



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**CORRELAZIONE FRA TIPOLOGIA
DI STENOSI CAROTIDEA E
CARATTERISTICHE DEL SONNO
NOTTURNO:
UNO STUDIO PROSPETTICO**

Relatore: Chiar.ma
Dott.ssa Giovanna Viticchi

Tesi di Laurea di:
Alessandra Berluti

A.A. 2023/2024

INDICE

1.	STENOSI CAROTIDEA	4
1.1	Definizione	4
1.2	Cenni di vascolarizzazione cerebrale	6
1.3	Epidemiologia	9
1.4	Fisiopatologia	10
1.5	Fattori di rischio	13
1.5.1	Fattori di rischio e fisiopatologia della vulnerabilità della placca	16
1.6	Clinica	17
1.7	Diagnosi	19
1.7.1	Ecografia B-Mode e Doppler	19
1.7.2	Doppler Transcranico	24
1.7.3	Angiografia con Tomografia Computerizzata	25
1.7.4	Angiografia a Risonanza Magnetica	26
1.7.5	Angiografia con sottrazione digitale	28
1.8	Caratterizzazione della placca	31
1.9	Trattamento	32
1.9.1	Modifiche stile di vita	32
1.9.2	Terapia medica	33
1.9.2.1	Terapia medica del paziente asintomatico	33
1.9.2.2	Terapia medica del paziente sintomatico	35
1.9.3	Trattamento chirurgico ed endovascolare della stenosi carotidea	35
2.	SONNO	40
2.1	Definizione	40
2.2	Funzioni del sonno	46
2.3	Disturbi del sonno	47
2.3.1	Ipersonnia	47
2.3.1.1	Sindrome di Kleine-Levin	48
2.3.1.2	Ipersonnia correlata al ciclo mestruale	49
2.3.1.3	Ipersonnia idiopatica	50

2.3.1.4	Sindrome da sonno insufficiente indotta dal comportamento	51
2.3.1.5	Ipersonnia dovuta a condizione medica	52
2.3.1.6	Ipersonnia dovuta a farmaci o sostanze	52
2.3.2	Sindrome delle gambe senza riposo	53
2.3.3	Parasonnie	55
2.3.3.1	Disturbi dell'arousal del sonno NREM	55
2.3.3.1.1	Sonnambulismo	55
2.3.3.1.2	Terrori del sonno	56
2.3.3.2	Parasonnie associate ai disturbi del sonno REM	57
2.3.3.2.1	Disturbo del comportamento del sonno REM	57
2.3.3.2.2	Paralisi del sonno isolate ricorrenti	58
2.3.3.2.3	Disturbo da incubi	59
2.3.3.2.4	Altre parasonnie	59
2.3.4	Insonnia	60
2.3.5	Narcolessia	63
3.	OBIETTIVI DELLO STUDIO	65
4.	MATERIALE E METODI	66
4.1	Analisi statistica	69
5.	RISULTATI	71
6.	DISCUSSIONE	80
7.	CONCLUSIONI	82
	Bibliografia	83

1. STENOSI CAROTIDEA

1.1. Definizione

La stenosi carotidea è un'importante patologia che contribuisce in modo significativo al rischio di ictus ischemico, impattando su disabilità neurologica e sulla mortalità della popolazione adulta, con pesanti implicazioni su scala mondiale.¹ Questa si stima causi il 18-25% degli ictus ischemici.

La stenosi carotidea aterosclerotica (ACS) è definita come la presenza di una placca con diminuzione del diametro del vaso maggiore e uguale al 50% e velocità sistolica di picco (PSV) maggiore e uguale 125cm/s o rapporto PSV maggiore e uguale 2; mentre la placca carotidea (CP) è definita come la presenza di una placca con riduzione del diametro vasale inferiore al 50%.²

La localizzazione predominante della stenosi riguarda la biforcazione e la porzione prossimale della carotide interna. La diagnosi si basa sulla misurazione della stenosi luminale e sull'irregolarità di superficie tramite tecniche di imaging tra cui: ecografia, angiografia TC, MR a sottrazione digitale. Tramite lo studio dell'imaging e dell'istopatologia è emerso che la caratterizzazione della placca è fondamentale, poiché tipologie di placca differente correlano ad un diverso rischio di ictus. Questo permette una stratificazione e una gestione del rischio più completa.³

In accordo con i maggiori trial, una stenosi è definita 'sintomatica' se associata a sintomatologia nei precedenti 6 mesi, mentre 'asintomatica' se non si possono identificare sintomi o son riferiti prima di 6 mesi.⁴ La prima può manifestarsi con ischemia neurologica acuta o con amaurosi fugace, che richiedono che il paziente sia indirizzato in pronto soccorso per essere valutato dal chirurgo vascolare. Le stenosi asintomatica viene invece diagnosticata incidentalmente dopo il rilevamento di un soffio carotideo o come un reperto accidentale all'imaging.

L'aterosclerosi è una malattia arteriosa cronica caratterizzata dall'accumulo di colesterolo, lipidi, calcio all'interno delle arterie. Essendo una patologia multisistemica, i pazienti avranno anche un aumentato rischio di patologia coronarica o anche a livello di altre arterie periferiche.

Nel caso in cui la placca si rompa, seguirà l'embolizzazione di materiale aterosclerotico che potrà determinare un'occlusione arteriosa, che si manifesta con

l'ischemia neurologica acuta. Quest'ultima include l'attacco ischemico transitorio (TIA) e l'ictus. In base ai territori colpiti, seguiranno sintomatologie diverse. Solitamente le porzioni più colpite sono l'arteria retinica e la circolazione anteriore. La placca sintomatica è considerata più "instabile" rispetto all'asintomatica, cioè è più vulnerabile alla rottura, per questo si parla di placca sintomatica per un periodo di 6 mesi, lasso di tempo in cui c'è un rischio di ictus più elevato rispetto all'asintomatica.

La stenosi asintomatica della arteria carotidea indica la presenza di una placca emodinamicamente significativa, ma che non ha causato un episodio ischemico nei 6 mesi precedenti. La diagnosi nella maggior parte dei casi viene fatta come reperto incidentale all'imaging eseguito per altri motivi oppure per soffio carotideo oppure a seguito di una valutazione tramite ultrasonografia duplex carotidea di un paziente con patologia sintomatica sulla carotide controlaterale.⁵

1.2. Cenni di vascolarizzazione cerebrale

L'arteria carotide comune è caratterizzata da origini diverse a seconda del lato: il ramo destro proviene dal tronco brachiocefalico, che a sua volta deriva dall'arco aortico (insieme la carotide comune destra e l'arteria succlavia) e il ramo di sinistra è costituito dall'arteria carotide comune sinistra, direttamente derivante dall'arco aortico.

Sono situate all'interno della fascia cervicale profonda e rivestite dalla guaina carotidea, decorrono lateralmente alla trachea e all'esofago, medialmente alla vena giugulare interna e anteriormente al nervo vago.

La carotide comune si trova in stretto rapporto con delle strutture clinicamente rilevanti all'interno del distretto del collo inferiore, tra cui: ghiandola tiroidea superiore, faringe e laringe. Proseguendo nel suo decorso, l'arteria carotide comune, a livello del muscolo omoioideo, è rivestita dalla fascia cervicale superficiale e profonda, insieme ai muscoli sternoioidei, sternocleidomastoidei, sternotiroidei, a cui si associa un ulteriore rivestimento superficiale costituito dal muscolo platisma.

L'arteria carotide comune si ramifica in arteria carotide interna ed esterna, quest'ultima si stacca a livello del disco intervertebrale C3-C4, è posta anteromedialmente rispetto l'interna e fornisce 8 rami per rifornire i territori di testa e collo. Alla base dell'arteria carotide interna c'è il seno carotideo, cioè una porzione dilatata, fondamentale perché qui risiedono i barocettori che trasmettono attraverso il nervo glossofaringeo all'ipotalamo, informazioni sulla composizione chimica del sangue. ⁶

L'arteria carotide interna origina a livello della 4° vertebra cervicale, nel suo tratto iniziale si proietta nel punto di intersezione del margine anteromediale dello sternocleidomastoideo con il margine superiore della cartilagine tiroidea; prosegue in posizione profonda verso la base del cranio, infatti decorre addossata alla parete laterale dell'orofaringe e della rinofaringe, accompagnata dalla vena giugulare interna, dal nervo vago e dal tronco simpatico. Penetra nel neurocranio attraverso un canale scavato nella rocca petrosa dell'osso temporale, detto canale carotico; così il tragitto dell'arteria carotide interna cambia repentinamente dalla porzione cervicale a quella intrapetrosa. In questa porzione dà dei rami collaterali diretti

all'ipotalamo, all'ipofisi, al ganglio semilunare di Gasser. Giunta all'apice della rocca petrosa, continua nel suo tratto intracranico, adesa al corpo dello sfenoide su cui lascia un solco, fino a percorrere il seno cavernoso. Una volta uscita, dà origine all'unico ramo collaterale: l'arteria oftalmica, che segue il tragitto del nervo ottico, a cui si pone inferiormente, verso il foro ottico così entra nella cavità orbitaria.

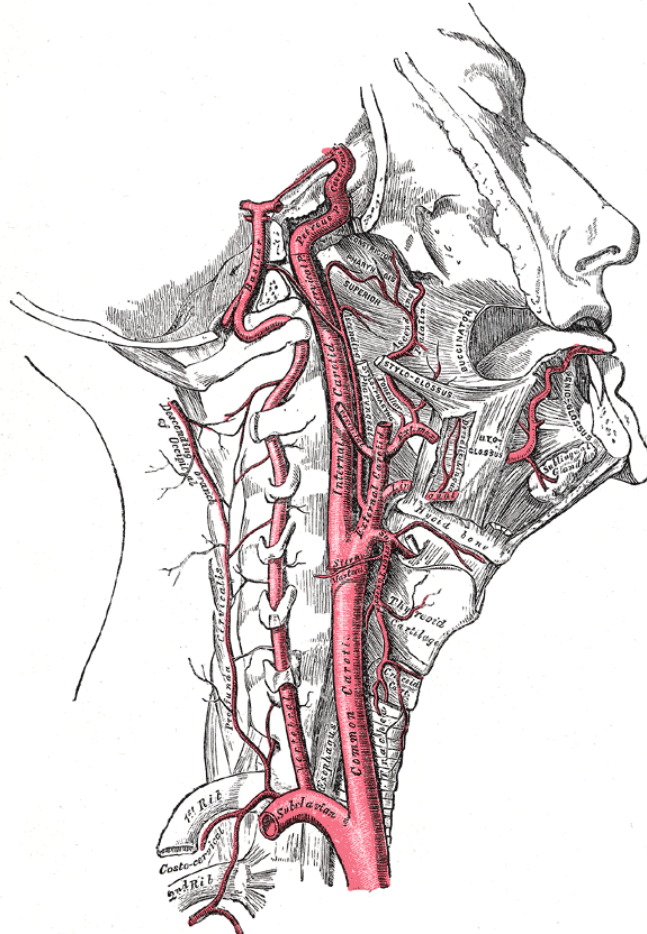


Figura 1. *Arteria Carotide*

I rami terminali dell'arteria carotide interna sono:

- arteria corioidea anteriore,
- arteria cerebrale anteriore,
- arteria cerebrale media,
- arteria comunicante posteriore.

Queste arterie sono fondamentali per costituire il poligono di Willis.

Il poligono di Willis in avanti è formato dal tratto delle due arterie cerebrali anteriori e dalla comunicante anteriore, grazie cui viene collegato ai lati dalle arterie

comunicanti posteriori. Queste ultime raggiungono l'arteria cerebrale posteriore omolaterale, mentre il tratto iniziale delle arterie cerebrali posteriori completano il poligono posteriormente. Esso circonda il chiasma ottico ed è posto in gran parte nella regione centrale della fossa cranica media e in piccola parte in fossa cranica anteriore e posteriore. La sua funzione è quella di uniformare bilateralmente la pressione del circolo anteriore e posteriore dell'encefalo. ⁷

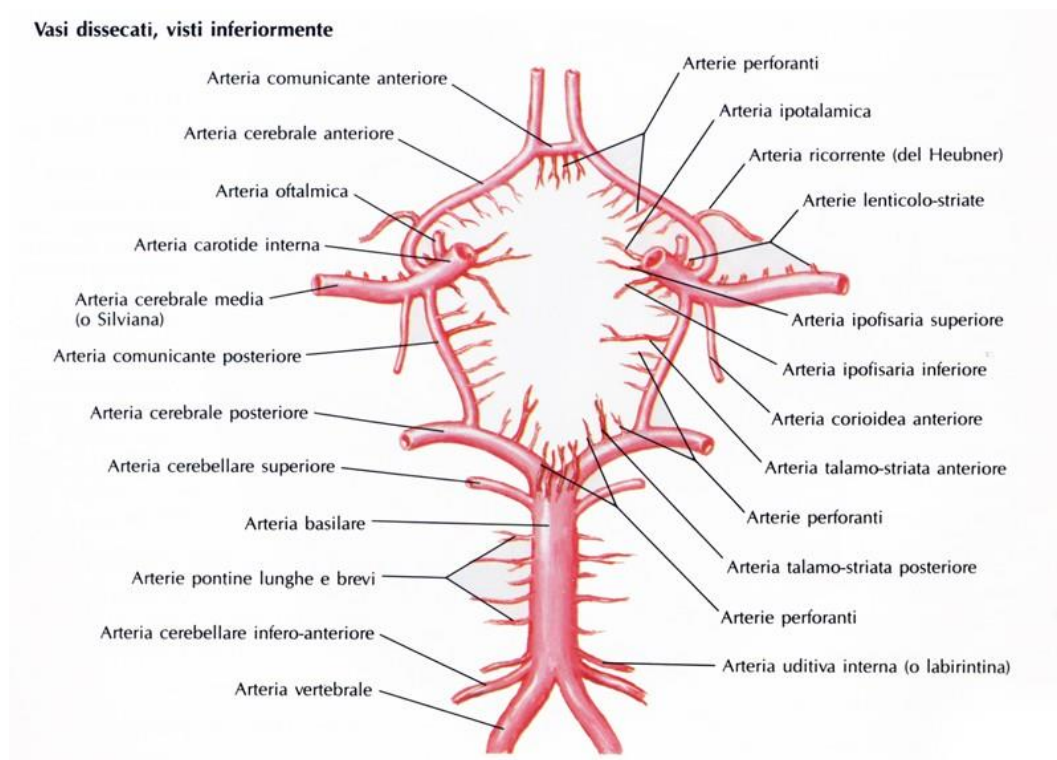


Figura 2. Poligono di Willis⁸

1.3. Epidemiologia

L'incidenza della stenosi dell'arteria carotide interna sintomatica è pari a 6 su 100000 abitanti, con prevalenza maggiore nel sesso maschile. Il tasso di stenosi asintomatica è invece sconosciuto ed è probabilmente più alto rispetto al tasso sintomatico, questo perché l'imaging non è un esame eseguito di routine. Nonostante le persone ispaniche e i neri abbiano un rischio maggiore di ictus rispetto alle persone bianche, i primi hanno un'incidenza minore di stenosi grave (intesa come >70%). È emerso inoltre che i pazienti bianchi hanno un tasso di stenosi grave più basso rispetto ai nativi americani.⁹

In conclusione, la stenosi intracranica ha una maggior prevalenza tra gli Asiatici, gli Ispanici e gli Afro-Americani; gli studi di prevalenza sulla patologia intracranica descrivono un'incidenza di 1 su 100000 nei bianchi, mentre 15 su 100000 negli Afro-Americani.¹⁰

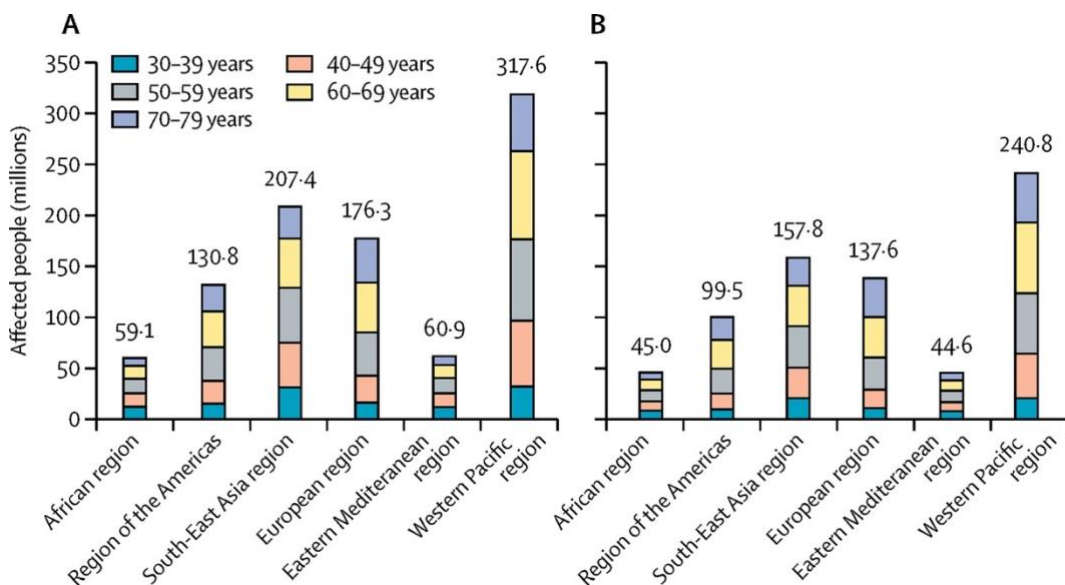


Figura 3. Numero regionale di persone con aumento dello spessore intima-media carotideo (A) e placca carotidea (B), per gruppi di età contributivi, nel 2015¹¹

1.4.Fisiopatologia

Il processo di formazione della placca aterosclerotica è cronico ed insidioso, questo a causa dei numerosi potenziali fattori che contribuiscono alla formazione della stessa, non si può perciò definire solo come un'anomala deposizione di lipidi. Un importante elemento d'innescò sulla porzione luminale è lo shear stress, ossia la forza di taglio, a cui seguono lesioni che causano interruzione dell'integrità endoteliale.

Fisiologicamente l'arteria carotide è composta, procedendo dall'esterno all'interno, da tre strati:

- tunica avventizia,
- tunica media,
- tunica intima.

Questa struttura permette di garantire un adeguato flusso agli emisferi cerebrali. Lo strato più interno è quello intima ed è formato da cellule endoteliali, svolge un'importante funzione antitrombotica ed è rivestito dalla lamina elastica interna. Adesa a quest'ultima, c'è uno strato di muscolatura liscia, disposta in modo circonferenziale internamente e in modo longitudinale esternamente, detto tunica media, che mantiene il flusso sanguigno mediante la modificazione del diametro. Segue esternamente la lamina elastica esterna ed infine la tunica avventizia, che grazie alle fibre collagene, evita la sovraespansione della parete.¹²

La probabilità di insorgenza dell'aterosclerosi dipende dalla combinazione di fattori di rischio ereditari, come la mutazione del gene per le LDL, e fattori di rischio acquisiti, come fumo, ipertensione e alti livelli di colesterolo, che determinano la formazione delle placche ateromatose. Queste sono lesioni che aggettano nel lume del vaso e son costituite da un nucleo di consistenza soffice di lipidi, rivestito da uno strato fibroso.

Il modello aterogenico attualmente accettato è quello dell'“ipotesi della reazione al danno”: l'aterosclerosi è una risposta infiammatoria cronica e riparativa della parete arteriosa a un danno a carico dell'endotelio. I protagonisti impiegati nella progressione della lesione sono: lipoproteine modificate, macrofagi, linfociti T, cellule endoteliali e muscolari lisce.

Il primo evento è il danno endoteliale che può essere secondario a qualsiasi tipologia di lesione, tra cui danni cronici determinati da iperlipidemia, fumo,

ipertensione, omocisteinemia, fattori emodinamici, che causano un ispessimento intinale. I maggiori determinanti sono: l'ipercolesterolemia e l'alterazione emodinamica (infatti lo sviluppo avviene nei punti in cui il flusso diventa alterato e non laminare, come a livello delle biforcazioni). Il risultato è che la cellula endoteliale è morfologicamente intatta, ma funzionalmente alterata, caratterizzata da un'aumentata permeabilità, da un aumento dell'adesione leucocitaria e da un'alterazione dell'espressione genica.

Segue un accumulo all'interno della parete del vaso di lipoproteine, soprattutto LDL e le sue forme ossidate. Le evidenze cliniche e sperimentali fanno emergere come l'iperlipidemia cronica contribuisca all'aterogenesi tramite due meccanismi:

- diretta compromissione della funzione endoteliale grazie ad un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno, in grado di danneggiare le membrane e i mitocondri, ed accelerare l'inattivazione dell'ossido d'azoto, inibendo la sua azione vasodilatante.
- le lipoproteine si accumulano nella tonaca intima, qui possono essere ossidate da radicali liberi o aggregarsi. Le lipoproteine modificate tramite il legame con i recettori, si accumulano nei macrofagi. Questi ultimi vengono detti cellule schiumose, poiché diventeranno ricchi di lipidi a causa dell'impossibilità delle lipoproteine modificate di essere totalmente degradate.

Le lipoproteine modificate però sono tossiche per le cellule endoteliali, muscolari lisce e per i macrofagi ed inoltre stimolano la liberazione di chemochine, citochine e fattori di crescita che alimentano il reclutamento e l'attivazione dei monociti. Quest'ultimi aderiscono all'endotelio, migrano nell'intima, si trasformano in macrofagi ed infine in cellule schiumose. Segue l'adesione delle piastrine. A questo punto le piastrine attivate, i macrofagi e le cellule della parete vascolare liberano dei fattori in grado di reclutare le cellule della muscolatura liscia, che proliferano, richiamano linfociti T e producono matrice extracellulare. La deposizione di quest'ultima nell'intima, determina la trasformazione della stria lipidica in ateroma maturo. Continua l'accumulo di lipidi sia nello spazio extracellulare, sia all'interno delle cellule, ossia muscolari lisce e macrofagi.

