

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Impatto del ritmo circadiano nell'outcome dell'ictus ischemico: uno studio di coorte prospettico

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:
Nicoletta Zannotti

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

1 INTRODUZIONE 1

1.1 Ictus 1

1.1.1 Introduzione 1

1.1.2 Epidemiologia 2

1.1.3 Fattori di rischio 2

1.1.4 Fisiopatologia 9

1.1.4.1 Aterosclerosi delle grandi arterie 9

1.1.4.2 Cardioembolismo 10

1.1.4.3 Occlusione dei piccoli vasi (lacunare) 10

1.1.4.4 Ictus acuto di altra eziologia determinata 11

1.1.4.5 Ictus di eziologia indeterminata 11

1.1.5 Penombra ischemica 13

1.1.6 Clinica 16

1.1.7 Diagnosi 20

1.1.8 Trattamento 22

1.1.8.1 Trattamento della fase acuta 22

1.1.8.1.1 Misure generali 22

1.1.8.1.2 Misure specifiche 23

1.1.8.2 Prevenzione secondaria 31

1.2 Sonno 33

1.2.1 Definizione 33

1.2.2 Valutazione del sonno 33

1.2.3 Stadi del sonno 33

1.2.4 Ciclo NREM-REM 35

1.2.5 Centri nervosi che regolano il sonno e la veglia 37

1.2.5.1 Sistema reticolare attivante e veglia 38

1.2.5.1.1 Acetilcolina, istamina, glutammato e attivazione elettroencefalografica 39
1.2.5.1.2 Noradrenalina e attivazione genica 40
1.2.5.1.3 Serotonina 40
1.2.5.1.4 Dopamina 41
1.2.5.1.5 Ipocretina 41
1.2.5.2 Sistema ipotalamico del sonno 41
1.2.5.3 Sistema generatore del sonno REM 42
1.2.5.4 Orologio circadiano soprachiasmatico 42
1.2.6 Basi molecolari del pacemaker circadiano 43
1.2.7 Regolazione del sonno 45
1.2.8 Funzioni del sonno 48
1.2.8.1 Funzione immunitaria 49
1.2.8.2 Riduzione dell'uso calorico 49
1.2.8.3 Ripristino dei depositi di energia cerebrale 49
1.2.8.4 Il sonno come sistema glinfatico 51
1.2.8.5 Ripristino del degrado delle prestazioni che sono state indotte dalla veglia 52
1.2.8.6 Funzione di connettività 52
1.2.9 Disordini del sonno 54
1.2.10 Cronotipo 55
1.3 Ictus e ritmo circadiano 57
2 SCOPO DELLO STUDIO 63
3 MATERIALI E METODI 64
4 RISULTATI 72
5 DISCUSSIONE 78
6 CONCLUSIONI 80
7 BIBLIOGRAFIA 81

1 INTRODUZIONE

1.1 Ictus

1.1.1 Introduzione

Il termine “malattie cerebrovascolari” identifica un gruppo eterogeneo di malattie unificate dal fatto che la causa è un disturbo circolatorio a livello encefalico. Il meccanismo causale può essere un’ischemia o un’emorragia, localizzata nel parenchima (emorragia cerebrale) o negli spazi tra il rivestimento piale dell’encefalo e le altre meningi, aracnoide e dura (emorragia subaracnoidea).

Per quanto riguarda la forma ischemica, le due categorie diagnostiche clinicamente più importanti sono l’ictus cerebrale e l’attacco ischemico transitorio.

L’ictus (*stroke* nella letteratura anglosassone) è, secondo la definizione proposta dall’OMS ed universalmente accettata, una sindrome caratterizzata dall’esordio improvviso di deficit neurologici focali o diffusi, di durata superiore a 24 ore o con esito letale, dovuta a cause circolatorie.

Nella maggior parte dei casi (85% circa) l’ictus è provocato da ischemia (infarto cerebrale). Le emorragie rappresentano il restante 15% circa e sono distinte in emorragie cerebrali (EC), che includono il 10% di tutti gli ictus, ed emorragie subaracnoidee (ESA), che ammontano al 5% (Sacco, 1993).

