sleeping aids in psychogeriatric in-patients. *Int Pharmacopsychiatry* 15:129–135
20. Devanand DP (1997) Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 52[Suppl 2]:37–39
21. Lake JT, Grosseberg GT (1996) Management of psychosis, agitation and other behavioral problems in Alzheimer's disease. *Psychiatr Ann* 26:274–279
22. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J et al (2003) A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Sleep* 26:893–901
23. Raskind M (1998) Psychopharmacology of non cognitive abnormal behaviors in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 56[Suppl 9]:28–32
24. Mc Curry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L (2005) Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 53:793–802
25. Maclean LE, Collins CC, Byrne EJ (2001) Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: Effects on cognition, neuropsychiatric symptoms and sleep. *Int Psychogeriatr* 13:277–288