Un altro importante fattore contribuente all'insorgenza e la progressione della lesione aterosclerotica è l'infiammazione cronica, tramite la produzione della citochina pro-infiammatoria IL1, che recluta leucociti tra cui anche i monociti. L'attivazione

dei linfociti T, che assieme ai macrofagi, producono citochine e chemochine, reclutano ulteriori cellule infiammatorie.¹³

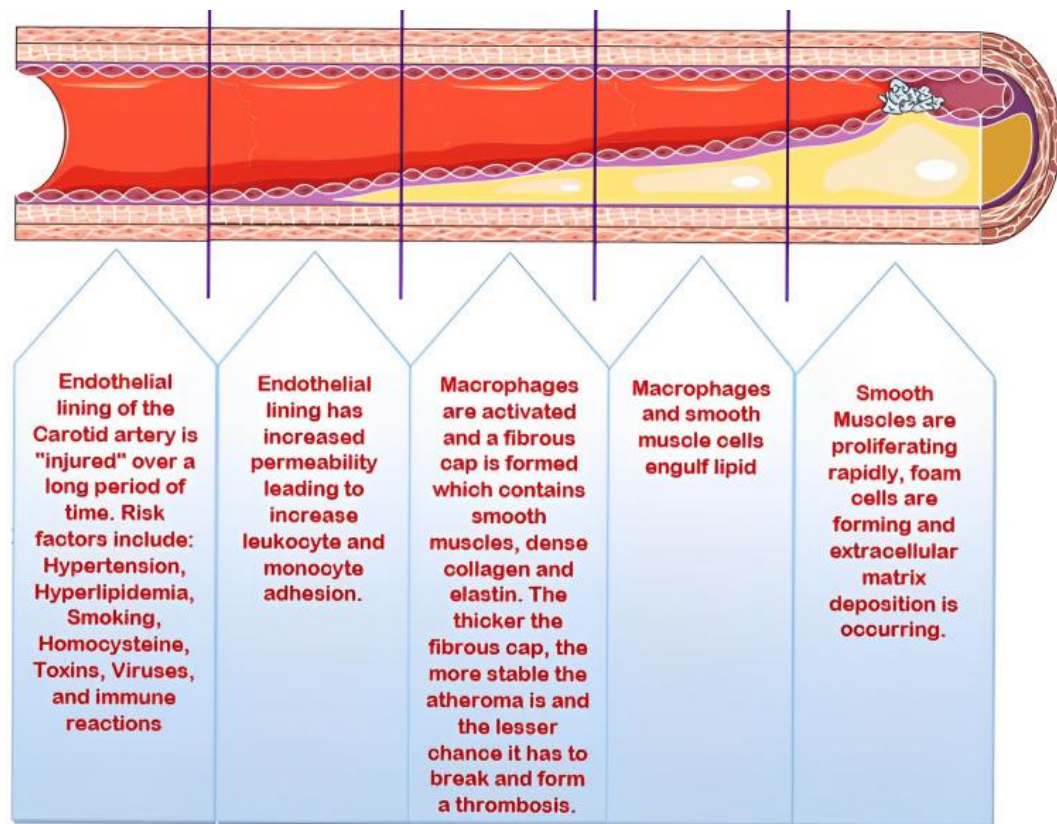


Figura 4. *Patogenesi della stenosi dell'arteria carotide*¹⁴

1.5. Fattori di rischio

Tra i fattori di rischio più importanti per la stenosi carotidea l'età riveste un ruolo fondamentale. Questa patologia, infatti, aumenta la sua incidenza tra gli anziani, a causa delle modificazioni nella funzione e nella struttura dei vasi tra cui riduzione dell'elasticità e aumento della rigidità. A sostegno di ciò, è stato eseguito uno studio di meta-analisi dove viene dimostrato che in pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni, abbiamo un importante aumento (85% dei casi) dell'ispessimento dell'arteria e della formazione della placca.

Fortemente correlati alla stenosi carotidea asintomatica sono anche: l'ipertensione arteriosa, il fumo, il consumo di alcool e il sesso maschile. Nonostante vi sia una prevalenza maschile, l'età aumenta la prevalenza in entrambi i sessi. In conclusione, tra i fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo della stenosi carotidea asintomatica, sono stati identificati: età, ipertensione e fumo (sia ex fumatore che fumatore attivo).

Il processo aterosclerotico può iniziare già in infanzia, infatti ci sono alcuni fattori di rischio che possono contribuire in fase iniziale e nella progressione della patologia, tra cui: ipertensione, fumo, dislipidemia, obesità, diabete mellito e sindrome di Kawasaki.

La razza ha impatto notevole sulla manifestazione di forme gravi dal punto di vista clinico: l'incidenza è più bassa tra gli uomini afroamericani e le donne asiatiche, al contrario, l'incidenza aumenta tra i nativi caucasici e americani.¹⁵

Tra i fattori di rischio modificabili di grande rilievo c'è iperlipidemia, più precisamente l'ipercolesterolemia, perché in grado di innescare lo sviluppo delle lesioni anche in assenza di altri fattori di rischio. La componente più significativa è un aumento delle LDL, il cosiddetto "colesterolo cattivo", che correla ad un aumento del rischio, contrariamente alle HDL che lo riducono, dato che trasportano il colesterolo dalla periferia al fegato affinché possa avvenire l'escrezione con la bile. In accordo a questo, una dieta ricca di colesterolo e grassi saturi, come il tuorlo d'uovo, il burro e grassi animali, peggiora la concentrazione plasmatica del colesterolo. Al contrario, i livelli di HDL possono essere aumentati grazie l'attività fisica. Un metodo efficace per abbassare i livelli di colesterolo è l'assunzione di statine, che agiscono inibendo l'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi, che regola la sintesi epatica di colesterolo.¹⁶

Un grado elevato di stenosi carotidea è correlato a pazienti con valori elevati di indice glicemico, carico glicemico e HbA1c, soprattutto nelle donne e in pazienti più giovani.

È stata rilevata una correlazione con la malattia coronarica, indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali, basata sulla condivisione di fattori ambientali e genetici (sono state riscontrate delle variazioni genetiche in comune).

Alti livelli della proteina C reattiva ad alta sensibilità si associano a un maggior rischio di patologia, infatti questa potrebbe evidenziare uno stato infiammatorio sistemico, che può suggerire una flogosi cronica, fattore favorente lo sviluppo della placca aterosclerotica.¹⁷

Nelle giovani donne può giocare un ruolo importante la displasia fibromuscolare, un raro processo non infiammatorio e non aterosclerotico che colpisce le arterie renali e le carotidi.¹⁸

Un fattore di rischio indipendente è l'apnea notturna, ma non è chiaro se questa si correli alla gravità della stenosi. Con apnea notturna intendiamo due condizioni: OSA e CSA (apnea del sonno centrale). Quest'ultima riflette una più alta spinta ventilatoria per la disfunzione del chemiocettore carotideo, quindi maggiormente correlata al rischio cardiovascolare, nonostante l'OSA sia data dall'ostruzione delle vie aeree superiori. Dagli studi è emersa un'ingente diffusione tra i pazienti con stenosi asintomatica, dato che le apnee notturne sono ben trattabili, si suggerisce uno screening per la prevenzione dell'ictus.¹⁹

Uno studio ha dimostrato che i soggetti che russano hanno una probabilità maggiore del 50% di sviluppare una stenosi carotidea bilaterale.²⁰

Un altro fattore di rischio indipendente individuato, è il rapporto monociti/linfociti con un valore limite di 0,20 che prevede, con una sensibilità dell'80%, la gravità della stenosi.²¹

La restenosi è correlata a fattori di rischio indipendenti tra cui: sesso maschile, iperlipidemia e il fumo, perciò è necessario fare prevenzione, soprattutto nei maschi fumatori o ex fumatori, tramite monitoraggio dell'iperlipidemia e follow-up ecografico. L'obiettivo da raggiungere è trattare i fattori di rischio modificabili come l'ipertensione arteriosa.²²

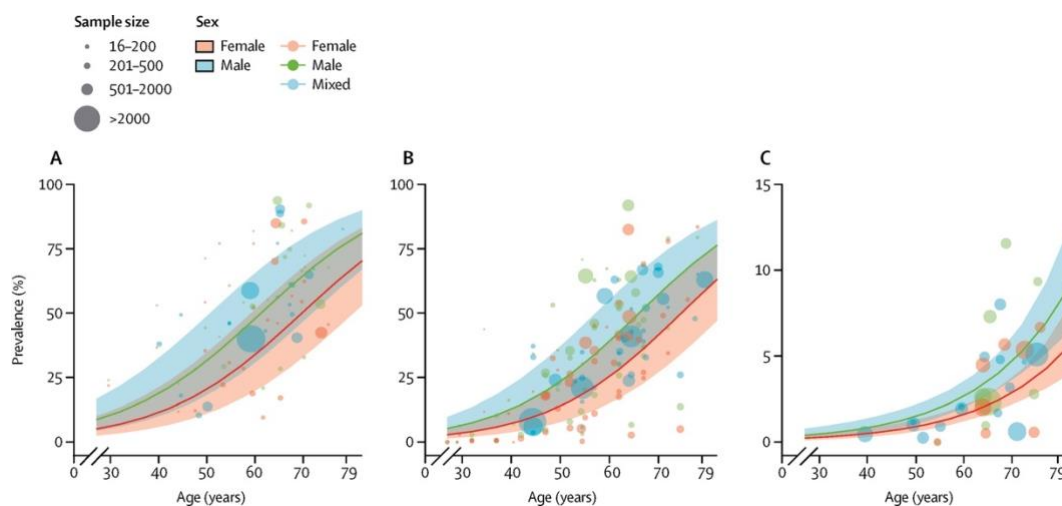


Figura 5. Prevalenza specifica per età e sesso di aumento dello spessore intima-media carotideo (A), placca carotidea (B) e stenosi carotidea (C) per le persone di età compresa tra 30 e 79 anni.²³

1.5.1. Fattori di rischio e fisiopatologia della vulnerabilità della placca

Nella patogenesi dell'ictus ischemico un fattore determinante è l'instabilità della placca carotidea, a cui contribuiscono numerosi fattori di rischio cardiovascolari, tra cui:

- dislipidemia, ossia livelli di colesterolo HDL ridotti e LDL elevati (favorisce la progressione e la destabilizzazione della placca)
- ipertensione (determina uno stress meccanico sulla parete del vaso che promuove la vulnerabilità della placca)
- invecchiamento
- sesso maschile
- fumo (agisce tramite danni endoteliali, inducendo una maggior risposta infiammatoria)
- diabete mellito (accelera la formazione della placca perché induce stress ossidativo e disfunzione endoteliale)
- infiammazione (le placche instabili sono associate a una maggior espressione di citochine come IL2, IL6 e IL17. Le cellule IL6 e IL17 positive sono significativamente aumentate nelle placche instabili delle pazienti donne).

Il calcolo del rischio di sviluppare eventi cerebrovascolari è tipicamente basato sull'identificazione delle placche sintomatiche, ma anche le placche asintomatiche possono essere responsabili di eventi cerebrovascolari acuti, a seguito di ulcerazione, rottura, trombosi ed embolizzazione, diventando quindi sintomatiche. L'interazione molecolare ed endoteliale determina delle alterazioni macroscopiche, prevedono l'attivazione delle vie infiammatorie e trombogene che rendono la placca instabile e aumentano il rischio di ictus.

I principali meccanismi coinvolti nell'instabilità della placca sono: infiammazione, degradazione della matrice extracellulare e il metabolismo lipidico.

La placca vulnerabile, dal punto di vista istologico, è costituita da un minore accumulo di matrice extracellulare e di cellule muscolari vascolari lisce, e da una quota aumentata di lipidi, linfociti T e macrofagi.²⁴

1.6. Clinica

La rottura della placca e la successiva embolizzazione può determinare un'ischemia cerebrale, perché il materiale della placca occlude un'arteria.

Per ischemia cerebrale si intende:

- attacco ischemico transitorio (TIA), definito clinicamente come la risoluzione completa della sintomatologia neurologica ischemica entro 24 ore dall'esordio. Dal punto di vista radiologico è definito come la presenza di sintomi neurologici ischemici, in assenza di evidenza di infarto all'imaging del sistema nervoso centrale.
- stroke, definito come la presenza di sintomi neurologici persistenti per un periodo maggiore di 24 ore. All'imaging si rileva presenza di infarto del sistema nervoso centrale.

La sintomatologia dipende dai territori colpiti dall'occlusione. L'ischemia si verifica più frequentemente a livello della circolazione anteriore, che comprende l'arteria cerebrale media o anteriore, oppure nell'arteria retinica, ramo iniziale dell'arteria carotide interna.

Il territorio vascolarizzato dal circolo anteriore che comprende l'arteria carotide interna, l'arteria cerebrale anteriore, l'arteria cerebrale media e l'arteria retinica, determina:

- Disfasia, disturbo del linguaggio che implica un'incapacità di parlare.
- Emiparesi controlaterale, ossia debolezza che coinvolge il viso, l'arto superiore e l'arto inferiore opposto rispetto all'emisfero coinvolto.
- Emiparestesia controlaterale, cioè una sensazione anomala o alterata che riguarda il viso, l'arto superiore e inferiore sul lato opposto rispetto l'emisfero coinvolto.
- Perdita della visione mono-oculare ipsilaterale, ossia perdita della vista in un solo occhio; può essere una condizione permanente o una amaurosi fugace, cioè transitoria.

Il territorio rifornito dal circolo posteriore che comprende l'arteria vertebrale, l'arteria basilare, l'arteria cerebrale e l'arteria cerebrale posteriore, determina:

- Emianopsia omonima, cioè perdita del campo visivo della metà destra o sinistra di entrambi gli occhi.

- Vertigini, sensazione di rotazione associata a nausea e vomito
- Atassia dell'andatura e degli arti, cioè camminata non coordinata e perdita della coordinazione degli arti.
- Paralisi dei nervi cranici III-XII

Solitamente il circolo posteriore non viene colpito, perché gli emboli della placca della carotide interna si inseriscono preferenzialmente nel circolo anteriore a causa dell'anatomia e dell'emodinamica del poligono di Willis. Mentre la stenosi dell'arteria carotide esterna, che fornisce il viso e il collo, non è considerata un fattore di rischio per l'ictus perché solitamente benigna.²⁵

1.7. Diagnosi

Il principale gruppo di pazienti sottoposti ai procedimenti diagnostici sono quelli sintomatici con precedenti episodi di amaurosi focale, TIA, infarti cerebrali ischemici. In questi casi, l'obiettivo del test diagnostico è innanzitutto verificare la presenza di stenosi carotidea che possa giustificare l'evento ischemico. Se rilevata, è importante quantificare il grado di stenosi che poi guiderà la scelta del trattamento.²⁶

La diagnosi precoce della stenosi dell'arteria carotide interna permette di prevenire un eventuale ictus associato. Ad oggi c'è stato un progressivo miglioramento delle tecniche diagnostiche, che includono: ecografia carotidea, doppler transcranico, angiografia tomografica computerizzata (CTA), angiografia a risonanza magnetica (MRA) e angiografia di sottrazione digitale (DSA).²⁷

1.7.1. Ecografia B-Mode e Doppler

Lo studio delle arterie carotidi attraverso l'ecografia è il primo test diagnostico eseguito nel paziente con ictus ischemico; infatti, questo è il test ideale per escludere la stenosi carotidea.

L'esame eseguito da un operatore esperto con attrezzature adeguate e parametri tecnici standardizzati, ha una sensibilità maggiore del 95% per escludere o confermare la presenza di una stenosi sull'arteria carotide interna con un valore predittivo negativo maggiore del 95%. Questa metodica vanta di numerosi vantaggi tra cui l'elevato valore predittivo negativo, la facile accessibilità, la rapida realizzazione e il suo carattere non invasivo; queste caratteristiche consentono di utilizzarla come screening e come esame iniziale. L'esame richiede la conferma del risultato patologico con altre metodiche diagnostiche perché la specificità e il valore predittivo positivo non superano l'80%, inoltre essendo operatore-dipendente, c'è un'elevata variabilità inter-osservatore ed è scarsamente riproducibile.

L'esame è di facile esecuzione, il paziente è in posizione supina su un lettino con il collo esposto per permettere il posizionamento della sonda ecografica da parte dell'operatore, previa apposizione sul trasduttore di un gel coesivo, che riducendo

le lacune di aria, permette un miglior contatto tra il trasduttore e la superficie corporea e quindi una miglior definizione dell'immagine ecografica.

L'ecografia è uno strumento di imaging che adopera delle sonde capaci di emettere onde sonore con alte frequenze, che utilizzano l'energia acustica per localizzare e studiare il tessuto. La velocità con cui viaggiano le onde sonore dipende dalla densità del mezzo. Quando l'eco torna indietro al trasduttore, viene convertito da onda sonora a impulso elettrico che viene mandato allo scanner, dove un computer integrato ne valuta il tempo impiegato dall'eco riflesso per esser ricevuto, studiandone anche frequenza e intensità del segnale. Tramite l'integrazione di queste informazioni, viene generata l'immagine ecografica sullo schermo.

Modificando l'orientamento della sonda possiamo ottenere due piani di scansione:

- longitudinale, orientando la sonda secondo l'asse lungo del corpo; la parte superiore rappresenta le strutture più superficiali o vicine al trasduttore, mentre la parte inferiore mostra quelle più lontane e profonde.
- trasversale, ponendo la sonda perpendicolarmente rispetto l'asse lungo del corpo.²⁸

Lo studio dell'arteria carotide viene eseguito con una sonda lineare ad alta frequenza (9-10 mHz), andando a valutare quanto più possibile l'estensione dell'arteria carotide comune, il bulbo, la biforcazione carotidea e arteria carotide interna. Nel paziente obeso con collo ostile e con biforcazioni profonde, è utile la sonda convessa da 5 mHz.²⁹ Deve essere effettuata sia una scansione longitudinale che trasversale tramite l'ecografia B-mode, che utilizzando una scala di grigi, permette di valutare la parete del vaso, la presenza e le caratteristiche della placca. Tramite questa metodica possiamo determinare lo spessore intimale e mediale della parete ed eventuali calcificazioni della placca, visualizzate dall'operatore come zone iperecogene.

Si utilizza il Color Doppler dell'ecografia per determinare la direzione e la velocità del flusso ematico all'interno del vaso. La forma dell'onda Doppler continua permette di valutare le caratteristiche del flusso, mentre il Doppler pulsato determina la velocità in una determinata porzione vascolare.³⁰

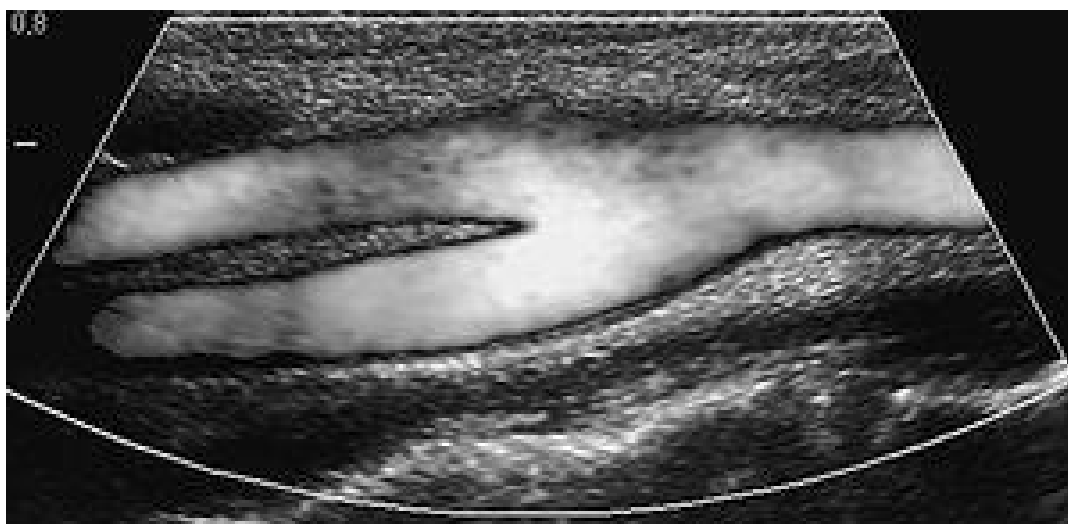


Figura 6. *Ecografia con tecnica power-doppler.*

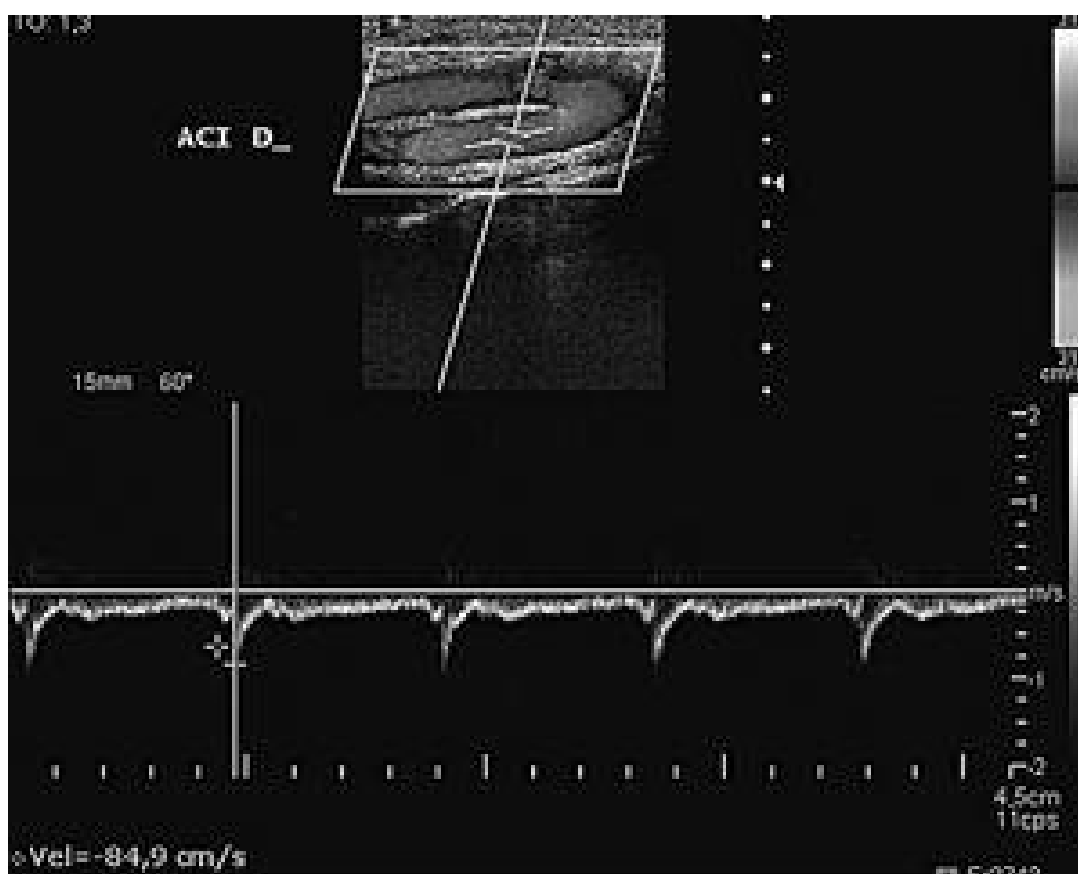


Figura 7. *Ecografia con doppler-pulsato. Biforcazione carotidea e arteria carotidea interna normale.*

La classificazione di Gray-Weale e Lusby prevede un'analisi qualitativa della stenosi in base alle caratteristiche di ecogenicità ed ecostruttura della placca ateromasica. La placca carotidea può essere:

- ipoecogena omogenea

- prevalentemente ipoecogena (ipoecogena per più del 50%)
- prevalentemente iperecogena (iperecogena per più del 50%)
- iperecogena omogenea
- calcifica (fortemente iperecogena con cono d'ombra).