Nell’ambito della malattia cerebrovascolare ischemica l’andamento temporale dei sintomi e segni neurologici identifica diverse categorie: [1]

- Attacco ischemico transitorio (TIA): deficit neurologici con durata minore di 24 ore;
- Ictus o stroke: deficit neurologico che dura più di 24 ore, causato dalla diminuzione del flusso sanguigno in un territorio cerebrale;
- Ictus progressivo: deficit neurologico ad inizio improvviso che progredisce o presenta fluttuazioni mentre il paziente è sotto osservazione. [2]

Il deficit neurologico focale su base ischemica può talora regredire completamente in un periodo superiore alle 24 ore (fino a 3 settimane). Questi quadri clinici in passato venivano variamente indicati come attacchi ischemici reversibili o RIA (Reversible Ischemic Attack) o come RIND (Reversibile Ischemic Neurological Deficit). In molti altri casi poi la regressione del deficit è molto soddisfacente ma non completa: questo gruppo viene indicato come ictus ischemico minore, in inglese *minor stroke*. [1]

1.1.2 Epidemiologia

L'ictus cerebrale rappresenta in Italia la terza causa di morte e la prima causa di invalidità permanente dell'adulto. E' la seconda causa più frequente di demenza e la più frequente causa di epilessia nell'anziano.

Può colpire tutte le età, dai neonati (1,35 su 100.000/anno) fino agli anziani (6.500 su 100.000/anno), con una prevalenza nel sesso maschile (7,4%) rispetto al femminile (5,9%).

Ogni anno in Italia si verificano circa 200.000 ictus, di cui l'80% sono nuovi episodi e il 20% recidive che interessano soggetti già colpiti in precedenza.

Se tali percentuali rimangono costanti, l'evoluzione demografica porterà in futuro a un aumento considerevole dei casi di ictus, legato all'aumento della sopravvivenza.

La mortalità delle malattie cerebrovascolari è particolarmente elevata e rappresenta un target prioritario del trattamento; a 30 giorni dall'evento è pari al 20-25%, mentre ad 1 anno arriva al 30-40%; le emorragie hanno tassi di mortalità e di disabilità precoce più alti, ma esiti a lungo termine non peggiori, rispetto agli ictus ischemici di pari valenza lesionale.

Con sufficiente approssimazione si può ritenere che la popolazione colpita da ictus presenti percentuali sovrapponibili fra le condizioni di mortalità, di evoluzione senza esiti rilevanti, con conseguenze funzionali modeste o con grave disabilità residua. [3]

Uno studio del 2019 si è posto come obiettivo quello di studiare l'incidenza dell'ictus negli adolescenti, in relazione al sesso e all'età, e il trend nel tempo.

Prendendo in esame una coorte di 15.257 pazienti (il 53% erano donne, con un'età media di 41.8 anni) lo studio ha evidenziato come l'incidenza di qualsiasi tipo di stroke aumenti sopra i 35 anni, sia più alta nelle donne rispetto agli uomini nella fascia d'età dai 18 ai 44 anni ed incrementi del 23% ogni decade (per quanto riguarda lo stroke ischemico). [4]

1.1.3 Fattori di rischio

Chauhan e Debette in uno studio del 2016 hanno evidenziato l'importanza dello studio dei fattori di rischio genetici legati all'ictus per decifrare i meccanismi sottostanti, facilitare l'identificazione di nuovi obiettivi terapeutici e ottimizzare la progettazione di strategie di prevenzione. Una percentuale molto ridotta di ictus è attribuibile a condizioni monogeniche, la stragrande maggioranza è multifattoriale, con molteplici fattori di rischio genetici e ambientali. Studi di associazione a livello del genoma e grandi consorzi internazionali sono stati fondamentali per trovare i fattori di rischio genetici dell'ictus. Gli studi iniziali hanno identificato i loci di rischio per specifici sottotipi di ictus, invece quelli più recenti hanno

anche rivelato loci associati a tutti i tipi di ictus. I loci di rischio per l'ictus ischemico e i suoi sottotipi sono stati implicati nella fibrillazione atriale (PITX2 e ZFHX3), nella malattia coronarica (ABO, chr9p21, HDAC9 e ALDH2), nella regolazione della pressione sanguigna (ALDH2 e HDAC9), nello sviluppo dei periciti e delle cellule muscolari (FOXF2), nella coagulazione (HABP2), nella formazione della placca carotidea (MMP12) e nella neuroinfiammazione (TSPAN2). [5]

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus, differenziati in modificabili e non. Questi ultimi sono in genere riferibili all'età, all'etnia e al sesso.