Si possono calcolare valori flussimetrici per percentuale di stenosi, infatti per stenosi di grado:

- medio-basso (<70%), il valore flussimetrico può essere nel range di normalità
- elevato ($\geq 70\%$), corrisponde a valori flussimetrici di PSV (peak systolic velocity) tra 210-270 cm/s, mentre il valore di EDV (end diastolic velocity) tra 70-110 cm/s. Possono esserci delle alterazioni indirette che suggeriscono una stenosi: a monte c'è un rallentamento del flusso con riduzione della diastole, mentre a valle c'è un aumento della turbolenza con la riduzione della differenza tra la pressione sistolica e diastolica.³¹

Nella quantificazione del grado di stenosi carotidea può essere preso in considerazione il metodo americano NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), che utilizza il rapporto tra il punto di massima stenosi e il diametro della carotide interna distalmente alla stenosi, oppure il metodo ECST (European Carotid Surgery Trial), che considera il rapporto tra il punto di massima stenosi e il diametro della carotide interna nel punto di massima stenosi.³²

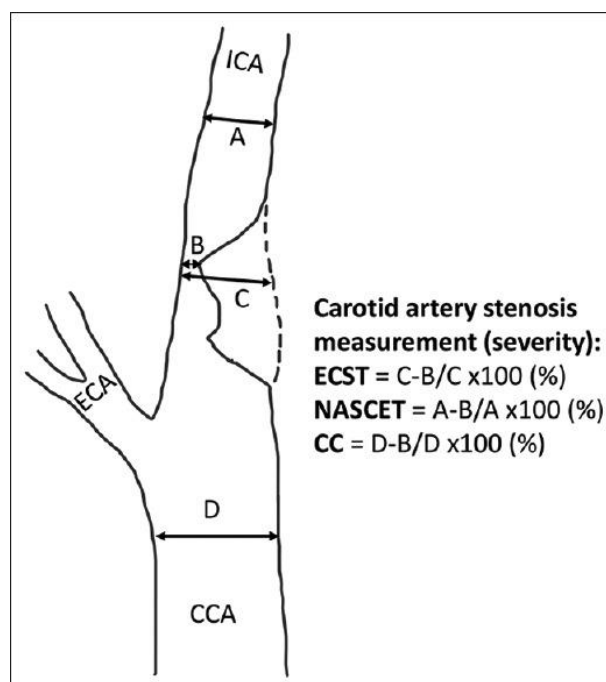


Figura 8. *Methods of measurement of severity of carotid artery stenosis. NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, ECST: European Carotid Surgery Trial, CC: Common carotid*

Un altro criterio validato per la misurazione del grado di stenosi è quello fornito dalla Society of Radiologist in Ultrasound. Questo prevede l'uso della velocità di picco sistolica (Vps) nella zona di maggior stenosi e dell'aspetto morfologico della placca ateromasi allo studio in scala di grigi e con il doppler a colori.

TABLA 1
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESTENOSIS DE LA CARÓTIDA INTERNA POR ECOGRAFÍA DOPPLER

Grado de estenosis	Parámetros básicos		Parámetros adicionales	
	Vps ACI (cm/seg)	Estimación de la placa (%)	Ratio Vps ACI/ACC	Ved ACI (cm/seg)
Normal	< 125	Sin placa	< 2,0	< 40
< 59%	< 125	< 50	< 2,0	< 4,0
50-69%	124-230	≥ 50	2,0-4,0	40-100
70-99%	> 230	≥ 50	> 4,0	> 100
Pseudo-oclusión	Alta, baja o indetectable	Visible con flujo detectable	Variable	Variable
Oclusión	Indetectable	Visible sin flujo detectable	No aplicable	No aplicable

Vps: velocidad pico sistólica; Ved: velocidad tele-diastólica; ACI: arteria carótida interna; ACC: arteria carótida común. Modificada de Grant et al¹⁹.

Figura 9. *Criteri diagnostici della stenosi della carotide interna con ecografia doppler*

Nel caso in cui i parametri principali non siano conclusivi (come Vps nei limiti) o in condizioni cliniche particolari che possono condizionare o causare la comparsa di errori, possiamo utilizzare dei criteri accessori, come il rapporto Vps dell'arteria carotide interna su arteria carotide comune oppure la velocità telediastolica.

Esistono però delle controversie sulle diverse gradazioni. Gli esperti pongono l'attenzione su due errori comuni da evitare: nelle stenosi inferiori del 50% non si dovrebbe stabilire una gradazione ed inoltre non si dovrebbe definire una gradazione di percentuale specifica, questo perché in entrambi i casi l'ecografia ha un potere diagnostico insufficiente.

Una limitazione di questa metodica diagnostica è la differenziazione tra pseudo-occlusione e occlusione completa dell'arteria carotide interna, in questo caso, se disponibile, si può utilizzare power-doppler, cioè una tecnica che permette di valutare piccoli flussi distali alla placca. Un altro vincolo dell'ecografia è l'incapacità di rilevare una stenosi nelle porzioni alte dell'arteria carotide interna o a livello intracranico, ma questo non sembra rivestire un problema di rilevanza

clinica, poiché non cambia la pianificazione chirurgica e nemmeno la prognosi post-chirurgica.

Da una valutazione complessiva, l'ecografia è fondamentale nello screening, ma il suo ruolo nella pianificazione pre-chirurgica è controverso, perciò richiede l'esecuzione di altri esami diagnostici.³³

1.7.2. Doppler Transcranico

Il doppler transcranico è un metodo non invasivo volto a valutare l'impatto emodinamico della stenosi della carotide interna extracranica sulla circolazione intracranica.

Attraverso le finestre transorbitali e transtemporali possiamo ottenere il segnale del doppler.

Tramite la misurazione della direzione del flusso delle arterie cerebrali anteriori, medie e oftalmiche, è possibile valutare indirettamente l'eventuale modificazione dei circoli collaterali in risposta ad una occlusione o stenosi grave dell'arteria carotide interna ipsilaterale.³⁴

1.7.3. Angiografia con Tomografia Computerizzata

Lo studio delle arterie carotidi per mezzo dell'angio-TC è stata per molti anni solo una possibilità ideale, diventata realistica con lo sviluppo tecnologico. Un ruolo chiave è stato rivestito dal multirilevatore, che permette l'acquisizione di tagli assiali sottili con grande risoluzione temporale, associato allo sviluppo di algoritmi complessi.

L'angio-TC ha una specificità del 95% e una sensibilità del 97% per il rilevamento di stenosi significative.

Questa tecnica ha numerosi vantaggi:

- alta risoluzione temporale e spaziale
- scarsa invasività e buona tolleranza
- poche controindicazioni, rilevante nei pazienti claustrofobici o portatori di pacemaker (anche rispetto alla RM)
- velocità
- riproducibilità
- generazione di immagini tridimensionali facilmente valutabile dal medico.
- Valutazione dei tronchi sovraortici dall'origine alla circolazione intracranica, in un unico esame.

Non è però esente da svantaggi quali l'utilizzo del mezzo di contrasto nefrotossico, le radiazioni e l'elevato tempo di elaborazione per ottenere le immagini 3D e multiplanate.



Figura 10. Ricostruzione mini-MIP dell'arteria carotide sinistra.

1.7.4. Angiografia a Risonanza Magnetica

L'angiografia a risonanza magnetica dei tronchi sovraortici, negli ultimi anni, ha registrato un notevole successo grazie allo sviluppo delle tecniche 3D sia con somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso, studiando l'ecogradiente T1, sia con sequenze senza contrasto time-of-flight (TOF).

Inizialmente la più utilizzata era la sequenza TOF 3D, questa è sensibile al flusso ma non richiede la somministrazione di mezzo di contrasto, studia la diversa risposta agli impulsi di radiofrequenza del tessuto in movimento e stazionario. È la metodica di scelta per la valutazione della circolazione intracranica, soprattutto per le arterie vertebrali, perché è in grado di fornire informazioni sul flusso e sul grado di stenosi. Questa metodica però ha dei limiti, ad esempio l'eccessiva durata della sequenza che per movimenti del paziente, può portare a uno studio sub-ottimale. Oltre a questo, c'è una limitazione dell'area analizzata, infatti indaga solo la biforcazione e la porzione prossimale dell'arteria carotide interna. Può esserci un vuoto di segnale, solitamente attribuito al flusso turbolento, a cui può corrispondere una stenosi significativa del 70-99%, ma questo porta a una difficoltosa diagnosi differenziale tra occlusione completa e stenosi pre-occlusiva.

Per evitare questi problemi, sono state sviluppate delle sequenze eco di gradiente 3D tramite l'utilizzo di gadolinio-DTPA. Questa metodica garantisce la visualizzazione dei tronchi sovraortici nella loro completezza, cioè dall'origine a livello aortico al poligono di Willis. Grazie alla durata molto breve della sequenza si riducono gli artefatti dati dal movimento del paziente. Rispetto la metodica TOF-3D, mostra una tendenza alla sovrastima del grado di stenosi.

A seguito di studi comparativi, entrambe le metodiche hanno dimostrato buoni risultati, ma secondo queste pubblicazioni per determinare il grado di stenosi è preferibile utilizzare metodiche combinate o solo la tecnica TOF 3D perché hanno sufficiente specificità e sensibilità per far diagnosi.³⁵

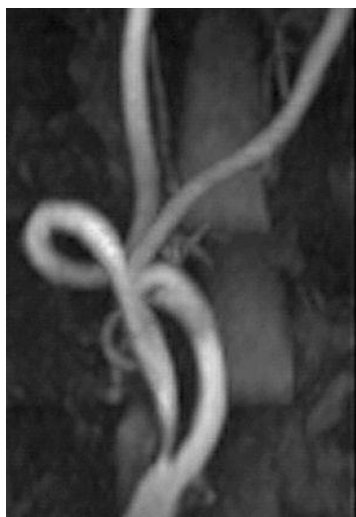


Figura 11. Ricostruzione MIP della sequenza di angio-RM TOF 3D della biforcazione carotidea sinistra



Figura 12. Dettaglio della biforcazione carotidea sinistra nella ricostruzione VR dello studio con gadolinio. Si osserva una stenosi di circa l'80% dallo studio TOF e pre-occlusiva con assenza di flusso nel gadolinio (freccia bianca)

1.7.5. Angiografia con sottrazione digitale

L'angiografia con sottrazione digitale rappresenta il gold standard per la diagnosi. Questa tecnica ha rivestito un ruolo importante in quanto storicamente è stata la prima ed unica utilizzata fino alla comparsa del doppler, per oltre 50 anni; oltre questo, consente una buona risoluzione spaziale.

Con questa tecnica possono essere effettuati sia studi randomizzati multicentrici, per valutare l'efficacia del trattamento chirurgico, sia studi selettivi delle varie porzioni dei tronchi sovraortici, per ottenere informazioni complete dei vasi dal punto di vista morfologico e funzionale. Permette inoltre il trattamento della stenosi, grazie alla tecnica di angioplastica-stent attraverso l'angiografia convenzionale.

Si può ottenere uno studio tridimensionale attraverso lo sviluppo della ASD rotazionale. La visualizzazione selettiva delle carotidi è possibile grazie alla somministrazione di una singola iniezione di mezzo di contrasto.

In opposizione alle considerazioni positive, c'è però da ricordare che l'iniezione del mezzo di contrasto nel catetere inserito nella carotide, determina una manipolazione del catetere stesso. Questo può causare tromboembolismo per liberazione di frammenti della placca aterosclerotica o per rilascio di coaguli o per alterazioni locali nei processi di attivazione delle piastrine e della coagulazione.³⁶ L'incidenza della complicanza embolica è variabile, ma si aggira intorno al 1-5% per TIA e al 0,6-1,3% per l'infarto ischemico con sequele. Questi tassi si riducono in funzione dei nuovi materiali di cateterizzazione, dei nuovi strumenti di fluoroscopia, dell'esperienza dell'operatore, del numero di procedure effettuate all'anno e del tipo di paziente selezionato. Le complicanze, in numeri assoluti, hanno un'incidenza relativamente bassa, ma se presenti, determinano un ulteriore rischio di morbidità-mortalità della procedura chirurgica.

Nonostante questa procedura abbia numerosi aspetti positivi, alcuni autori non riconoscono ASD come una tecnica di riferimento per due principali motivi. Il primo è che la quantificazione della stenosi è operatore-dipendente, questa problematica potrebbe essere ovviata con dei sistemi di misurazione automatica convalidati. Il secondo problema, essendo questa una tecnica 2D, è dato dalla visione incompleta del punto di maggior stenosi. Per bypassare questo secondo limite, si sta diffondendo uno strumento di angiografia rotazionale con capacità di generare rotazione 3D.

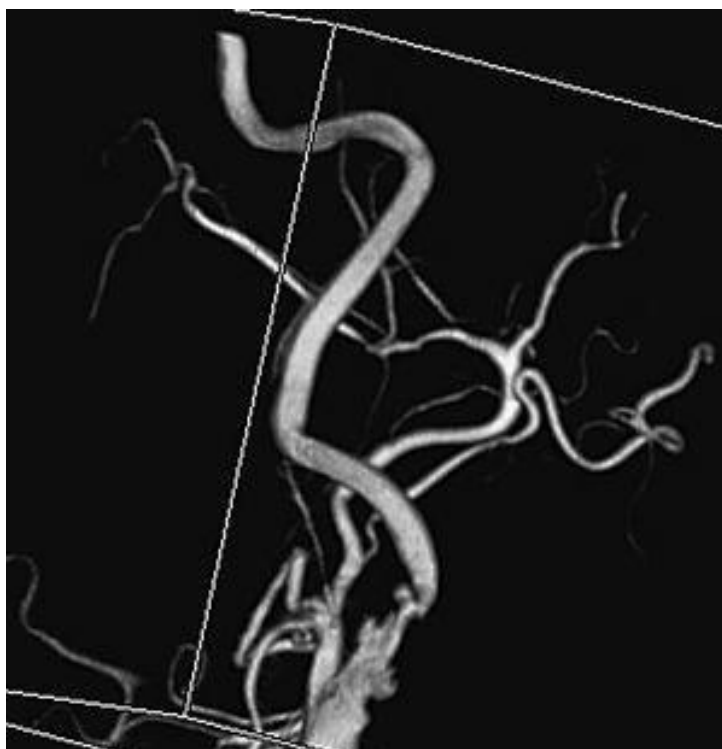


Figura 13. Ricostruzione volume rendering ottenuta con l'acquisizione 3D dell'angiografia rotazionale. Stenosi significativa superiore all'80% con una placca ateromatosa complessa con diverse ulcere.

Per la misurazione della stenosi si raccomanda l'utilizzo del metodo NASCET, sia nell'ASD che in angio-RM, perché nonostante anche il metodo ECST abbia un valore prognostico, è stata dimostrata una tendenza alla sottostima dell'entità della stenosi tale da indurre un cambiamento nella scelta terapeutica per l'errata selezione dei pazienti.

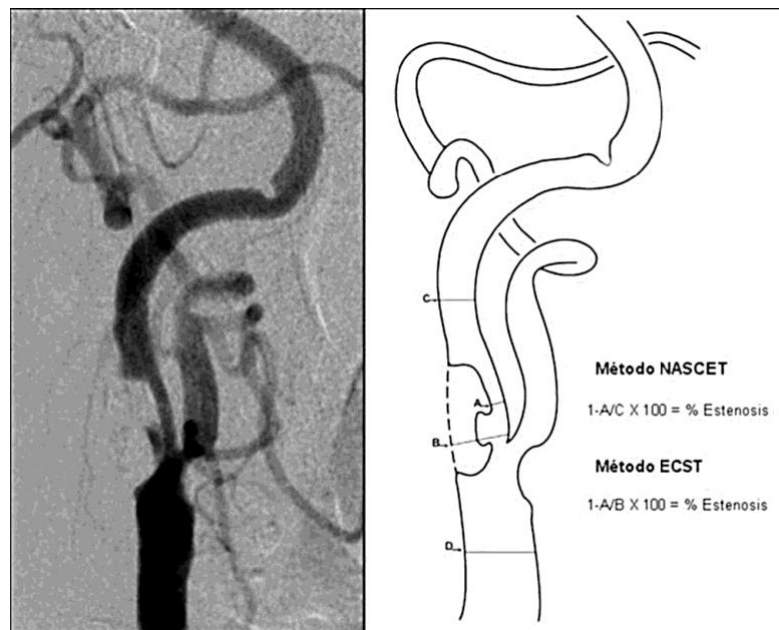


Figura 14. Rappresentazione grafica dei 2 principali metodi di misurazione del grado di stenosi; NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)1 e ECST (+European Carotid Surgery Trial)

In conclusione, gli autori di questo articolo sostengono che per la diagnosi di stenosi carotidea si sia ridotto l'utilizzo della tecnica di ASD a favore di metodiche non invasive, perciò il suo utilizzo viene mantenuto nel caso in cui i metodi diagnostici non invasivi siano inconcludenti e nella guida dei trattamenti intravascolari di rivascolarizzazione.³⁷

1.8. Caratterizzazione della placca

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo dell'ictus ischemico è il grado di stenosi dell'arteria carotide nella sua porzione extracranica, infatti il rischio aumenta all'aumentare del grado di stenosi. Nonostante ciò, altri fattori possono influire sulla comparsa del sintomo, in accordo al fatto che alcuni pazienti con stenosi di alto grado rimangono comunque asintomatici. Sono stati studiati fattori che rendono la placca instabile o ad alto rischio anche grazie al confronto con le arterie coronarie e la loro capacità di dare sindrome coronarica acuta. Le placche instabili sono caratterizzate da una sottile guaina fibrosa ulcerata o rotta, che espongono lo strato lipidico, altamente trombogenico, questo causa la formazione di trombi che possono occludere l'arteria oppure più frequentemente liberarsi e causare emboli, che determinano quadri ischemici.³⁸

La caratterizzazione della placca viene eseguita tramite una metodica non invasiva: l'ecografia, che permette di descriverne l'ecogenicità. Le placche ipoecogene sono associate ad un alto rischio, a causa di un'importante componente lipidica ed emorragica intraplacca, mentre le placche iperecogene sono tendenzialmente stabili grazie all'importante componente fibrosa.³⁹

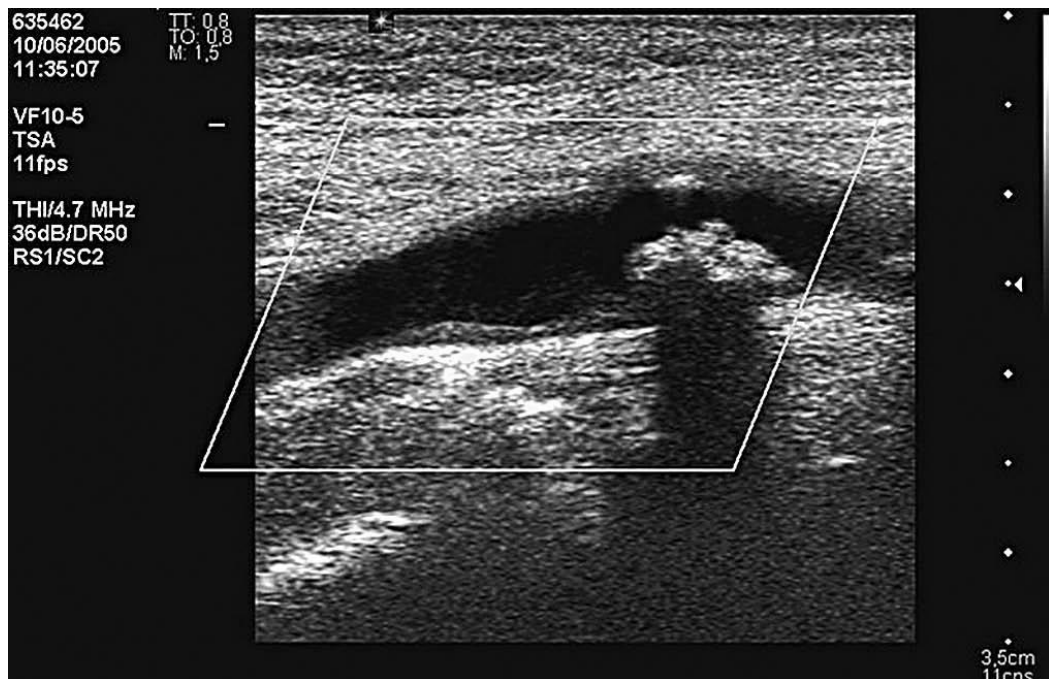


Figura 15. Immagine ecografica in cui si osserva una placca ateromatosa iperecogena con alto componente di calcio.

1.9. Trattamento

1.9.1. Modifiche stile di vita

Per il paziente con stenosi carotidea è fondamentale modificare il proprio stile di vita. Di seguito sono riportati i comportamenti ottimali da adottare:

- stile di vita sano: il suo effetto positivo è di gran lunga maggiore rispetto a quanto la maggior parte dei medici sostenga. È emerso che uno stile di vita sano riduce dell'80% il rischio di ictus. A tal fine è fondamentale adottare tutte e cinque le scelte di vita sana, quali: non fumare, assumere moderatamente alcol, tenere un indice di massa corporea <25, effettuare 30 minuti di esercizio quotidiano e mantenere un punteggio di dieta sana al 40%.
- smettere di fumare: probabilmente è la misura più influente per la prevenzione dell'ictus. Questo aumenta il rischio di circa sei volte, non meno importante il fumo passivo. Per questo motivo è fondamentale convincere il paziente a smettere di fumare, per la consulenza si può usare il modello 5As, ossia un'intervista motivazionale:
 - chiedere e documentare l'uso di tabacco
 - consigliare: esortare a smettere di fumare con un linguaggio personalizzato e chiaro
 - valutare la volontà del paziente di smettere
 - assistere, tramite la terapia cognitivo comportamentale, terapia sostitutiva (con gomma, cerotti, spray, iniezioni), terapia farmacologica (Vareniclina e Bupropione) e gruppi di supporto
 - organizzare follow-up regolari di persona o al telefono.⁴⁰
- esercizio fisico: almeno 150/300 minuti a settimana di esercizio fisico aerobio con intensità moderata, in aggiunta al rafforzamento muscolare due volte a settimana.⁴¹
- dieta: è stato dimostrato che la dieta mediterranea riduce il rischio di ictus. Questa prevede: frutta, verdura, pesce, cereali integrali, lattici a basso contenuto di grassi, olio d'oliva e consumo moderato di alcol. Seguire una

dieta di questo tipo consente anche una significativa riduzione della pressione sanguigna.⁴²

1.9.2. Terapia medica

1.9.2.1. Terapia medica del paziente asintomatico

Per il trattamento del paziente asintomatico, c'è una controversia nell'utilizzo dei farmaci antiaggreganti, perché una terapia errata non riduce il rischio di ictus, ma aumenta il rischio di sanguinamento. Questa terapia si raccomanda ai pazienti con una placca ad alto rischio. Grazie a degli studi sistematici, si è potuto valutare l'azione dell'aspirina a basse dosi che impedisce la progressione della stenosi carotidea. Per questo motivo, l'aspirina in monoterapia è il farmaco antiaggregante di scelta nei pazienti asintomatici, che può essere sostituito da Clopidogrel in caso di intolleranza.⁴³

È fondamentale attuare un controllo della pressione arteriosa, valutando il paziente nella sua totalità, ossia sia per quanto riguarda farmaci o alimenti assunti, le caratteristiche del paziente, l'identificazione delle cause sottostanti. Può rivelarsi utile un follow-up con la farmacia volto a determinare se il paziente si avvale delle prescrizioni mediche, infatti circa la metà dei pazienti ammette di non assumere farmaci.

Il controllo della pressione può essere compromesso dalle sostanze assunte tra cui: sale, liquirizia, alcol, decongestionanti, farmaci anticoncezionali e FANS (eccetto Sulindac).⁴⁴

Il trattamento dell'ipertensione si correla con una riduzione dell'incidenza della stenosi carotidea, dai vari studi è emerso che lacidipina, cioè un bloccante dei canali del calcio, riduce la progressione dello spessore dello strato medio-intimale della carotide e delle placche aterosclerotiche, anche se presenta una riduzione della pressione arteriosa minore rispetto all'atenololo. Questo suggerisce un'indipendente attività antiaterosclerotica. Dei risultati simili sono stati riscontrati anche negli ACE-inibitori. I farmaci antipertensivi si correlano a una riduzione dell'incidenza di ictus ipsilaterale, di attacco ischemico transitorio e alla mortalità da ictus.⁴⁵

L'assunzione dei farmaci ipolipemizzanti è fortemente consigliata in tutti i pazienti asintomatici, anche per l'aumentato rischio di patologia coronarica. Questi non possono essere sostituiti dalla dieta, perché quest'ultima ha effetti post-prandiali, mentre i farmaci agiscono sui lipidi a digiuno. Le statine riducono la velocità di sintesi del colesterolo, bloccando l'enzima idrossimetilglutarato coenzima A reduttasi. Vengono ridotti anche i livelli di metaboliti intermedi, tra cui il coenzima Q10, ma il suo esaurimento determina una disfunzione mitocondriale, che è alla base degli effetti avversi delle statine come miopatia e resistenza all'insulina. Alla base della predisposizione verso gli effetti avversi ci sono anche fattori genetici, ad esempio alcuni sono più comuni nella popolazione cinese, in cui si riducono le dosi di ipolipemizzanti. L'utilizzo dell'ezetimibe va considerato nei pazienti in cui c'è un'aterosclerosi importante o che non possono assumere dosi elevate di statine, questo permette un blocco dell'assorbimento del colesterolo, incluso quello alimentare e quello derivato dai sali biliari. Ha un effetto sinergico con le statine, infatti 10mg di atorvastatina con 10mg di ezetimibe riducono il colesterolo LDL con la stessa efficacia di 80mg di atorvastatina.

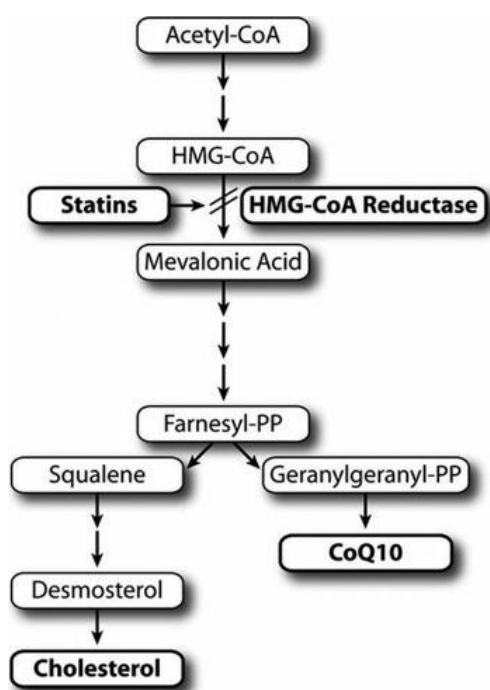


Figura 16. *Meccanismo d'azione delle statine*

La terapia dovrebbe mirare a raggiungere un valore di colesterolo lipoproteico a bassa densità inferiore a 100 mg/dL. Per i pazienti con numerosi fattori di rischio vascolare o malattia coronarica sintomatica coesistente, può essere preferibile un valore target inferiore a 70 mg/dL.⁴⁶

Nei pazienti con carenza di vitamina B12 è importante che venga reintegrata, questa è una condizione più comune di quello che molti medici sostengono. Per lo studio HOPE 2 la somministrazione determina una riduzione statisticamente significativa del 23% del rischio di ictus, anche se negli ultimi anni c'è stato un pessimismo ingiustificato circa il suo utilizzo.⁴⁷

1.9.2.2. Terapia medica del paziente sintomatico

Il trattamento è fondato sull'utilizzo di farmaci antiaggreganti, tra cui aspirina, ticagrelor e clopidogrel, indispensabili per prevenire le complicanze, tra cui quella più temuta, l'ictus. È preferito l'utilizzo di aspirina in monoterapia (a bassa dose) oppure clopidogrel oppure la combinazione tra dipiridamolo a rilascio prolungato assieme aspirina a bassa dose.

Nei pazienti fortemente sintomatici è utile fare nel preoperatorio una terapia anticoagulante a breve termine, per ridurre gli episodi ischemici in attesa del CEA. Va fatta la terapia antipertensiva e il trattamento con statina, che permette una stabilizzazione della placca, grazie alla riduzione dei microvasi all'interno della placca, riduce la VEGF e riduce l'infiammazione.⁴⁸

1.9.3. Trattamento chirurgico ed endovascolare della stenosi carotidea

Da molti anni si utilizza un sistema di score per valutare il rischio a breve termine di sviluppare ictus ipsilaterale in paziente dopo un episodio di TIA, è chiamato con l'acronimo ABCD², valutando 5 parametri: età, pressione arteriosa, caratteristiche cliniche, durata della sintomatologia e diabete mellito. Il punteggio

TABLE. **Criteria and Points of the ABCD² Scoring System^a**

Factor	Points
Age ≥ 60 y	1
Blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg	1
Clinical features	
Unilateral weakness	2
Speech impairment without weakness	1
Duration of transient ischemic attack	
≥ 60 min	2
10-59 min	1
Diabetes mellitus	1

^a ABCD² is an acronym for the 5 factors of the scoring system.¹⁰

elevato suggerisce una stenosi grave, che è perciò un'indicazione all'esecuzione di un trattamento invasivo.

Figura 17. *ABCD scoring system*

Il trattamento prevede due tipi di tecniche: CEA, ossia l'endarterectomia carotidea e CAS, ossia lo stenting carotideo. Prima della procedura CEA, si consiglia di assumere aspirina; la doppia terapia antiaggregante si correla ad un ridotto rischio di morte, ma un aumentato rischio emorragico, tanto da richiedere un reintervento.⁴⁹ L'utilizzo di statine prima della CEA e CAS, riduce in modo significativo il rischio di ictus e di mortalità perioperatoria.

L'intervento è indicato nei pazienti sintomatici con stenosi superiore del 70% oppure maggiore del 50-69% oppure in alcuni asintomatici. Ad oggi, per il paziente sintomatico grave con stenosi maggiore del 70%, si esegue convenzionalmente il CEA.

Nell'approccio CEA, l'arteria carotide esterna, interna e comune vengono clampate così da ottenere un isolamento della biforcazione carotidea rispetto la circolazione. L'arteria viene sezionata e si rimuove la placca, solitamente attraverso un'incisione longitudinale e poi l'arteria viene richiusa. Alcuni chirurghi scelgono l'approccio eversion CEA, questo prevede di sezionare e capovolgere verso l'esterno l'arteria carotide interna, così da rimuovere la placca. Va fatta molta attenzione nel rimuovere i detriti dalla superficie intimale, altrimenti si incorre nel rischio di avere emboli postoperatori.⁵⁰

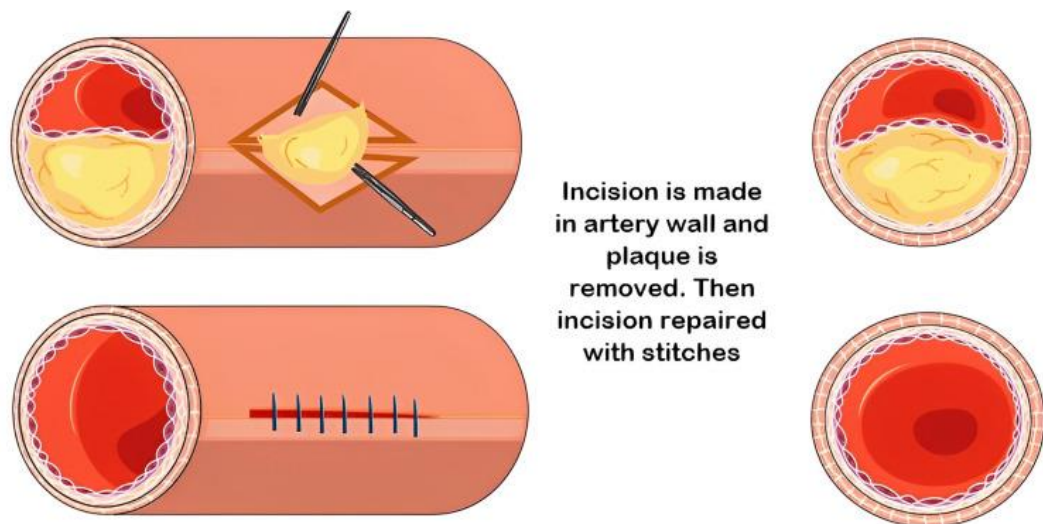


Figura 18. Tecnica CEA ⁵¹

La tecnica CAS viene eseguita in anestesia locale, prevede l'inserimento di un catetere guida nell'arteria carotide comune, in cui viene inserito un filo filtrante per attraversare la stenosi e dispiegare il filtro in arteria carotide interna distalmente rispetto alla placca, che funge da protezione. Il filtro permette di captare gli emboli che si distaccano durante la procedura. A questo punto si esegue l'angioplastica della placca tramite un palloncino dell'angioplastica, poi si dispiega lo stent. Il filtro viene rimosso tramite il catetere guida. Questa procedura dev'esser eseguita in trattamento con eparina, poi si esegue il mantenimento con antiaggreganti, solitamente aspirina con clopidogrel per 4-6 settimane.⁵²

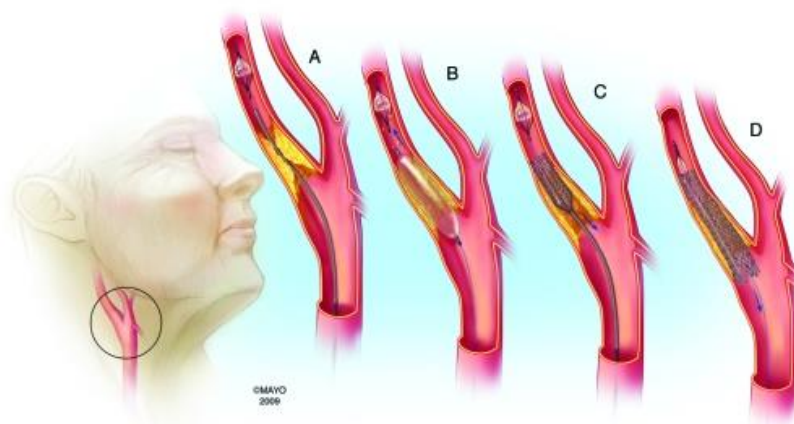


Figura 19a. Tecnica CAS

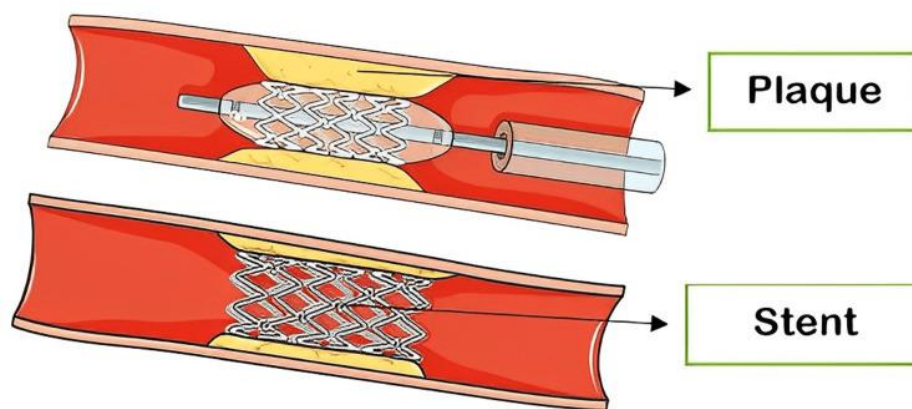


Figura 19b. *Tecnica CAS*⁵³

Secondo le linee guida della Society of Vascular Surgery, nei pazienti sintomatici con stenosi maggiore del 50%, la rivascolarizzazione carotidea andrebbe eseguita dopo 48 ore, non appena il paziente è neurologicamente stabile. Solitamente però questa viene eseguita entro 14 giorni dall'insorgenza della sintomatologia.

Ad oggi lo studio si concentra sul valutare l'efficacia di entrambe le tecniche, al fine di individuare quale possa esser correlata a minor rischio per il trattamento della stenosi sintomatica. Grazie al miglioramento delle tecniche periprocedurali del CAS, c'è una comparabilità di tassi post-procedurali, ma a lungo termine viene comunque favorita il CEA. CAS fornisce una valida alternativa nel paziente non idoneo per la CEA. Quest'ultima viene considerata inappropriata quando ci sono:

- lesioni cervicali elevate,
- campo chirurgico complesso,
- lesioni alle carotidi al di sopra di C2, perché c'è un'elevata esposizione della carotide che può aumentare il rischio di danno al nervo cranico, in particolare al vago,
- presenza di alterazioni fibrotiche, da precedente chirurgia o radiazioni del collo,
- collo corto per l'obesità,
- paralisi del nervo laringeo
- lesione controlaterale della corda.⁵⁴

Entrambe le procedure non sono però scevre di rischi e complicanze, infatti quella più grave è l'ictus, determinata da una dislocazione di un coagulo o della placca

durante la procedura. Può esserci un aumentato rischio di microembolizzazione distale perioperatoria nella CAS, a causa del rimodellamento della placca dopo l'impianto dello stent. La maggior parte di queste son asintomatiche, ma potrebbe dare anche sintomatologia neurologica e deterioramento cognitivo.

Con la procedura CEA può esserci una lesione dei nervi cranici con conseguente intorpidimento del viso, debolezza temporanea o permanente, disfagia; raramente può formarsi uno pseudoaneurisma.

In entrambe le procedure può esserci sanguinamento e infezione, che si verificano all'interno della carotide o nel sito di incisione, e restenosi. Uno studio controllato e randomizzato del 2018 ha rivelato una maggior frequenza della restenosi moderata ($\geq 50\%$) nello stenting.⁵⁵

In conclusione, il trattamento invasivo della stenosi carotidea per eccellenza è il CEA, ma il CAS costituisce una valida alternativa poiché quest'ultimo viene eseguito in stato di sedazione lieve, non richiede incisione, non comporta rischio di paralisi del nervo cranico e ha minor complicazioni cardiovascolari. CEA ha dimostrato di esser una metodica efficace, durevole (intesa come bassa incidenza di restenosi) e sicura nella prevenzione degli ictus ipsilateri.⁵⁶

2. SONNO

2.1. Definizione

Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti ed occupa circa un terzo dell'intera vita dell'uomo. È un processo necessario per il corretto funzionamento dell'encefalo, infatti una grave privazione implica una compromissione cognitiva e fisica importante, che può condurre anche alla morte. Questo non è un processo passivo come può apparire, anzi si associa a un'elevata attivazione cerebrale.⁵⁷

Lo studio scientifico del sonno ha avuto un'importante svolta con la scoperta da parte di Berger dell'elettroencefalogramma (EEG), che rileva la comparsa di onde ampie e lente durante il sonno, tramite il posizionamento di elettrodi sul cuoio capelluto.⁵⁸

Il sonno è costituito da due stati fisiologici: il sonno non REM (NREM) e il sonno REM (rapide eye movements sleep). Nella fase NREM, riconosciamo 4 stadi, che si caratterizzano per un rallentamento della maggior parte delle funzioni fisiologiche rispetto allo stato di veglia. Nella fase REM, il livello delle attività fisiologiche è elevato, in maniera simile alla veglia. Normalmente negli adulti dopo 90 minuti dell'onset della fase NREM, si passa alla fase REM; questa latenza è un reperto costante, che se si accorcia, correla a disturbi come ad esempio la narcolessia.

Per la valutazione clinica e di ricerca, il sonno si frammenta in periodi di 30 secondi, poi si ottiene un punteggio derivato dal rilevamento di tre parametri attraverso: elettroculogramma (EOG), elettromiogramma (EMG) e elettroencefalogramma (EEG).⁵⁹

EEG registra i movimenti rapidi degli occhi, caratteristica fondamentale del sonno REM, infatti sono scarsi o nulli nella fase NREM.

EOG viene eseguito ponendo degli elettrodi vicino alle orbite, in modo da registrare i campi elettrici generati dai movimenti oculari.

EMG viene eseguito posizionando degli elettrodi sul mento, registrando le modificazioni dell'attività tonica e fasica dell'attività motoria, che si correlano alle modifiche del comportamento.

L'addormentamento è un fenomeno progressivo di disconnessione con l'ambiente esterno, a cui segue la fase NREM, che è stata divisa in quattro stadi:

- Stadio 1: di transizione, ossia il passaggio dalla veglia al sonno, questa si caratterizza per la scomparsa all'EEG dell'attività alpha, tipiche della fase in cui il soggetto si rilassa e chiude gli occhi (con 8-13 cicli al secondo). All'EEG ci sono onde di basso voltaggio con frequenza mista, dove predomina l'attività teta (3-7 cicli al secondo). C'è una riduzione anche del tono muscolare e dei movimenti oculari. Per alcuni secondi può esserci la persistenza dell'attività motoria, infatti possono comparire le scosse ipniche, ossia delle contrazioni muscolari improvvise, che possono associarsi a immagini oniriche o sensazione di cadere nel vuoto. Il soggetto ha una capacità ridotta di rispondere agli stimoli sensoriali, ma spesso se risvegliato in questa fase, riferirà di non essersi addormentato. È in questa fase che possono comparire i microsonni, della durata di 5-10 secondi, frequenti in soggetti privati di sonno. Questa fase dura alcuni minuti.
- Stadio 2: compaiono i fusi del sonno, cioè delle oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di 12-14 cicli al secondo, ed i complessi K, un'onda acuta negativa di grande ampiezza seguita da un'onda lenta positiva. Si riduce ulteriormente il tono muscolare e il movimento oculare. Il soggetto risvegliato riferirà che stava dormendo e può aver fatto brevi sogni, infatti la soglia del risveglio è molto aumentata.
- Stadio 3 e stadio 4: prevalgono le onde lente (delta) con una frequenza inferiore a 2 cicli al secondo. La distinzione tra lo stadio 3 e 4 basata sulla percentuale delle onde lente (50% per un periodo di 30 secondi) è stata recentemente superata a favore di una confluenza di entrambi gli stadi nel sonno a onde lente. Il fenomeno cellulare di oscillazione lenta viene valutato macroscopicamente con la comparsa di occasionali complessi K di fase 2, frequenza aumentata delle onde lente di fase 3 ed infine onde lente ininterrotte di stadio 4. Il sonno diventa sempre più profondo, in modo direttamente proporzionale all'aumentare di frequenza e di ampiezza dell'oscillazione lenta. C'è una riduzione dell'attività muscolare e assenza totale dei movimenti oculari. La soglia di risveglio è ulteriormente aumentata, infatti viene detto sonno profondo. Il paziente risvegliato avvertirà un senso di confusione e assenza di attività onirica.