I fattori modificabili possono essere trattati con strategie non farmacologiche o farmacologiche e il loro riconoscimento costituisce la base della prevenzione sia primaria sia secondaria.

Fattori di rischio per l'ictus ischemico
Fattori di rischio non modificabili - Età - Etnia - Sesso
Fattori di rischio modificabili - Ipertensione arteriosa - Cardiopatie: • Alterazioni del ritmo (fibrillazione atriale) • Difetti di pompa (precedente infarto miocardico, scompenso cardiaco) • Malattia coronarica • Malformazioni cardiache (forame ovale patente, aneurisma del setto) - Condizioni metaboliche: • Diabete mellito • Iperomocisteinemia • Iperuricemia • Ipercolesterolemia • Sindrome dismetabolica

- Obesità

- Compromissione dei vasi arteriosi afferenti al cervello:
  - Stenosi carotidea asintomatica
  - Placche dell'arco aortico
  - Occlusione di una carotide (sviluppatasi sia in acuto che in un periodo di tempo più lungo)
- Abitudini voluttuarie e di vita:
  - Fumo di sigaretta
  - Consumo di alcool
  - Uso di cocaina
- Malattie concomitanti:
  - Arteriopatie ostruttive degli arti inferiori
  - Collagenopatie
  - Sindrome degli anticorpi antifosfolipidi
  - Infezioni
  - Condizioni trombofiliche
  - Anemie severe
  - Sindrome delle apnee ostruttive del sonno
  - Broncopneumopatie con incremento della viscosità ematica
  - Emicrania
- Terapie farmacologiche:
  - Trattamenti estro-progestinici
  - Terapie ormonali sostitutive
  - Trattamenti chemioterapici

Tabella 1 Fattori di rischio [3]

L'*ipertensione* è il più importante fattore di rischio modificabile per l'ictus. I disturbi ipertensivi promuovono l'ictus attraverso un aumento dello stress di parete, disfunzione endoteliale e determinano rigidità delle grandi arterie che trasmettono il flusso pulsante al microcircolo cerebrale. L'ipertensione promuove anche la malattia cerebrale dei piccoli vasi attraverso diversi meccanismi, tra cui: ipoperfusione, ridotta capacità autoregolatoria e

aumento localizzato della permeabilità della barriera emato-encefalica. Ad esempio, la preeclampsia, un disturbo ipertensivo della gravidanza, aumenta anch'essa il rischio di ictus di 4-5 volte rispetto alla gravidanza normale.

Gli studi sui modelli animali hanno dimostrato gli effetti dell'ipertensione sulla circolazione cerebrale e sono stati preziosi per aiutare a comprendere il processo patologico che porta all'aumento della patologia dei piccoli e grandi vasi e ad un peggiore outcome clinico dello stroke.

Il rimodellamento interno di arterie di piccole e grandi dimensioni diminuisce il diametro del lume e la riserva vasodilatatoria e questo, se prolungato nel tempo, può causare ipoperfusione e compromissione emodinamica. Le ripetute sollecitazioni meccaniche durante l'ipertensione e la degradazione delle fibre di elastina della parete vascolare irrigidiscono le grandi arterie che trasmettono il carico pulsatile a valle nel parenchima cerebrale. Anche la disfunzione endoteliale e la ridotta quantità di ossido nitrico (NO) sono associate all'ipertensione ed hanno conseguenze negative per il cervello, incluso l'aumento della resistenza cerebrovascolare (CVR) e la riduzione della capacità autoregolatoria. Inoltre, l'ipertensione aumenta lo stress da taglio sull'endotelio vascolare, che è la forza creata per unità di superficie quando il sangue scorre sopra l'endotelio. In condizioni normali, un aumento di questo stress, provoca un adattamento della risposta vasodilatatoria attraverso una maggiore produzione di NO, che serve a normalizzare lo stress stesso. Tuttavia, in condizioni di ipertensione che compromettono NO, la risposta adattativa all'elevato stress da taglio è alterata, con conseguente danno endoteliale e sovraregolazione dei geni aterogenici. Pertanto, l'ipertensione provoca la formazione di un ateroma e la successiva aterosclerosi, un importante fattore di rischio sottostante per l'occlusione di grandi e piccoli vasi.