Il sonno tende ad approfondirsi dallo stadio 2 allo stadio 4, poi però ritorna ad alleggerirsi in fase 2, a cui segue la fase REM. In questa fase

l'elettroencefalogramma presenta un tracciato simile alla veglia, motivo per cui viene definito: sonno paradossale. Si caratterizza per un'attività irregolare e rapida ad alta frequenza, dove aumenta l'attività teta con 3-7 cicli al secondo. Viene diviso in fenomeni tonici, che hanno un carattere persistenti, e in fenomeni fasici, che sono episodici. Nei fenomeni tonici c'è un EEG 'attivato', caratterizzato da profonda atonia dei muscoli antigravitazionali, mentre il tono viene mantenuto nei muscoli extraoculari e nel diaframma. I fenomeni fasici si caratterizzano per scosse muscolari rapide e scariche irregolari dei movimenti oculari. Il sonno in questa fase è profondo, infatti la soglia per il risveglio è alta quanto quella del sonno a onde lente, ma la differenza è che nel sonno REM il soggetto riferisce sogni vividi e prolungati, soprattutto durante le ore del mattino.

La durata del ciclo di sonno NREM-REM è di circa novante-centodieci minuti e si ripete circa quattro-cinque volte durante la notte. La fase a onde lente si manifesta prevalentemente nella prima fase della notte, poi contestualmente le onde lente di attenuano e la fase REM si allunga, aumentando l'attività fasica.

Fisiologicamente, un giovane adulto trascorre in:

- stadio 1 il 5% del sonno
- stadio 2 il 50% del sonno
- stadio 3-4 il 20-25% del sonno
- REM il 20-25% del sonno.

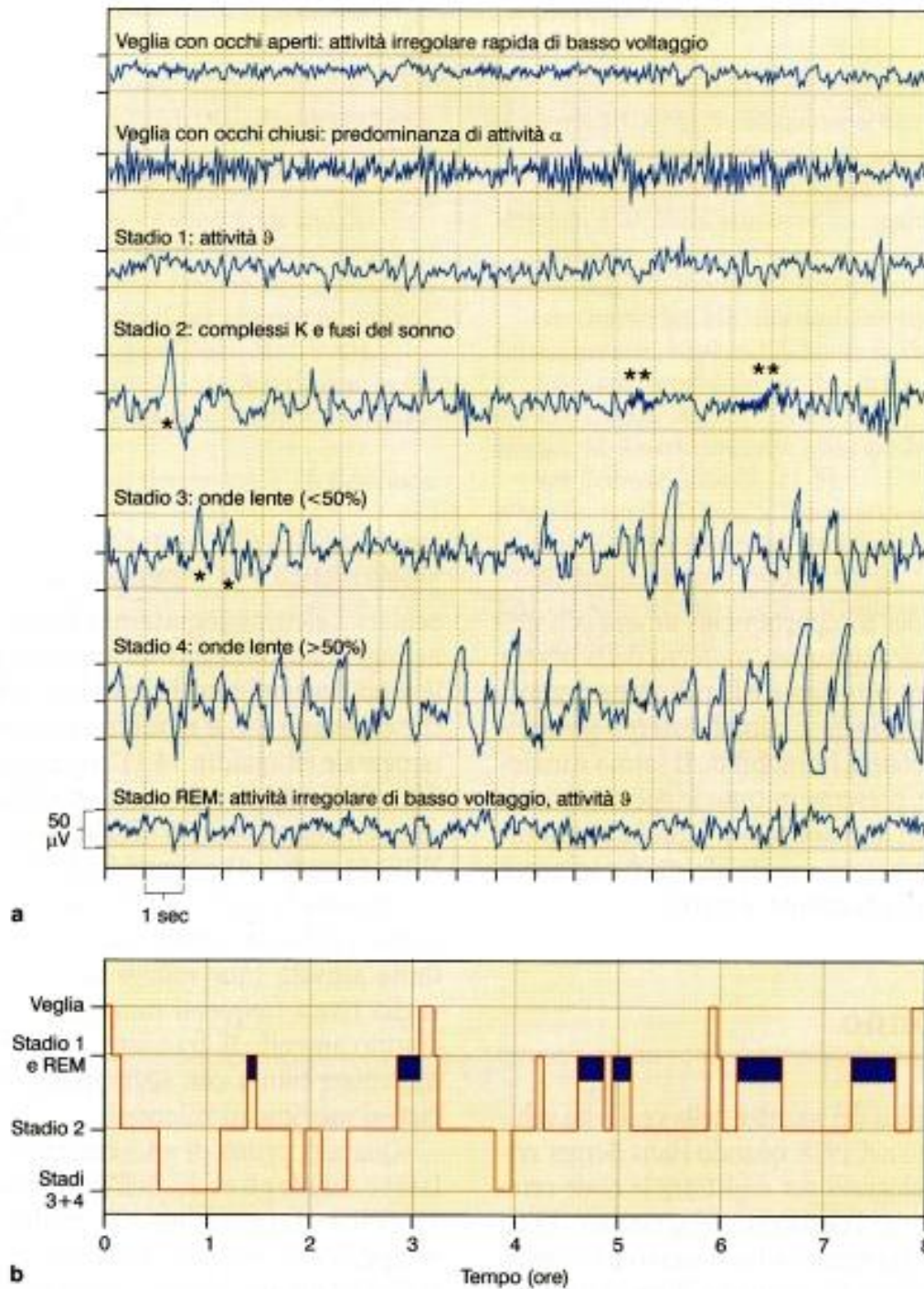


Figura 20. a. Stadi del sonno nel tracciato elettroencefalografico.

b. ciclo REM-NREM: pattern tipico di un giovane adulto. Lo stadio 1 e il sonno REM sono rappresentati sullo stesso livello perché presentano tracciati EEG simili. Per convenzione, la deflessione negativa del tracciato corrisponde a un potenziale positivo al di sotto dell'elettrodo. (G. Tononi, C. Cirelli. Sonno. In "Fisiologia Medica". Edi. Ermes, 2005.)

Durante il corso della vita, il pattern del sonno varia sensibilmente, anche secondariamente ad alterazioni del sistema circolatorio, endocrino e respiratorio.

All'EEG le caratteristiche del sonno e della veglia compaiono alla 24esima settimana di gestazione e la differenza tra sonno REM e NREM è visualizzabile nell'ultimo trimestre di gravidanza. Alla nascita, il neonato dorme per circa 16-18 ore, ma non in modo consecutivo, bensì in cicli di 3-4 ore e il ciclo REM-NREM è di soli 50 minuti. I cambiamenti nel pattern di sonno avvengono al terzo o quarto mese di età, infatti il sonno si consolida durante la notte ed inizia a mostrare un tracciato simile a quello dell'adulto. La durata totale del sonno tende a ridursi a 2-3 anni di età, mentre la fase REM raggiunge gli stessi livelli dell'adulto (20-25%). I bambini tra 3 e i 9 anni hanno una più alta percentuale di sonno NREM, che giustifica la difficoltà di svegliarli, a causa delle più alte soglie per il risveglio, correlato anche a enuresi e parasonnie. Con l'adolescenza si riduce il sonno a onde lente e anche la durata del sonno stesso per una ridotta esigenza di dormire, a causa di modificazioni sociali e comportamentali. La riduzione del sonno a onde lente continua progressivamente in età adulta, fino anche a scomparire dopo i 60 anni. Negli anziani l'efficienza del sonno è ridotta, infatti può essere frammentato e aumentano i risvegli notturni e la latenza dell'addormentamento. Questi tenderanno a stare più a letto, ma a dormire meno.

Durante il sonno ci sono delle alterazioni del sistema nervoso autonomo, soprattutto in fase REM, data da un'improvvisa attività simpatica e parasimpatica. In questa fase ci sono ampie fluttuazioni della pressione arteriosa con picchi maggiori rispetto la veglia, c'è un'aumentata frequenza delle aritmie cardiache, infatti la mortalità dovuta a patologie cardiovascolari è maggiore nelle prime ore del mattino perché la percentuale di sonno REM è maggiore. Si verifica una riduzione della sensibilità dei chemiocettori centrali alla pressione di anidride carbonica comportando una respirazione irregolare, a cui si aggiunge anche una riduzione della risposta ventilatoria alla riduzione della pressione di ossigeno. Durante il sonno c'è un rilassamento muscolare che determina un aumento delle resistenze, mentre la frequenza e la ventilazione si riducono, questo determina le esacerbazioni di preesistenti patologie polmonari e la comparsa della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). A causa delle variazioni circadiane, si verifica una riduzione della temperatura notturna e una ridotta capacità di termoregolare attraverso la

sudorazione. Nell'uomo si verifica l'erezione del pene, inizia nell'infanzia e persiste fino oltre i settant'anni; nei casi d'impotenza, è utile valutarlo per determinare l'eziologia psicogena o organica. C'è un'influenza importante anche sugli ormoni: la secrezione della prolattina è massima nella prima fase della notte, poi segue quella dell'ormone della crescita. La melatonina viene secreta solo di notte, questa può influenzare l'orologio circadiano, motivo per cui può essere utile nel trattamento della jet lag syndrome, agendo con effetto ipnotico. 60

La regolazione del sonno avviene attraverso dei centri interconnessi dislocati nella corteccia cerebrale, su cui agisce anche la serotonina; la sua presenza dipende dalla quantità del precursore, cioè l-triptofano, infatti una grande quantità ingerita, riduce la latenza del sonno e i risvegli notturni. Un altro neurotrasmettitore coinvolto è l'acetilcolina, soprattutto nella regolazione della fase del sonno REM.

2.2 Funzioni del sonno

Il sonno svolge una funzione omeostatica ricostituente, fondamentale per la conservazione delle energie fisiologiche e la termoregolazione.

I soggetti si possono dividere in:

- short sleepers, dove sono sufficienti meno di 6 ore di sonno per aver un funzionamento adeguato,
- long sleepers, che hanno bisogno di almeno 9 ore di sonno ogni notte.

Quest'ultimi avranno un periodo REM più lungo, caratterizzato da un maggior numero di rapide eye movements e presentano un certo isolamento sociale, al contrario degli short sleepers che sono efficienti e ambiziosi. Il bisogno di sonno aumenta in condizioni di gravidanza, malattia, esercizio fisico, lavoro fisico e stress mentale. ⁶¹

2.3. Disturbi del sonno

I disturbi del sonno sono molto frequenti, sia come disturbo indipendente che come sintomo associato ad altre patologie. Solo negli ultimi decenni si sono verificati degli importanti progressi nello studio dell'eziologia e nel trattamento dei disturbi del sonno. Nel corso degli anni, ci sono state delle evoluzioni anche sul versante classificativo, infatti inizialmente si fondavano sul sintomo, poi sulle patologie ed infine, nella nuova classificazione, si è tornati a porre l'attenzione sulla sintomatologia. Quest'ultima comprende più di 90 disturbi, cercando di includere malattie e sintomi del sonno.⁶²

Attualmente la classificazione dei disturbi sonno-veglia in accordo con il DSM-5 (Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders), include:

1. Disturbo da insonnia
2. Disturbo da ipersonnolenza
3. Narcolessia
4. Disturbi del sonno correlati alla respirazione, che si dividono in:
 - a. Apnee ostruttive del sonno
 - b. Apnea centrale del sonno
 - c. Ipoventilazione correlata al sonno
5. Disturbi circadiani del ritmo sonno-veglia
6. Parasonnie
7. Disturbi dell'arousal del sonno non REM
8. Disturbo da incubi
9. Disturbo comportamentale del sonno REM
10. Sindrome delle gambe senza riposo
11. Disturbo del sonno indotto da sostanze/farmaci.

Di seguito verranno trattati alcuni disturbi.

2.3.1. Ipersonnia

L'ipersonnia è una condizione fortemente debilitante caratterizzata da eccessiva sonnolenza.

La sonnolenza può essere la conseguenza di:

- un sonno insufficiente,
- un sonno disturbato,
- una disfunzione neurologica nel sistema regolatore del sonno,
- una fase del ritmo circadiano di un soggetto.

Il sonno insufficiente produce un debito di sonno che è cumulativo, infatti la sonnolenza diventerà patologica nel caso in cui il sonno venga ridotto ogni notte di 1 o 2 ore.

Questa problematica si può associare a un sonno già qualitativamente disturbato, che determina un aumentato rischio che il paziente si addormenti all'improvviso, solitamente l'on set del sonno si presenta senza preavviso. La manifestazione della sonnolenza può essere episodica con attacchi di sonno incoercibile, come sensazione di stordimento mattutino, oppure in modo cronico. Il paziente solitamente riferisce stanchezza, astenia e sonnolenza; quest'ultima determina una compromissione della memoria, dell'attenzione e della concentrazione. Le conseguenze sono piuttosto gravi perché compromettono i risultati scolastici, il lavoro e causano incidenti stradali.

La diagnosi della forma primaria viene fatta dopo aver escluso altre cause in un paziente con eccessiva sonnolenza da almeno un mese.

Esistono diversi tipi di ipersonnia:

- sindrome di Kleine-Levin
- ipersonnia correlata al ciclo mestruale
- ipersonnia idiopatica
- sindrome da sonno insufficiente indotta dal comportamento
- ipersonnia dovuta a condizione medica
- ipersonnia dovuta a farmaci e sostanze.

2.3.1.1. Sindrome di Kleine-Levin

È una condizione piuttosto rara che si caratterizza di periodi ricorrenti di sonno prolungato (il paziente è risvegliabile) alternati a periodi di sonno normale e veglia. Colpisce soprattutto i maschi in età adolescenziale, ma può presentarsi anche tardivamente e nelle donne.

Quasi nella totalità dei casi, il primo episodio si manifesta tra 10-21 anni. È stata riscontrata una maggior incidenza dell'antigene leucocitario umano (HLA). Gli episodi si manifestano con periodi di estrema sonnolenza (il soggetto dorme per 18-20 ore) associati ad aggressività, ipersessualità e alimentazione vorace. La durata e la frequenza delle manifestazioni sono variabili, da un giorno fino a varie settimane, con una cadenza di una volta fino a dieci volte all'anno.⁶³

Per la gestione del paziente è necessario dare rassicurazioni e regole igieniche (evitando fattori scatenanti). Durante l'episodio è raccomandato lasciare che il paziente dorma in ambiente familiare, sotto la supervisione della famiglia, in questo modo si riduce l'ansia. La guida dev'essere vietata per un aumentato rischio di incidenti stradali. La famiglia deve assicurarsi che il soggetto non abbia pensieri suicidi. Vanno presi dei provvedimenti anche a scuola, come un carico ridotto di compiti e frequenti pause, perché la velocità di elaborazione e la memoria episodica sono alterati.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, sembra ci siano risultati promettenti con l'utilizzo del metilprednisolone per via endovenosa 1g/giorno per 3 giorni, che è raccomandato nei pazienti con lunghi episodi (maggiori di 30 giorni); presentano scarsi effetti collaterali, ad esempio insonnia. Gli psicostimolanti migliorano la prontezza, ma non hanno effetto sull'apatia, sulla derealizzazione.

Se c'è una prevalenza della sintomatologia psicotica, si può usare il risperidone, mentre sono utili le benzodiazepine se si verifica un grande stato ansioso.

Nel caso in cui si presentino degli episodi frequenti, prolungati e disabilitanti si può iniziare una terapia preventiva tramite l'uso del litio, che riduce la gravità e frequenza degli episodi. I rischi di questa terapia sono l'insufficienza renale e tiroidea, perciò richiede un'adeguata idratazione e il monitoraggio del litio sierico, della creatinina e dell'ormone che stimola la tiroide.⁶⁴

2.3.1.2. Ipersomnia correlata al ciclo mestruale

L'ipersomnia correlata al ciclo mestruale colpisce alcune donne appena prima o durante il periodo del ciclo stesso. Solitamente dura una settimana e si risolve con la mestruazione. Si ritiene che il disturbo sia secondario ad uno squilibrio ormonale, infatti l'utilizzo di contraccettivi orali risulta efficace.⁶⁵

2.3.1.3. Ipersomnia idiopatica

L'ipersomnia idiopatica è un disturbo che provoca un'eccessiva sonnolenza diurna quotidiana, in assenza di un'altra causa identificata.

La sonnolenza può essere l'unica manifestazione, spesso è associata a lunghi periodi di sonno dove il soggetto ha difficoltà al risveglio ed ha una sensazione di sonno non riposante. In alcuni casi si verifica anche in assenza di lunghi periodi di sonno.⁶⁶

La presenza di sonnolenza eccessiva giornaliera per almeno 3 mesi e una misurazione oggettiva dell'aumentata propensione al sonno (valutata tramite polisonnografia), escludendo qualsiasi altra causa, permette di far diagnosi della forma idiopatica.⁶⁷

La prevalenza non è stata ben definita, talvolta viene descritta come rara, ma la durata di un sonno di almeno 9 ore con associato disagio, ha un'incidenza dell'1,6% nella popolazione, perciò non può essere considerata rara. Definire la prevalenza è difficile a causa della mancanza di marcatori specifici e disturbi da escludere nella diagnosi differenziale. L'insorgenza è preponderante nelle femmine e avviene nella tarda adolescenza o in prima età adulta.

Ci sono diverse teorie per spiegare le cause, tra cui: maggior attività del sistema sedante GABA-A, cambiamenti nell'attività cerebrale, disfunzione circadiana o disfunzione del sistema nervoso autonomo.

Il trattamento prevede la gestione dei sintomi, soprattutto dell'eccessiva sonnolenza diurna perché al momento non sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) farmaci curativi. I farmaci utilizzati hanno una prescrizione "off-label", infatti si somministrano trattamenti per la narcolessia, cioè per il sintomo da eccessiva sonnolenza diurna.⁶⁸

Per il trattamento negli adulti viene utilizzato modafinil: il suo meccanismo d'azione completo per favorire lo stato di veglia non è noto, ma svolge un ruolo importante nella prevenzione della ricaptazione della dopamina.⁶⁹ Tra gli effetti collaterali può esserci ansia, palpitazioni e mal di testa; mentre tra quelli gravi si manifesta psicosi, mania, allucinazioni, idea suicidaria e dipendenza o abuso. L'FDA non approva l'utilizzo del farmaco nei bambini per le gravi eruzioni cutanee provocate. Il paziente che fa uso di questo farmaco, dev'essere istruito a interrompere la somministrazione nel caso in cui compaia l'eruzione cutanea.

Se il modafinil è controindicato o non tollerato, si possono usare gli psicostimolanti simpaticomimetici che hanno come effetti collaterali tachicardia, insonnia e aumento della pressione arteriosa.

Si possono usare anche i modulatori negativi dei recettori GABA-A, tra cui claritromicina e flumazenil.⁷⁰

Tutti questi trattamenti promuovono la veglia, mentre il sodio oxibato, essendo un agonista GABA-B, migliora la qualità del sonno notturno e riduce la sonnolenza diurna.⁷¹

2.3.1.4. Sindrome da sonno insufficiente indotta dal comportamento

La sindrome da sonno insufficiente indotta dal comportamento si verifica nel caso in cui il soggetto non si attenga ad una corretta routine sonno-veglia. È frequentemente una condizione subclinica e si manifesta in una porzione considerevole della popolazione.

Il paziente non ricorre all'aiuto del medico perché è consapevole della causa alla base dell'insonnia, ma è comunque molto pericoloso in termini di incidenti stradali e industriali. Il sonno insufficiente associato alla tendenza eccessiva alla sonnolenza si può manifestare a seguito dell'ingestione di alcol o di un pasto pesante, da un'attività sedentaria, da una stanza calda.

La diagnosi viene fatta quando il paziente non dedica una quantità adeguata di tempo al sonno, perciò durante le attività diurne manifesterà: affaticamento, perdita di concentrazione, sonnolenza, irritabilità, alterazione dell'umore e compromissione della memoria.

La tendenza del paziente sarà di dormire di più nel weekend e si addormenterà o tenderà a fare più sonnellini. Il paziente tende ad assumere bevande contenenti caffeina, ma la giusta terapia è quella di aumentare la durata e regolarizzare il sonno; è giusto correggere questa situazione per evitare, come dimostrano recenti studi, la resistenza all'insulina e disturbi metabolici.

2.3.1.5. Ipersonnia dovuta a condizione medica

Le condizioni mediche che predispongono all'ipersonnia sono: il morbo di Parkinson, i traumi, le encefaliti, l'ictus, i tumori, le condizioni infiammatorie e le patologie neurodegenerative.

2.3.1.6. Ipersonnia dovuta a farmaci o sostanze

L'ipersonnia può essere causata anche dall'uso di farmaci, come: antiepilettici, neurolettici, analgesici oppioidi, ipnotici sedativi, antistaminici e antidepressivi con proprietà sedative.

Anche l'astinenza dalla caffeina, dalla nicotina o dalla cocaina/anfetamine può causare ipersonnia.

2.3.2. Sindrome delle gambe senza riposo

La sindrome delle gambe senza riposo è una soggettiva e spiacevole sensazione agli arti inferiori, che viene riferita dal paziente come una percezione della presenza di “piccoli insetti” a riposo o durante l’addormentamento, da cui deriva la tendenza irresistibile a muovere le gambe. La sensazione tende a peggiorare con la notte, mentre migliora muovendo le gambe o camminando.

Il paziente è disturbato mentre si sta rilassando perciò muove le gambe e tenta nuovamente di addormentarsi; questo può verificarsi per diverse ore determinando così una grave insonnia.⁷²

La diagnosi si basa sulla storia del paziente e sull’esame neurologico, che permette di escludere diagnosi alternative. Devono essere soddisfatti cinque criteri definiti dall’International RLS Study Group:

- Necessità di muovere le gambe, associato o causato da sensazioni spiacevoli e scomode agli arti inferiori.
- I sintomi si manifestano o peggiorano durante il periodo di riposo o inattività.
- Il movimento, camminare o fare stretching, determina un sollievo parziale o totale della sintomatologia.
- I sintomi compaiono o peggiorano durante la sera o la notte.
- Il verificarsi dei precedenti criteri non vanno considerati esclusivamente come sintomi primari di un’altra condizione medica.

Per lo screening rapido è sufficiente sottoporre il paziente alla seguente domanda: “quando provi a rilassarti la sera o a dormire di notte, hai mai sensazioni spiacevoli e irrequiete nelle gambe che possono essere alleviate camminando o muovendoti?”.

La diagnosi finale va comunque confermata valutando la storia e i sintomi, escludendo eventuali cause secondarie. La maggior parte sono di carattere primitivo, cioè con origine sconosciuta, si manifesta negli uomini di mezza età con carattere progressivo. È parzialmente nota la fisiopatologia, include l’interessamento di 6 geni (BTBD9, MEIS1, PTPRD, MAP2K5, SKOR1, TOX3) associati a una disregolazione del ferro e della dopamina. Si sospetta una trasmissione autosomica dominante con espressione variabile perché si verifica in alcune famiglie, con la manifestazione in età più precoce.⁷³

Può essere secondaria a diverse patologie, tra cui: anemia ferro-carenziale, uremia, neuropatie e carenza di acido folico. La sindrome può associarsi anche alla BPCO, diabete, artrite reumatoide, fibromialgia e patologie tiroidee.⁷⁴

È raccomandato eseguire delle analisi ematiche, comprendenti: livelli del ferro, soprattutto la ferritina, conta totale del sangue, vitamina B12 e acido folico, glicemia e emoglobina glicata, urea e elettroliti, creatinina sierica e test della funzione tiroidea.

La strategia terapeutica dipende dalla frequenza e dalla gravità dei sintomi, che può essere valutata tramite una scala. Se è lieve, è sufficiente la rassicurazione e il cambiamento dello stile di vita, mentre la sindrome grave richiede la terapia farmacologica.

Vanno prima risolte le cause secondarie, come l'integrazione del ferro per l'anemia. Il trattamento non farmacologico prevede: l'attività fisica, cambiamenti nello stile di vita, come evitare l'assunzione di alcol e caffeina in prossimità del momento in cui ci si ripone a letto e curare l'igiene del sonno, dormire in ambiente confortevole, tranquillo con orari regolari. Durante l'attacco acuto si possono adottare delle strategie comportamentali come massaggiare le zone di interesse, fare bagni caldi, applicare il calore o il freddo sulle zone interessate e fare esercizi di rilassamento come lo yoga.⁷⁵

Il trattamento farmacologico di prima scelta approvato dalla FDA prevede la somministrazione di agonisti dopaminergici pramipexolo e ropinirolo. Altri farmaci che possono esser utilizzati sono: i precursori dopaminergici come levodopa, benzodiazepine, antiepilettici come il gabapentin e gli oppiacei.⁷⁶

Il più comune effetto avverso del trattamento è l'aumento della gravità dei sintomi, c'è infatti una risposta paradossale che si caratterizza per un peggioramento del sintomo con l'aumentare del farmaco e invece un miglioramento con la riduzione del farmaco. I criteri per definire l'aumento è il Max Planck Institute (MPI). Si verifica con l'uso di tutti gli agenti dopaminergici.

Ci può essere il rimbalzo mattutino, cioè la ricomparsa dei sintomi al mattino, mentre gli effetti del farmaco stanno svanendo, soprattutto con la levodopa.⁷⁷

2.3.3. Parasonnie

Sono un gruppo eterogeneo di disturbi del sonno caratterizzati da comportamenti o fenomeni fisiologici che si verificano durante il sonno o vengono potenziati. C'è una sovrapposizione di uno stato di sonno-veglia all'interno di un altro. La frequenza è variabile, ma la gravità clinica è legata maggiormente al livello di sofferenza evocato o alle conseguenze mediche. Questa variabilità rende complicato documentarlo nel contesto del laboratorio del sonno.

Possono essere divise in base alla fase del sonno in cui si verificano: sonno REM o NREM.⁷⁸

2.3.3.1. Disturbi dell'arousal del sonno NREM

I disturbi del sonno NREM sono caratterizzati da un comportamento anomalo notturno, dall'attivazione del sistema nervoso autonomo e da uno stato di coscienza compromesso. Sono stati individuati dei fattori precipitanti, che includono un aumento della pressione del sonno, per privazione o uso di sedativi, oppure un aumentata frammentazione del sonno, per la presenza di rumore, oppure entrambe le condizioni, come nel caso delle apnee ostruttive del sonno.⁷⁹

2.3.3.1.1. Sonnambulismo

Il sonnambulismo è un disturbo in cui il paziente cammina nel sonno, infatti il soggetto si alza dal letto e deambula, senza essersi svegliato completamente. Durante questo stato di incoscienza, il paziente può intraprendere svariati comportamenti complessi. Si verificano durante la fase del sonno a onde lente, di solito cominciano verso il termine del primo o secondo episodio del sonno a onde lente. Nel paziente suscettibile, l'interruzione del sonno a onde lente e la privazione, esacerba e provoca sonnambulismo.

Durante l'episodio, il paziente può stare seduto sul letto, cercando di camminare, fino a compiere delle azioni pseudo-finalizzate. Il sonnambulo può interagire con l'ambiente in modo efficace, in questo caso non inciampa sugli oggetti, o in modo

inappropriato, che può determinare dei traumatismi: può camminare per strada o cadere da finestre in piani elevati, son stati registrati addirittura atti violenti. Durante l'episodio, il paziente è difficilmente risvegliabile, ma una volta sveglio, si presenterà confuso. Il paziente va accompagnato a letto, evitando di svegliarlo in modo brusco tramite urla o scosse, anche perché potrebbe sentirsi attaccato e quindi rispondere in modo violento.

La frequenza è elevata nei bambini, con un picco tra i 4 e gli 8 anni, tende a scomparire spontaneamente dopo l'adolescenza, infatti è un fenomeno raro nell'adulto; ci può essere una aggregazione familiare e potrebbe essere una manifestazione di un parasonnia primaria o secondaria ad un altro disturbo del sonno, come l'apnea notturna.

La cadenza con cui gli episodi si verificano correla la sua gravità, infatti è grave se è quotidiana o settimanale, che può associarsi a traumi del paziente stesso o ad altri. Esistono delle forme specializzate di sonnambulismo, tra cui:

- Sexsomnia, avvengono delle attività sessuali, come masturbazione, petting o rapporti sessuali, durante il sonno, senza che il paziente ne sia consapevole.
- comportamenti alimentari, il soggetto, con vari gradi di amnesia, si alimenta durante il sonno, a testimonianza di ciò, ritroverà le prove la mattina successiva, infatti il paziente ricorderà poco o nulla.

2.3.3.1.2. Terrori del sonno

I terrori del sonno sono un disturbo che si verifica durante il sonno NREM, in fase 3-4, nel primo terzo della notte durante la fase ad onde lente. Per questo motivo, la deprivazione di sonno può esacerbare o provocare un episodio. Si manifesta con una paura intensa, infatti il paziente inizia a urlare accompagnato da un senso di ansia che sfocia in panico. Non si riscontrano né all'esame clinico né all'EEG forme di epilessia o convulsive.

Il soggetto durante l'episodio si mette seduto nel letto, può associarsi a vocalizzazioni incoerenti, non risponde a una stimolazione esterna, dopo il risveglio, è confuso, disorientato e non ricorda l'episodio.

La manifestazione di questo disturbo può essere potenziata dalla febbre e dall'astinenza da farmaci soppressori sul SNC. Nei terrori del sonno non sono presenti immagini, se si presentano, sono frammenti molto brevi e statici, ma con immagini estremamente vivide; per questo motivo viene definito: pavor notturno. Si differenzia dall'incubo, caratterizzato invece da un'elaborata sequenza di sogni. La gravità si correla alla frequenza con cui si verificano, infatti può essere molto variabile, da meno di una volta al mese a tutte le notti, con potenziale danno a sé stessi o ad altri.

Nei bambini solo raramente sono associati a psicopatologia, mentre nella valutazione anamnestica dell'adulto possono esserci disturbi psichiatrici o esperienze traumatiche.

2.3.3.2. Parasonnie associate ai disturbi del sonno REM

2.3.3.2.1. Disturbo del comportamento del sonno REM

Il disturbo del comportamento del sonno REM è dovuto all'incapacità del paziente di sviluppare un'atonìa, cioè la paralisi del sonno. Il paziente inscena letteralmente i sogni che sta facendo; infatti normalmente c'è un'iperpolarizzazione dei motoneuroni alfa e gamma, che determina un'immobilità durante il sogno, ma qui manca l'atonìa, perciò il soggetto sferra pugni, calci, esce fuori dal letto e scappa, mettendo in atto il sogno. Le sue azioni sono correlate alle immagini sperimentate nel sogno, è inconsapevole dell'ambiente reale, infatti è pericoloso perché potrebbe lanciarsi dalla finestra, perché magari in sogno c'è un lago. Il paziente e i partner hanno spesso delle lesioni, come fratture e lacerazione.⁸⁰ Per questo motivo talvolta vengono presi dei provvedimenti come dormire in una stanza priva di mobili o mettere degli ostacoli per impedire l'uscita dal letto.⁸¹

Viene descritta una distribuzione bimodale che si correla all'età e all'eziologia: negli adulti giovani di età inferiore a 40 anni, si manifesta dopo l'assunzione di farmaci antidepressivi o in caso di narcolessia, mentre nell'anziano è spontaneo.

Si suppone che questo disturbo possa esser scaturito da lesioni del tronco encefalico e da anomalie talamiche bilaterali.

È stata riscontrata una prevalenza maschile.⁸² Si pensa che ci sia una sottostima nella diagnosi nella popolazione femminile, un motivo può essere la differenza di genere nell'aspettativa di vita, infatti la probabilità che una donna anziana abbia un partner a letto rispetto l'uomo è minore, questo determina una minor probabilità di aver assistito e testimoniato la presenza di un episodio; inoltre la donne presentano sogni meno dannosi perciò si riduce la probabilità di ricevere delle cure.⁸³ Per il trattamento si può usare il clonazepam, che tratta efficacemente il disturbo.

2.3.3.2.2. Paralisi del sonno isolate ricorrenti

La paralisi del sonno isolata è una condizione caratterizzata dall'incapacità di compiere movimenti attivi durante il sonno. La condizione di paralisi può durare da uno a vari minuti. Parliamo di parasonnia quando il soggetto è parzialmente consapevole e conscio dell'ambiente, ossia in fase della comparsa del sonno e nel momento del risveglio. È una sensazione disturbante e terrorizzante per il soggetto, soprattutto se si verificano allucinazioni ipnagogiche o sensazione che ci sia qualcuno in casa. Nonostante questo, è una caratteristica del sonno REM che però genera un'intrusione nella veglia.

Durante la fase di paralisi, si verifica un fenomeno ipnagogico che viene descritto come un'esperienza in cui durante il sonno, il paziente viene attaccato da una "creatura", descritta come un demone, un fantasma, un alieno.

La probabilità che si verifichi questo evento aumenta nel caso di deprivazione di sonno, di sonno irregolare, di turni di lavoro e stress psicologico.

L'evento occasionale si verifica nel 7% dei giovani adulti, anche se viene stimato che dal 25-50% delle persone, sperimenta la paralisi almeno una volta nella vita.

Il trattamento prevede una quantità di sonno sufficiente e il miglioramento dell'igiene del sonno. Per interrompere l'episodio, a volte, è sufficiente toccare il paziente oppure può terminare se il soggetto attua volontariamente dei movimenti degli occhi molto rapidi.

2.3.3.2.3. Disturbo da incubi

Gli incubi sono dei sogni terrificanti e spaventosi, che determinando un'attivazione del simpatico, svegliando il paziente. Si verificano in fase REM e solitamente sono l'evoluzione di un sogno lungo e complesso che assume delle caratteristiche sempre più terrificanti, che il paziente ricorda al risveglio.

Possono avere un carattere ricorrente e ricordare un evento realmente accaduto; infatti, son spesso associati al disturbo da stress post traumatico.

Tra le cause note di incubi c'è l'evento traumatico che può determinarli sia nell'immediato, sia a distanza di tempo, l'assunzione di farmaci come beta-bloccanti e L-DOPA e dalla sospensione dei farmaci che agiscono in fase REM, l'abuso di alcol.

La prevalenza è elevata (10-50%) nei bambini tra i 3 e i 6 anni, mentre diventa un evento più raro nell'adulto (1%). Possono dare insonnia perché il soggetto teme di riaddormentarsi ("paura di dormire") a causa del loro carattere particolarmente disturbante, ma la deprivazione di sonno a sua volta esacerba l'insonnia.

La maggior parte dei pazienti non è affetta da disturbi psichiatrici, ma quest'ultimi, tra cui schizofrenici e borderline, hanno un maggior rischio di fare incubi.

Il trattamento prevede una buona igiene del sonno tramite tecniche comportamentali, con il controllo degli stimoli e la terapia cognitiva. Si può usare nefazodone, un antidepressivo atipico, se è associato a un disturbo post-traumatico.

2.3.3.2.4. Altre parasonnie

Di seguito altre parasonnie:

- Enuresi notturna, il soggetto urina a letto durante il sonno. Può essere primaria che è la continuazione dell'incontinenza urinaria infantile, o secondaria che riguarda le recidive nel bambino che ha imparato a usare il vasino e a rimanere asciutto. Normalmente l'incontinenza notturna si risolve spontaneamente entro i 6 anni.

- Catatrenia, è un lamento correlato al sonno, caratterizzato dalla presenza cronica di prolungati e forti gemiti in qualsiasi fase del sonno. Può insorgere in infanzia, ma può rimanere non manifesta finché non viene condivisa la stanza con qualcuno. Può essere utile l'utilizzo della CPAP.
- Allucinazioni correlate al sonno, immagini visive molto vivide che compaiono all'inizio del sonno o al risveglio, che possono durare alcuni minuti, con un carattere terrificante.
- disturbi alimentari correlati al sonno, il paziente è incapace di riaddormentarsi dopo il risveglio, a meno che non mangi o beva qualcosa. Colpisce soprattutto gli infanti e i bambini, ma può esserci anche nell'adulto.
- parasonnia dovuta all'uso di farmaci o droghe e a condizioni mediche, le sostanze maggiormente implicate sono quelle che rendono il sonno più leggero. L'alcol provoca sonnambulismo; il disturbo del comportamento del sonno REM si sviluppa a seguito dell'assunzione di antidepressivi triciclici, venlafaxina, caffeina e agonisti serotoninergici. L-DOPA e beta bloccanti possono determinare incubi.⁸⁴

2.3.4. Insonnia

Il disturbo dell'insonnia è caratterizzato dalla difficoltà di iniziare o di mantenere il sonno. Solitamente il paziente riferisce lunghi periodi di veglia durante la notte e una quantità insufficiente di sonno.⁸⁵

La prevalenza nella popolazione adulta si aggira tra 30-45%, è infatti il sintomo del sonno più frequentemente riferito.

Per il DSM-5 viene definito come un'insoddisfazione della qualità e quantità del sonno, associato a una difficoltà di iniziare, di mantenere il sonno e di riaddormentarsi con risveglio precoce al mattino. L'insonnia può essere sia primaria che secondaria, cioè quando è un sintomo di una malattia medica, psichiatrica, disturbi del sonno o dopo l'assunzione di sostanze d'abuso.

L'ICSD definisce i tipi di insonnia primaria:

- di adattamento, associata ad uno specifico fattore di stress, che può essere fisiologico, ambientale, fisico o psicologico. Solitamente si risolve quando scompare il fattore di stress, perciò avrà una durata limitata nel tempo (giorni-settimane).
- Psicofisiologica, è una tipologia comune che si presenta da almeno 1 mese, c'è un elevato livello di eccitazione ed un'eccessiva preoccupazione per l'incapacità di dormire.
- Paradossale, il paziente riferisce poco o nessun sonno nella maggior parte delle notti, infatti è un'insonnia grave che si verifica in assenza di un disturbo oggettivo del sonno e di una compromissione diurna nella misura in cui ci si aspetta.
- Idiopatica, ha un esordio insidioso, probabilmente risale all'infanzia; solitamente non ci sono fattori legati all'insorgenza dell'insonnia che è persistente e senza periodi di remissione.
- ⁸⁶ La causa è ignota, si sospetta uno squilibrio neurochimico nella formazione reticolare e una compromissione dei centri generatori del sonno a livello del tronco. Il trattamento prevede il miglioramento dell'igiene del sonno ed eventualmente farmaci ipnoinduttori.

Nei pazienti con insonnia cronica si registra un raddoppiamento degli incidenti stradali, ma solo una piccola percentuale si rivolge al medico, infatti solitamente si auto-tratta con farmaci da banco e alcol.

Gli episodi di insonnia possono durare per un breve periodo come anticipazione di un'esperienza che crea ansia o come sequela di un'esperienza ansiosa. Può essere transitoria in risposta a qualsiasi fattore stressante, come un lutto o a una perdita. In questi casi non è necessario un trattamento.

La forma di insonnia persistente può comprendere due problematiche, la risposta associativa condizionata e la somatizzazione di ansia e tensione; infatti, il paziente potrebbe non sperimentare l'ansia, ma la scarica tramite canali fisiologici; può esserci esacerbazione durante periodi di stress e riduzione durante le vacanze.

L'insonnia primaria indica una condizione indipendente da qualsiasi condizione mentale o fisica conosciuta; la diagnosi è basata sulla presenza di un sonno non ristoratore e sulla difficoltà di iniziare o mantenere il sonno per almeno un mese. Il

sonno peggiora con l'aumento del senso di frustrazione a seguito di numerosi fallimenti nell'addormentamento.

Il trattamento prevede la somministrazione di farmaci sedativi-ipnotici come le benzodiazepine, ma non dovrebbero essere prescritti per più di due settimane, altrimenti c'è il rischio di tolleranza e sintomi d'astinenza. Per il trattamento della fase iniziale è stato approvato l'agonista del recettore della melatonina. Ci sono numerosi farmaci da banco che favoriscono il sonno in formulazioni che non richiedono la prescrizione, come gli antistaminici sedativi e precursori delle proteine (l-triptofano e melatonina).

Tuttavia, alla sospensione del farmaco, si ripresenta l'insonnia, può esserci anche un effetto rebound.

Si può applicare la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) che offre benefici simili alla terapia farmacologica nel breve termine, ma questi persistono anche dopo 36 mesi, in assenza di effetti collaterali. La CBT consiste in tecniche comportamentali e cognitive per superare i comportamenti disfunzionali legati al sonno, dimostrando miglioramenti notevoli e duraturi in termini di sintomatologia, sulla latenza del sonno e sul numero di risvegli. Questa impiega più tempo per dare degli effetti rispetto alla terapia farmacologica; perciò, sarà difficile convincere un paziente molto provato che si rivolge al medico, di effettuare una terapia che potrebbe richiedere anche settimane prima di mostrare benefici sul sintomo. Richiede inoltre una partecipazione attiva da parte del paziente, che però spesso preferisce essere sottoposto alla somministrazione di una terapia.

Il trattamento prevede:

- Regole generali dell'igiene del sonno, includono: coricarsi e alzarsi ad orari regolari, evitare la caffeina, svolgere un adeguato esercizio fisico ed evitare pasti pesanti prima di coricarsi a letto.
- Terapia del controllo dello stimolo, è un tentativo di ridurre le condizioni che minacciano il sonno. La prima regola è andare a letto solo quando si è assonnati per massimizzare il successo; la seconda è usare il letto solo per dormire; la terza è non rimanere a letto se non si prende sonno perché alimenta la frustrazione, ma dopo qualche minuto, alzarsi cambiare stanza e fare un'attività. In questo modo si associa il letto a una rapida comparsa del sonno. La quarta indicazione è alzarsi sempre alla stessa ora ed evitare i riposini pomeridiani. I risultati richiedono tempo per potersi manifestare.

- Terapia della restrizione del sonno, l'obiettivo è aumentare l'efficacia del sonno tramite la riduzione del tempo passato a letto senza dormire, questo può aiutare a consolidare il sonno. Se il paziente trascorre 8 ore a letto, di cui però ne dorme solo 5 ore allora va ridotta la quota di ore spese a letto, ma non meno di 4 ore. Il clinico valuta l'efficacia del sonno (tempo in cui il paziente è addormentato rispetto il tempo passato a letto), se raggiunge 85%, può aumentare il tempo a letto di 15 minuti.
- Tempo di rilassamento e biofeedback, esistono diverse tecniche per far rilassare il paziente, come: il rilassamento muscolare progressivo per pazienti con tensione muscolare, tramite una contrazione e poi un rilassamento muscolare; l'immaginazione guidata prevede che il paziente si immagini una scena piacevole e rilassante; la respirazione addominale. Il biofeedback fornisce dei marker di rilassamento tramite la misurazione della temperatura nel dito o la contrazione muscolare della fronte, così il paziente può aumentare la consapevolezza di sé.
- Training cognitivo, si rivolge alla risposta emotiva negativa nei confronti del sonno, che contribuisce al perpetuarsi dell'insonnia. Vanno identificati i pensieri negativi e poi sostituiti con pensieri più adattivi.

2.3.5. Narcolessia

La narcolessia è una sindrome caratterizzata da un'eccessiva sonnolenza con sintomi determinati dall'intrusione del sonno REM nella veglia. Si verificano episodi di sonnolenza irresistibili, che possono determinare un sonno di 10-20 minuti, in seguito il paziente si sentirà rintronato. L'attacco di sonnolenza è pericoloso perché può verificarsi in qualsiasi momento anche in modo inappropriato ad esempio durante la guida causando incidenti, durante una conversazione, un pasto, il sesso. La base fisiopatologica risiede in un'anomalia dei meccanismi inibitori del sonno REM. L'insorgenza è più frequente nell'adolescenza, generalmente prima dei 30 anni.

La forma classica si caratterizza per la presenza di una tetradе sintomatologica:

- eccessiva sonnolenza diurna

- cataplessia, improvvisa perdita del tono muscolare con caduta della mandibola e del capo, debolezza delle ginocchia e caduta a terra. Il paziente rimane sveglio, ma se l'episodio è prolungato sfocia in sonno che alle EEG ha le caratteristiche del sonno REM. Il trigger che lo innesca sono le emozioni forti, tra cui la risata e la rabbia. L'episodio può durare qualche secondo fino a minuti.
- paralisi del sonno
- allucinazioni ipnagoghe.

I pazienti che soffrono di narcolessia presentano delle anomalie nell'architettura del sonno REM, questo sostiene la teoria per cui ci sia un'intrusione del sonno REM non appena compare il sonno, sia durante la notte sia durante i sonnellini diurni. Le caratteristiche della teatrade combaciano con quelle del sonno REM, infatti la paralisi del sonno è simile all'atonia muscolare della fase REM e le allucinazioni ipnagoghe sono sogni vividi effettuati durante lo stato di coscienza del paziente.

Il paziente vivrà un senso di perdita a causa della paura di guidare, dell'isolamento sociale e delle difficoltà lavorative e scolastiche.

Non esiste una cura, ma si possono controllare i sintomi. In alcuni casi è sufficiente fare ad orari regolari dei sonnellini obbligati, controllare lo stile di vita, fare counseling psicologico. Se sono necessari i farmaci, vengono utilizzati gli stimolanti, come il modafinil, ossia un agonista del recettore adrenergico alfa1, che è stato approvato dalla FDA per migliorare la performance e ridurre l'attacco di sonno. Non presenta particolari effetti collaterali, ma può indurre tolleranza. Gli SSRI sono utili per la cataplessia, perché inibiscono il sonno REM.⁸⁷

3. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è stato quello di investigare la possibile correlazione tra i disturbi del sonno e la patologia aterosclerotica carotidea. In particolare, è stata effettuata una ricerca di una possibile relazione fra le caratteristiche delle placche in pazienti con stenosi carotidea significativa e la presenza e severità di eventuali alterazioni del sonno notturno.

4. MATERIALE E METODI

Lo studio è stato condotto su un campione di 53 pazienti affetti da stenosi carotidea nel periodo che va da giugno 2024 a gennaio 2025. I pazienti sono stati valutati presso l'ambulatorio Doppler della Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche tramite l'esecuzione di un ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, valutando lo stato dell'arteria carotide e dell'arteria vertebrale. Ogni paziente è stato sottoposto ad una attenta valutazione anamnestica, soprattutto per quanto riguardava la presenza di fattori di rischio vascolare ed eventuali terapie in atto. A seguire sono stati somministrati dei questionari per la valutazione della componente del sonno.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: genere, età, presenza di ipertensione arteriosa, di diabete mellito, di dislipidemia, abitudine tabagica (non fumatori, attuali fumatori o ex fumatori), in anamnesi precedenti episodi di attacchi ischemici cerebrali (TIA o ictus) o di sindrome coronarica acuta, se sta seguendo una terapia antiaggregante o anticoagulante.

Con l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici è stato misurato lo spessore medio-intimale carotideo (IMT) sia il valore massimo che il valore medio a livello dell'arteria carotide comune a destra e a sinistra, il grado di stenosi in percentuale a livello dell'arteria carotide interna di destra e sinistra, infine definendo le caratteristiche della stenosi: anecogena, ipoecogena, ecogena, iperecogena, calcifica e mista.

Per lo studio del sonno i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti questionari:

- The Insomnia Severity Index, indaga i problemi del sonno nelle ultime due settimane, utilizzando una scala di valutazione che va da 1 (assente) al 4 (molto grave). Si chiede al paziente se ha difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentato e se ha un risveglio troppo precoce. Poi si indaga il grado di soddisfazione del paziente riguardo il sonno, se un eventuale problema interferisce sull'efficienza diurna, se il problema è visibile alle persone in termini di peggioramento della qualità di vita ed infine se il paziente è stressato o preoccupato per questo problema.

Insomnia Severity Index (ISI)

Subject ID: _____

Date: _____

For each question below, please circle the number corresponding most accurately to your sleep patterns in the **LAST MONTH**.

For the first three questions, please rate the **SEVERITY** of your sleep difficulties.

1. Difficulty falling asleep:

None	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
0	1	2	3	4

2. Difficulty staying asleep:

None	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
0	1	2	3	4

3. Problem waking up too early in the morning:

None	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
0	1	2	3	4

4. How **SATISFIED**/dissatisfied are you with your current sleep pattern?

Very Satisfied	Satisfied	Neutral	Dissatisfied	Very Dissatisfied
0	1	2	3	4

5. To what extent do you consider your sleep problem to **INTERFERE** with your daily functioning (e.g., daytime fatigue, ability to function at work/daily chores, concentration, memory, mood).

Not at all Interfering	A Little Interfering	Somewhat Interfering	Much Interfering	Very Much Interfering
0	1	2	3	4

6. How **NOTICEABLE** to others do you think your sleeping problem is in terms of impairing the quality of your life?

Not at all Noticeable	A little Noticeable	Somewhat Noticeable	Much Noticeable	Very Much Noticeable
0	1	2	3	4

7. How **WORRIED**/distressed are you about your current sleep problem?

Not at all	A Little	Somewhat	Much	Very Much
0	1	2	3	4

Guidelines for Scoring/Interpretation:

Add scores for all seven items = _____

Total score ranges from 0-28

0-7	= No clinically significant insomnia
8-14	= Subthreshold insomnia
15-21	= Clinical insomnia (moderate severity)
22-28	= Clinical insomnia (severe)

Figura 21. *Insomnia Severity Index*

- Questionario di Epworth, valuta la probabilità di addormentarsi o appisolarsi nelle seguenti situazioni: seduto mentre legge, guardando la TV, seduto ma inattivo in un luogo pubblico, passeggero in automobile, sdraiato nel pomeriggio per riposare, seduto mentre parla con qualcuno, seduto dopo

pranzo senza aver consumato alcolici, alla guida fermo per pochi minuti nel traffico. La scala di valutazione va da 0, cioè non si addormenta mai, a 3, cioè alta probabilità di addormentarsi.

Epworth Sleepiness Scale

Scale

0= No chance of dozing 1= Slight chance of dozing 2= Moderate chance of dozing 3= High chance of dozing

How often do you doze?

Sitting and reading	0	1	2	3
Watching television	0	1	2	3
Sitting in a public inactive place (theater or meeting)	0	1	2	3
Riding in a car for one hour without a break (as a passenger)	0	1	2	3
Lying down in the afternoon when circumstances permit	0	1	2	3
Sitting and talking to someone	0	1	2	3
Sitting quietly after lunch, without alcohol	0	1	2	3
Stopped in traffic for a few minutes	0	1	2	3
Total _____				

Figura 22. *Epworth Sleepiness Scale*

- Pittsburgh Sleep Quality Index, valuta il sonno nell'ultimo mese, iniziando dell'orario in cui si dispone a letto, il tempo in minuti impiegato per l'addormentamento, l'orario in cui si alza dal letto ed infine le ore di sonno per notte.

Il questionario prosegue valutando la frequenza di alcune circostanze a cui il paziente potrà scegliere una delle seguenti opzioni per rispondere: non durante l'ultimo mese, meno di 1 volta a settimana, 1 -2 volte a settimana e 3 o più volte a settimana, in cui la valutazione va da 0 a 3. Le domande a cui il paziente è sottoposto sono: non riesce ad addormentarsi entro 30 minuti, svegliarsi durante la notte senza riuscire a riaddormentarsi subito, alzarsi durante la notte per andare in bagno, non riuscire a respirare bene, tossire o russare, sentire troppo freddo o troppo caldo, fare brutti sogni, avere dolori; si richiede una valutazione complessiva della qualità del sonno (da molto buona a molto cattiva), se ha assunto farmaci per dormire, se ha avuto difficoltà a rimanere sveglio alla guida o durante attività sociali, se ha avuto problemi ad avere energie sufficienti per concludere le normali attività (per niente a molto).

Se il punteggio totale è inferiore a 5 indica un sonno buono, mentre se è maggiore o uguale a 5, è patologico.

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Instructions: The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. Please answer all questions. During the past month,

1. When have you usually gone to bed? _____
2. How long (in minutes) has it taken you to fall asleep each night? _____
3. When have you usually gotten up in the morning? _____
4. How many hours of actual sleep do you get at night? (This may be different than the number of hours you spend in bed) _____

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you...	Not during the past month (0)	Less than once a week (1)	Once or twice a week (2)	Three or more times a week (3)
a. Cannot get to sleep within 30 minutes				
b. Wake up in the middle of the night or early morning				
c. Have to get up to use the bathroom				
d. Cannot breathe comfortably				
e. Cough or snore loudly				
f. Feel too cold				
g. Feel too hot				
h. Have bad dreams				
i. Have pain				
j. Other reason(s), please describe, including how often you have had trouble sleeping because of this reason(s):				
6. During the past month, how often have you taken medicine (prescribed or "over the counter") to help you sleep?				
7. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?				
8. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enthusiasm to get things done?				
	Very good (0)	Fairly good (1)	Fairly bad (2)	Very bad (3)
9. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?				

Component 1	#9 Score.....	C1
Component 2	#2 Score (<15min=0; 16-30 min=1; 31-60 min=2; >60 min=3) + #5a Score (if sum is equal 0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3).....	C2
Component 3	#4 Score (>7=0; 6-7=1; 5-6=2; <5=3).....	C3
Component 4	(total # of hours asleep)/(total # of hours in bed) x 100 >85%=0, 75%-84%=1, 65%-74%=2, <65%=3.....	C4
Component 5	Sum of Scores #5b to #5j (0=0; 1-9=1; 10-18=2; 19-27=3).....	C5
Component 6	#6 Score.....	C6
Component 7	#7 Score + #8 Score (0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3).....	C7

Add the seven component scores together **Global PSQI Score** _____

Buyse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Journal of Psychiatric Research*, 25(2), 193-213.
Reprinted with permission from copyright holder for educational purposes per the University of Pittsburgh, Sleep Medicine Institute, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) website at <http://www.sleep.pitt.edu/content.asp?id=1484&subid=2316>.

Figura 23. *The Pittsburgh Sleep Quality Index*

4.1. Analisi statistica

Sono state considerate come variabili continue l'età, l'IMT massimo e medio (a destra e a sinistra), il grado di stenosi carotidea a destra e a sinistra. Sono state considerate come variabili dicotomiche il sesso, l'ipertensione, il diabete, un pregresso stroke, un pregresso infarto del miocardio, l'utilizzo di farmaci antiipiastrinici, l'utilizzo di farmaci anticoagulanti. Sono state trattate come variabili categoriali la storia di fumo, le caratteristiche della stenosi destra, sinistra e le caratteristiche dominanti della stenosi. Le scale ISI, Epworth e Pittsburgh sono state trattate sia come variabili continue che come variabili dicotomiche (normale/patologico).

Tutte le variabili continue sono state testate per normalità con il test di Kolomogorov-Smirnov: se distribuite normalmente, sono state presentate come media e deviazione confrontate con il t-test (due livelli) o l'analisi di varianza (più livelli). Se non distribuite normalmente sono state presentate come mediana e range e confrontate con il test Mann-Whitney (due livelli) od il test di Kruskal Wallis (più livelli). Le variabili continue e dicotomiche sono state presentate come numero e percentuale e confrontate con il test del chi-quadro. La correlazione tra variabili è stata studiata con l'analisi bivariata di Pearson.

5. RISULTATI

Le caratteristiche di base del campione sono sintetizzate in Tabella 1.

	Overall (N=52)
Età	
Media (SD)	75.1 (7.6)
Range	60.0 - 90.0
Sesso	
M	34 (65.4%)
F	18 (34.6%)
Ipertensione	
No	12 (23.1%)
Sì	40 (76.9%)
Diabete	
No	36 (69.2%)
Sì	16 (30.8%)
Dislipidemia	
No	7 (13.5%)
Sì	45 (86.5%)
Fumo	
No	39 (75.0%)
Corrente	10 (19.2%)
Precedente	3 (5.8%)
Pregresso Stroke	
No	36 (69.2%)
Sì	16 (30.8%)
Pregresso Infarto del Miocardio	
No	42 (80.8%)
Sì	10 (19.2%)
Antipiastrinici	
No	8 (15.4%)
Sì	44 (84.6%)

Anticoagulanti	
No	48 (92.3%)
Sì	4 (7.7%)
IMT Massimo a Sinistra	
N-Miss	2
Media (SD)	1.1 (0.3)
Range	0.6 - 1.9
IMT Medio a Sinistra	
N-Miss	2
Media (SD)	1.0 (0.2)
Range	0.6 - 1.6
IMT Massimo a Destra	
N-Miss	2
Media (SD)	1.0 (0.3)
Range	0.6 - 1.7
IMT Medio a Destra	
N-Miss	2
Media (SD)	0.9 (0.2)
Range	0.5 - 1.5
Caratteristiche della Stenosi a Sinistra	
N-Miss	10
Ipoecogena	1 (2.4%)
Ecogena	17 (40.5%)
Iperecogena	9 (21.4%)
Mista	15 (35.7%)
Caratteristiche della Stenosi a Destra	
N-Miss	10
Ipoecogena	3 (7.1%)
Ecogena	13 (31.0%)
Iperecogena	14 (33.3%)
Mista	12 (28.6%)
Caratteristiche Dominanti della Stenosi	
N-Miss	4

Ipoecogena	2 (4.2%)
Ecogena	12 (25.0%)
Iperecogena	15 (31.2%)
Mista	19 (39.6%)
Grado di Stenosi Carotide Interna Sinistra	
N-Miss	10
Media (SD)	51.3 (20.3)
Range	20.0 - 100.0
Grado di Stenosi Carotide Interna Destra	
N-Miss	10
Mean (SD)	49.9 (21.7)
Range	0.0 - 100.0
Scala di Epworth (Binario)	
N-Miss	2
Normale	47 (94.0%)
Patologico	3 (6.0%)
Scala di Epworth (Continuo)	
N-Miss	2
Media (SD)	5.1 (3.7)
Range	0.0 - 19.0
Scala ISI	
N-Miss	2
Media (SD)	4.8 (5.1)
Range	0.0 - 27.0
Classi Patologiche ISI	
N-Miss	2
0	41 (82.0%)
1	6 (12.0%)
2	2 (4.0%)
3	1 (2.0%)
Scala Pittsburgh (Continuo)	
N-Miss	2
Media (SD)	8.9 (5.8)

Range	1.0 - 26.0
Scala di Pittsburgh (Binario)	
N-Miss	2
Normale	13 (26.0%)
Patologico	37 (74.0%)

Tabella 1. *Caratteristiche di base del campione*

All'analisi di correlazione di Pearson, abbiamo osservato una relazione negativa tra caratteristiche della stenosi carotidea destra e punteggio di Pittsburgh sia continuo ($p=0.025$) che dicotomico ($p=0.001$), mentre le caratteristiche dominanti della stenosi carotidea risultavano associate al punteggio di Pittsburgh continuo ($p=0.009$), come evidenziato in Tabella 2 e Figura 24.

Correlation Matrix		Stenosi Sx	Stenosi Dx	Stenosi Dominante	Pittsburgh Binario	Pittsburgh_Continuo
Stenosi Sx	Pearson's r	—				
	df	—				
	p-value	—				
Stenosi Dx	Pearson's r	0.29	—			
	df	34	—			
	p-value	0.9559	—			
Stenosi Dominante	Pearson's r	0.78	0.67	—		
	df	40	40	—		
	p-value	1.0000	1.0000	—		
Pittsburgh Binario	Pearson's r	-0.14	-0.30 *	-0.23	—	
	df	40	40	46	—	
	p-value	0.1907	0.0252	0.05491	—	
Pittsburgh Continuo	Pearson's r	-0.22	-0.33 *	-0.34 **	0.60	—
	df	40	40	46	48	—
	p-value	0.0816	0.0153	0.0091	1.000	—

Note. H_a is negative correlation

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, one-tailed

Tabella 2. *Correlazione tra stenosi carotidea e punteggio di Pittsburgh*

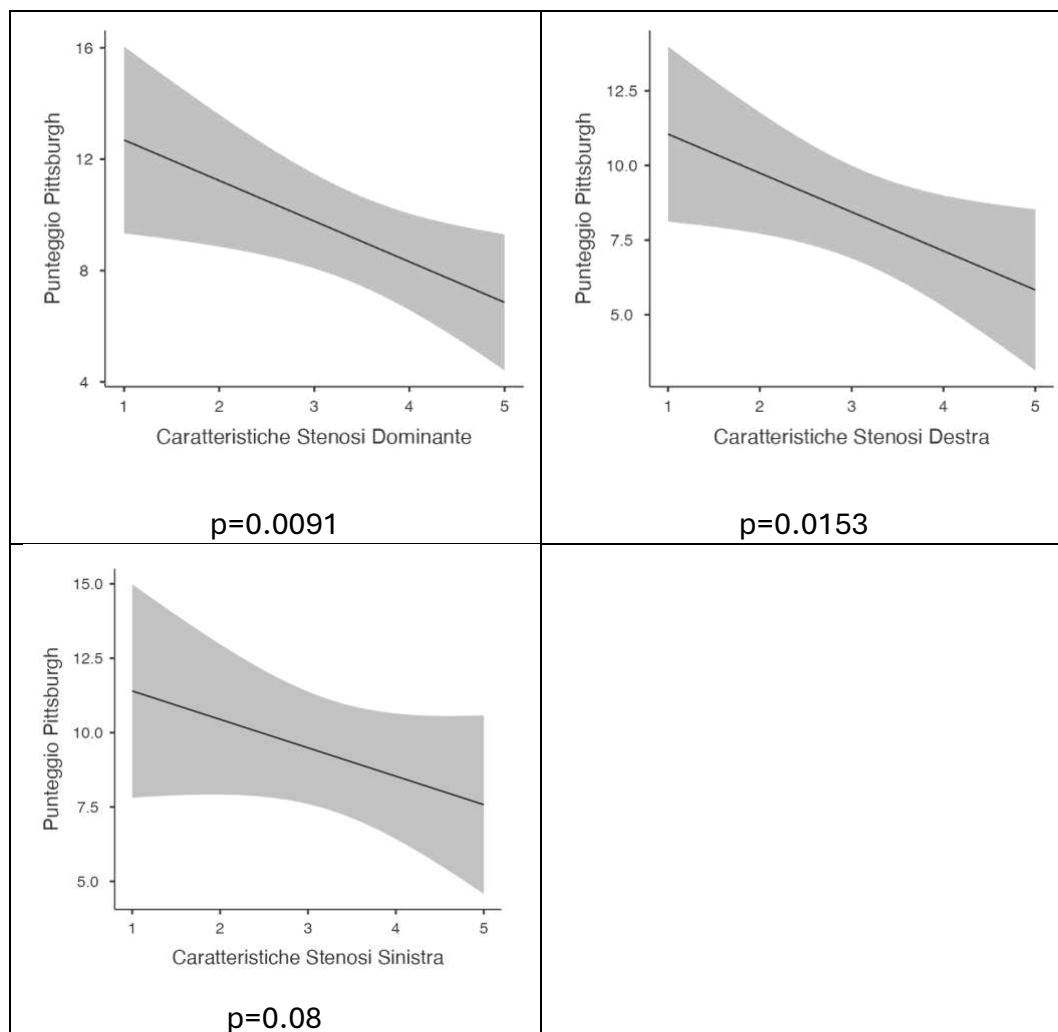


Figura 24. *Correlazione tra grado stenosi carotidea e punteggio di Pittsburgh*

All'analisi di correlazione di Pearson, abbiamo inoltre osservato una relazione negativa tra caratteristiche della stenosi carotidea destra e punteggio ISI continuo ($p=0.038$); le caratteristiche dominanti della stenosi carotidea risultavano associate al punteggio di ISI continuo ($p=0.001$) e patologico (0.005); anche le caratteristiche della stenosi sinistra risultavano associate al punteggio ISI continuo ($p=0.035$) e patologico ($p=0.030$) come evidenziato in Tabella 3 e Figura 25.

Correlation Matrix		Stenosi Sx	Stenosi Dx	Stenosi Dominante	ISI Patologico	ISI Continuo
Caratteristiche Stenosi Sinistra	Pearson's r	—				
	df	—				
	p-value	—				
Caratteristiche Stenosi Destra	Pearson's r	0.29	—			
	df	34	—			
	p-value	0.9559	—			
Caratteristiche Stenosi Dominante	Pearson's r	0.78	0.67	—		
	df	40	40	—		
	p-value	1.0000	1.0000	—		
ISI Patologico	Pearson's r	-0.29 *	-0.28 *	-0.44 ***	—	
	df	40	40	46	—	
	p-value	0.0300	0.0381	9.00e-4	—	
Punteggio ISI	Pearson's r	-0.28 *	-0.20	-0.37 **	0.89	—
	df	40	40	46	48	—
	p-value	0.0350	0.1017	0.00519	1.00	—

Note. H_a is negative correlation

Note. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, one-tailed

Tabella 3. Correlazione tra stenosi carotidea e punteggio ISI

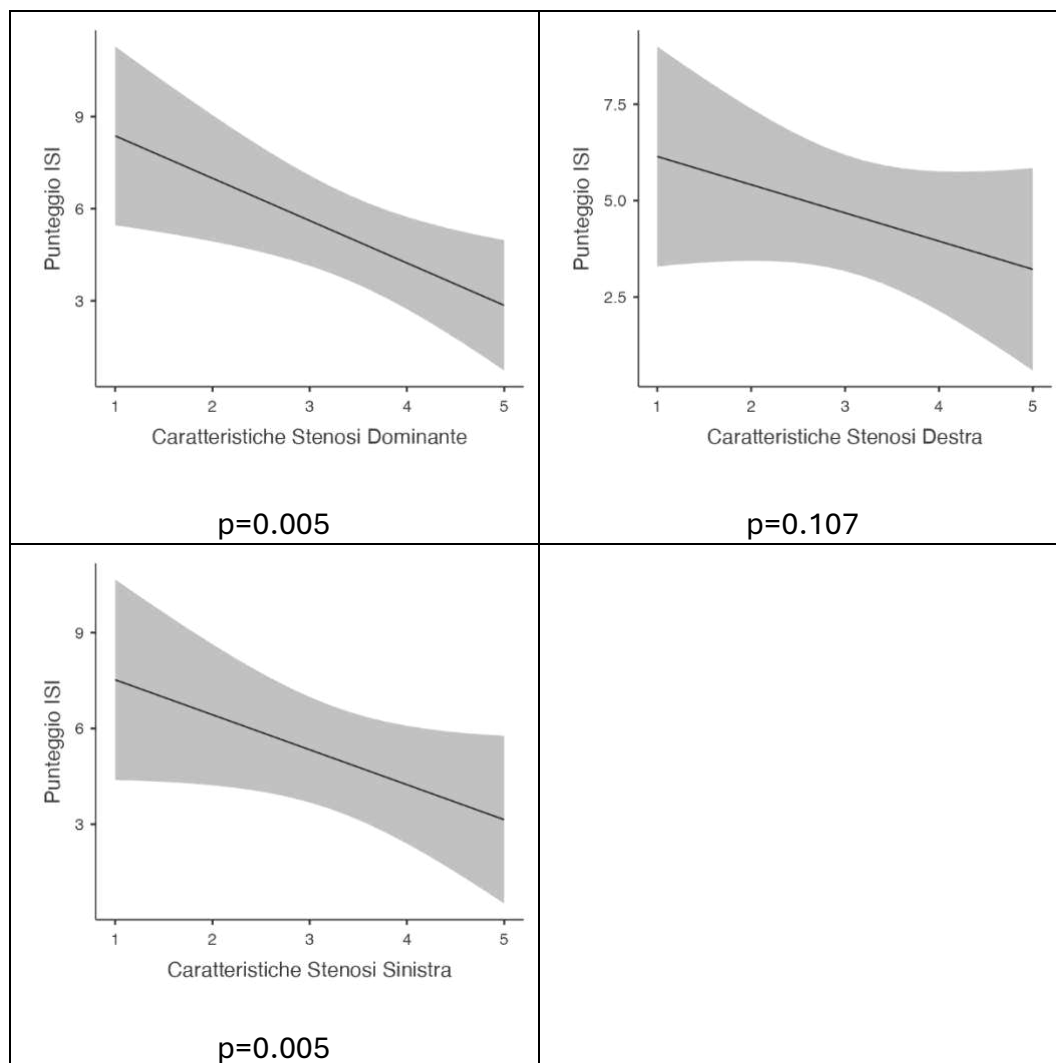


Figura 25. *Correlazione tra grado stenosi carotidea e punteggio ISI*

All'analisi di correlazione di Pearson, il punteggio di Epworth non è risultato significativamente associato alle caratteristiche di stenosi, come sintetizzato in Tabella 4.

Correlation Matrix						
		Caratteristiche Stenosi Sinistra	Caratteristiche Stenosi Destra	Caratteristiche Stenosi Dominante	Epworth Binario	Epworth Continuo
Caratteristiche Stenosi Sinistra	Pearson's r	—				
	df	—				
	p-value	—				
Caratteristiche Stenosi Destra	Pearson's r	0.29	—			
	df	34	—			
	p-value	0.956	—			
Caratteristiche Stenosi Dominante	Pearson's r	0.78	0.67	—		
	df	40	40	—		
	p-value	1.000	1.000	—		
Epworth_B	Pearson's r	0.04	0.22	0.01	—	
	df	40	40	46	—	
	p-value	0.597	0.923	0.517	—	
Punteggio Epworth	Pearson's r	-0.05	0.05	-0.11	0.65	—
	df	40	40	46	48	—
	p-value	0.377	0.618	0.234	1.000	—

Note. H_a is negative correlation

Note. * p < .05, ** p < .01, *** p < .001, one-tailed

Tabella 4. *Correlazione tra stenosi carotidea e punteggio Epworth*

6. DISCUSSIONE

Lo studio ha analizzato la correlazione tra le caratteristiche della stenosi carotidea e i disturbi del sonno, utilizzando il punteggio di Pittsburgh, l'Insomnia Severity Index (ISI) e il punteggio di Epworth. I risultati ottenuti, anche se su campione ridotto, sono di notevole interesse e suggeriscono una significativa associazione tra stenosi carotidea e i disturbi del sonno, in particolare l'insonnia.

L'analisi di correlazione di Pearson ha mostrato una relazione negativa tra le caratteristiche della stenosi carotidea destra e il punteggio di Pittsburgh, sia nella sua forma continua ($p=0.025$) che dicotomica ($p=0.001$). I dati analizzati suggeriscono che una differente caratterizzazione della stenosi carotidea destra è associata a una qualità del sonno peggiore, infatti il questionario di Pittsburgh si caratterizza per punteggi più elevati. La relazione tra stenosi carotidea e qualità del sonno ha un impatto più evidente sui disturbi dell'insonnia piuttosto che sulla sonnolenza diurna. Inoltre, le caratteristiche dominanti della stenosi carotidea destra sono risultate significativamente correlate al punteggio di Pittsburgh continuo ($p=0.009$). Questo suggerisce che la qualità del sonno può esser influenzata da una maggiore severità della stenosi.

Dall'analisi di correlazione di Pearson è emersa una relazione negativa tra la stenosi carotidea e i punteggi dell'Insomnia Severity Index (ISI). Le caratteristiche della stenosi carotidea destra, incluse le caratteristiche dominanti, sono risultate significativamente correlate al punteggio ISI continuo ($p=0.038$ per la stenosi destra, $p=0.001$ per la stenosi dominante) e al punteggio patologico ($p=0.005$ per la stenosi dominante).

Le caratteristiche della stenosi carotidea sinistra hanno mostrato una correlazione significativa con il punteggio ISI, sia continuo ($p=0.035$) che patologico ($p=0.030$). I risultati suggeriscono che la stenosi destra sembri avere un maggiore impatto, ma è emerso che anche la stenosi sinistra è associata a disturbi del sonno. Questo suggerisce che la patologia a livello carotideo possa avere un effetto globale sulla qualità del sonno.

L'analisi del punteggio di Epworth, misura della sonnolenza diurna, a differenza di quanto osservato per Pittsburgh e ISI, non ha evidenziato una correlazione significativa con le caratteristiche della stenosi carotidea. Da questa valutazione emerge che, nonostante la stenosi carotidea sia associata ai disturbi del sonno

notturni, soprattutto l'insonnia, non sembra influenzare direttamente la sonnolenza diurna, almeno nel campione analizzato.

7. CONCLUSIONI

Si può ipotizzare l'esistenza di una correlazione tra le caratteristiche della stenosi carotidea e i disturbi del sonno. I risultati ottenuti suggeriscono un maggior impatto sui disturbi dell'insonnia, piuttosto che sulla sonnolenza diurna. Come è emerso dallo studio, la mancanza di una significativa correlazione con il punteggio di Epworth indica che la stenosi carotidea incide maggiormente sulla qualità del sonno, piuttosto che sulla tendenza all'addormentamento diurno.

Questi risultati evidenziano l'importanza fondamentale nel paziente con stenosi carotidea del monitoraggio e della valutazione della qualità del sonno, al fine di migliorare la gestione clinica e la qualità di vita del paziente stesso.

Bibliografia

¹ Bir SC, Kelley RE. Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circ.* 2022 Sep 21;8(3):127-136. doi: 10.4103/bc.bc_36_22. PMID: 36267431; PMCID: PMC9578307

² Woo SY, Joh JH, Han SA, Park HC. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e5999. doi: 10.1097/MD.0000000000005999. PMID: 28121957; PMCID: PMC5287981.

³ Školoudík D, Kešnerová P, Hrbáč T, Netuka D, Vomáčka J, Langová K, Herzig R, Belšan T. Risk factors for carotid plaque progression after optimising the risk factor treatment: substudy results of the Atherosclerotic Plaque Characteristics Associated with a Progression Rate of the Plaque and a Risk of Stroke in Patients with the carotid Bifurcation Plaque Study (ANTIQUÉ). *Stroke Vasc Neurol.* 2022 Apr;7(2):132-139. doi: 10.1136/svn-2021-001068. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34853082; PMCID: PMC9067273.

⁴ Victor Aboyans, Jean-Baptiste Ricco, Marie-Louise E L Bartelink, Martin Björck, Marianne Brodmann, Tina Cohnert, Jean-Philippe Collet, Martin Czerny, Marco De Carlo, Sebastian Debus, Christine Espinola-Klein, Thomas Kahan, Serge Kownator, Lucia Mazzolai, A Ross Naylor, Marco Roffi, Joachim Röther, Muriel Sprynger, Michal Tendera, Gunnar Tepe, Maarit Venermo, Charalambos Vlachopoulos, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group , 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Heart Journal, Volume 39, Issue 9, 01 March 2018, Pages 763–816, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

⁵ Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management Rohan Arasu Alexis Arasu Juanita Muller doi: 10.31128/AJGP-10-20-5664

-
- ⁶ 5 Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083
- ⁷ Anastasi G, Capitani S., Carnazza M.L., Cinti S., *Trattato di anatomia umana*, 2012, 4° edizione, pagine 216-217-218-224
- ⁸https://www.medicinapertutti.it/wp-content/uploads/anatomia_normale/apparato_cardiovascolare/img_app_cardiovascolare/circolo_di_willis.jpg
- ⁹ Qaja E, Tadi P, Theetha Kariyanna P. Symptomatic Carotid Artery Stenosis. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442025/>
- ¹⁰ Epidemiology of Intracranial Stenosis M. Fareed K. Suri MD, S. Claiborne Johnston MD, PhD First published: 05 October 2009 <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2009.00415.x>
- ¹¹ Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study Song, Peige et al. *The Lancet Global Health*, Volume 8, Issue 5, e721 - e729
- ¹² Bir SC, Kelley RE. Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circ*. 2022 Sep 21;8(3):127-136. doi: 10.4103/bc.bc_36_22. PMID: 36267431; PMCID: PMC9578307
- ¹³ Robbins e Cotran, *Le basi patologiche delle malattie*, 2019, 9° edizione, pagine 476-479
- ¹⁴ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083.
- ¹⁵ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023

May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083

¹⁶ Robbins e Cotrant, *Le basi patologiche delle malattie*, 2019, 9° edizione, pagine 476-479

¹⁷ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083

¹⁸ Qaja E, Tadi P, Theetha Kariyanna P. Symptomatic Carotid Artery Stenosis. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442025/>

¹⁹ Sleep Apnea and Asymptomatic Carotid Stenosis Ehrhardt, Jens et al. *CHEST*, Volume 147, Issue 4, 1029 - 1036

²⁰ Snoring and carotid artery disease: A new risk factor emerges Robert Deeb MD, Matthew R. Smeds MD, Jonathan Bath MD, Edward Peterson PhD, Matthew Roberts MD, Nanette Beckman RVT, Judith C. Lin MD, RVT, RPVI, Kathleen Yaremchuk MD

²¹ Zuo B, Zhu S, Meng X, Zhao D, Zhang J. Monocyte/lymphocyte ratio is associated with carotid stenosis in ischemic stroke: A retrospective analysis. *Brain Behav*. 2019 Oct;9(10):e01429. doi: 10.1002/brb3.1429. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31571420; PMCID: PMC6790304

²² Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083

²³ Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study Song, Peige et al. *The Lancet Global Health*, Volume 8, Issue 5, e721 - e729

²⁴ Miceli G, Basso MG, Pintus C, Pennacchio AR, Cocciola E, Cuffaro M, Profita M, Rizzo G, Tuttolomondo A. Molecular Pathways of Vulnerable Carotid Plaques at Risk of Ischemic Stroke: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr

15;25(8):4351. doi: 10.3390/ijms25084351. PMID: 38673936; PMCID: PMC11050267

²⁵ Rohan Arasu Alexis Arasu Juanita Muller, *Carotid artery stenosis: an approach to its diagnosis and management*, doi: 10.31128/AJGP-10-20-5664

²⁶ DOI: 10.1016/S0033-8338(06)73143-5

Estenosis carotídea: cómo se diagnostica y se trata adecuadamente

Carotid Stenosis: Appropriate Diagnosis and Treatment

JR. Fortuñoa, J. Perendreu, J. Falco, D. Canovasb, J. Braneraa

²⁷ Bir SC, Kelley RE. *Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management*. *Brain Circ.* 2022 Sep 21;8(3):127-136. doi: 10.4103/bc.bc_36_22. PMID: 36267431; PMCID: PMC9578307.

²⁸ Herring W., *Capire la radiologia: le basi della diagnostica per immagini*, Edizione italiana a cura di Andrea Giovagnoni, 2022, 4° edizione

²⁹ DOI: 10.1016/S0033-8338(06)73143-5

Estenosis carotídea: cómo se diagnostica y se trata adecuadamente

Carotid Stenosis: Appropriate Diagnosis and Treatment

JR. Fortuñoa, J. Perendreu, J. Falco, D. Canovasb, J. Braneraa

³⁰ Bir SC, Kelley RE. *Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management*. *Brain Circ.* 2022 Sep 21;8(3):127-136. doi: 10.4103/bc.bc_36_22. PMID: 36267431; PMCID: PMC9578307.

³¹ <https://www.citozeatecsrl.ch/stenosi-carotidee/>

³² http://www.sisa.it/upload/GIA_2021_n1_23.pdf

³³ DOI: 10.1016/S0033-8338(06)73143-5 *Estenosis carotídea: cómo se diagnostica y se trata adecuadamente* *Carotid Stenosis: Appropriate Diagnosis and Treatment* JR. Fortuñoa, J. Perendreu, J. Falco, D. Canovasb, J.

³⁴ Bir SC, Kelley RE. *Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management*. *Brain Circ.* 2022 Sep 21;8(3):127-136. doi: 10.4103/bc.bc_36_22. PMID: 36267431; PMCID: PMC9578307.

³⁵ *Carotid Artery Stenosis: Accuracy of Contrast-enhanced MR Angiography for Diagnosis* Paul J. Nederkoorn, Otto E. H. Elgersma, Yolanda van der Graaf, Bert C. Eikelboom, L. Jaap Kappelle, Willem P. T. M. Mali

³⁶ *Neuroradiology Neurologic Complications of Cerebral Angiography: Prospective Analysis of 2,899 Procedures and Review of the Literature* Robert A.

Willinsky, Steve M. Taylor, Karel terBrugge, Richard I. Farb, George Tomlinson, Walter Montanera

³⁷ DOI: 10.1016/S0033-8338(06)73143-5 *Estenosis carotídea: cómo se diagnostica y se trata adecuadamente Carotid Stenosis: Appropriate Diagnosis and Treatment JR. Fortuñoa, J. Perendreua, J. Falcoa, D. Canovasb, J. Braneraa*

³⁸ Sillesen H. *The natural history of patients with carotid stenosis. Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002 Sep-Dec;32(5-6):378-80. doi: 10.1159/000073604. PMID: 13679680.

³⁹ Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, Brant WE, Reid C. *Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. Cardiovascular Health Study. Radiology.* 1998 Sep; 208(3):649-54. doi: 10.1148/radiology.208.3.9722841. Erratum in: *Radiology* 1998 Oct;209(1):288-9. PMID: 9722841.

⁴⁰ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. *Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. Cureus.* 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083.

⁴¹ Lane-Cordova AD, Jerome GJ, Paluch AE, Bustamante EE, LaMonte MJ, Pate RR, Weaver RG, Webber-Ritchey KJ, Gibbs BB; *Committee on Physical Activity of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Supporting Physical Activity in Patients and Populations During Life Events and Transitions: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.* 2022 Jan 25;145(4):e117-e128. doi: 10.1161/CIR.0000000000001035. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34847691.

⁴² Wabnitz AM, Turan TN. *Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Surgery, Stenting, or Medical Therapy? Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Aug;19(8):62. doi: 10.1007/s11936-017-0564-0. PMID: 28677035; PMCID: PMC5496976.

⁴³ Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, *Esvs Guidelines Committee*, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, *Esvs Guideline Reviewers*, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl AK, Padberg F, Venermo

M. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jan;55(1):3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851594.

⁴⁴ Wong DG, Lamki L, Spence JD, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet* 1986; 327:997–1001. doi:10.1016/S0140-6736(86)91271-7

⁴⁵ King A, Shipley M, Markus H; ACES Investigators. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):542-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.673608. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23192761.

⁴⁶ Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1421-8. PMID: 7723155.

⁴⁷ J David Spence, Hongsong Song, Guanliang Cheng - Appropriate management of asymptomatic carotid stenosis: *Stroke and Vascular Neurology* 2016;1.

⁴⁸ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083.

⁴⁹ Zimmermann A, Knappich C, Tsantilas P, Kallmayer M, Schmid S, Breitzkreuz T, Storck M, Kuehnl A, Eckstein HH. Different perioperative antiplatelet therapies for patients treated with carotid endarterectomy in routine practice. *J Vasc Surg*. 2018 Dec;68(6):1753-1763. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.063. Epub 2018 Jul 29. PMID: 30064836.

⁵⁰ Howell SJ. Carotid endarterectomy. *Br J Anaesth*. 2007 Jul;99(1):119-31. doi: 10.1093/bja/aem137. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17556351.

⁵¹ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus*. 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083.

-
- ⁵² Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc.* 2009 Apr;84(4):362-87; quiz 367-8. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60546-6. PMID: 19339655; PMCID: PMC2665982.
- ⁵³ Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc.* 2009 Apr;84(4):362-87; quiz 367-8. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60546-6. PMID: 19339655; PMCID: PMC2665982.
- ⁵⁴ Brott TG, Calvet D, Howard G, Gregson J, Algra A, Becquemin JP, de Borst GJ, Bulbulia R, Eckstein HH, Fraedrich G, Greving JP, Halliday A, Hendrikse J, Jansen O, Voeks JH, Ringleb PA, Mas JL, Brown MM, Bonati LH; Carotid Stenosis Trialists' Collaboration. Long-term outcomes of stenting and endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):348-356. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30028-6. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738706; PMCID: PMC6773606.
- ⁵⁵ Ismail A, Ravipati S, Gonzalez-Hernandez D, Mahmood H, Imran A, Munoz EJ, Naeem S, Abdin ZU, Siddiqui HF. Carotid Artery Stenosis: A Look Into the Diagnostic and Management Strategies, and Related Complications. *Cureus.* 2023 May 9;15(5):e38794. doi: 10.7759/cureus.38794. PMID: 37303351; PMCID: PMC10250083.
- ⁵⁶ Lanzino G, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Treatment of carotid artery stenosis: medical therapy, surgery, or stenting? *Mayo Clin Proc.* 2009 Apr;84(4):362-87; quiz 367-8. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60546-6. PMID: 19339655; PMCID: PMC2665982.
- ⁵⁷ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546
- ⁵⁸ Conti F. (a cura di), *Fisiologia medica*, 2010, seconda edizione, pagine 385-390
- ⁵⁹ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546
- ⁶⁰ Conti F. (a cura di), *Fisiologia medica*, 2010, seconda edizione, pagine 385-390
- ⁶¹ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

-
- ⁶² Gállego Pérez-Larraya J, Toledo JB, Urrestarazu E, Iriarte J. Clasificación de los trastornos del sueño [Classification of sleep disorders]. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 Suppl 1:19-36. Spanish. PMID: 17486145.
- ⁶³ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., Sinossi di psichiatria, 2018,11° edizione, pagine 520-546
- ⁶⁴ Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics*. 2021 Jan;18(1):20-31. doi: 10.1007/s13311-020-00919-1. PMID: 32901432; PMCID: PMC8116415.
- ⁶⁵ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., Sinossi di psichiatria, 2018,11° edizione, pagine 520-546
- ⁶⁶ Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Med Rev*. 2017 Oct;35:76-84. doi: 10.1016/j.smrv.2016.08.005. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27692973; PMCID: PMC5337178.
- ⁶⁷ Cartwright RD. Alcohol and NREM parasomnias: evidence versus opinions in the international classification of sleep disorders, 3rd edition. *J Clin Sleep Med*. 2014 Sep 15;10(9):1039-40. doi: 10.5664/jcsm.4050. PMID: 25221449; PMCID: PMC4153104.
- ⁶⁸ Fronczek R, Arnulf I, Baumann CR, Maski K, Pizza F, Trotti LM. To split or to lump? Classifying the central disorders of hypersomnolence. *Sleep*. 2020 Aug 12;43(8):zsaa044. doi: 10.1093/sleep/zsaa044. PMID: 32193539; PMCID: PMC7420691.
- ⁶⁹ Murillo-Rodríguez E, Barciela Veras A, Barbosa Rocha N, Budde H, Machado S. An Overview of the Clinical Uses, Pharmacology, and Safety of Modafinil. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Feb 21;9(2):151-158. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00374. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29115823.
- ⁷⁰ Bichler EK, Elder CC, García PS. Clarithromycin increases neuronal excitability in CA3 pyramidal neurons through a reduction in GABAergic signaling. *J Neurophysiol*. 2017 Jan 1;117(1):93-103. doi: 10.1152/jn.00134.2016. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27733592; PMCID: PMC5209546.
- ⁷¹ Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007 Dec;30(12):1705-11. doi: 10.1093/sleep/30.12.1705. Erratum

in: *Sleep*. 2008 Feb 1;31(2):table of contents. PMID: 18246980; PMCID: PMC2276123.

⁷² Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

⁷³ Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond)*. 2016 Aug;16(4):379-82. doi: 10.7861/clinmedicine.16-4-379. PMID: 27481386; PMCID: PMC6280211.

⁷⁴ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

⁷⁵ L Klingelhofer, I Cova, S Gupta, KR Chaudhuri A review of -current treatment strategies for restless legs syndrome (Willis–Ekbom -disease) *Clin Med*, 14 (2014), pp. 520-524

⁷⁶ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

⁷⁷ C Trenkwalder, B Hogl, H Benes, R Kohnen
Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin
Sleep Med, 9 (2008), pp. 572-574

⁷⁸ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

⁷⁹ Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics*. 2012 Oct;9(4):753-75. doi: 10.1007/s13311-012-0143-8. PMID: 22965264; PMCID: PMC3480572.

⁸⁰ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546

⁸¹ Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics*. 2012 Oct;9(4):753-75. doi: 10.1007/s13311-012-0143-8. PMID: 22965264; PMCID: PMC3480572.

⁸² Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:15-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x. PMID: 20146689; PMCID: PMC2902006.

-
- ⁸³ Bodkin CL, Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder in women: relevance to general and specialty medical practice. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Dec;18(12):1955-63. doi: 10.1089/jwh.2008.1348. PMID: 20044857.
- ⁸⁴ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546
- ⁸⁵ Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, Doghramji K, Dorsey CM, Espie CA, Jamieson AO, McCall WV, Morin CM, Stepanski EJ; American Academy of Sleep Medicine Work Group. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*. 2004 Dec 15;27(8):1567-96. doi: 10.1093/sleep/27.8.1567. PMID: 15683149.
- ⁸⁶ Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012 Oct;9(4):687-701. doi: 10.1007/s13311-012-0145-6. PMID: 22976557; PMCID: PMC3480567.
- ⁸⁷ Kaplan B.J., Sadock V.A., Ruiz P., *Sinossi di psichiatria*, 2018,11° edizione, pagine 520-546