L'ipertensione è associata inoltre ad alti livelli di Angiotensina II e all'attivazione del recettore AT1 nei vasi sanguigni e nel cervello, che aumenta la produzione di superossido e diminuisce la normale influenza vasodilatatoria di NO. Vi è anche una maggiore influenza vasocostrittrice che, insieme a una riduzione di NO endoteliale, aumenta la CVR e sposta i limiti superiori e inferiori della curva autoregolatoria a pressioni più elevate.

Durante l'ictus ischemico acuto i diametri di lume più piccoli e l'aumento della vasocostrizione delle arterie ed arteriole cerebrali possono aumentare il deficit di perfusione e danneggiare quindi i circoli collaterali, portando ad un aumento dell'area infartuata. Inoltre, se prolungato, l'aumento del CVR può causare ipoperfusione e determinare la malattia dei piccoli vasi cerebrali (CSVD), uno dei principali responsabili dell'ictus. [6]

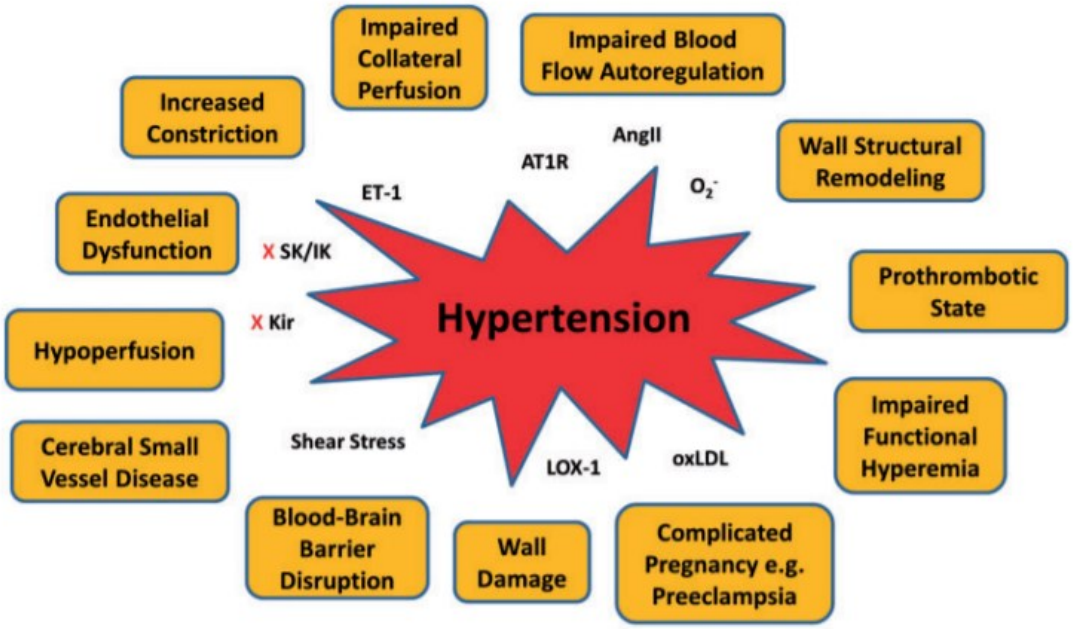


Figura 1 Effetti dell'ipertensione [6]

Le *cardiopatie* sono spesso associate all'ictus ischemico. Tra di esse un importante fattore di rischio è rappresentato dalla fibrillazione atriale.

La prevalenza della *fibrillazione atriale* aumenta con l'età (1% nei pazienti di 60 anni, 18% nei pazienti di età maggiore di 85 anni). È la principale causa di ictus negli anziani ed è associata a grandi infarti e alta mortalità. La palpazione regolare del polso e uno studio ECG, in pazienti di età maggiore di 65 anni in caso di aritmia, è raccomandata dalle società cardiologiche per rilevare la fibrillazione atriale e prevenire l'ictus ischemico. La decisione di intraprendere una terapia anticoagulante in caso di fibrillazione atriale viene presa dopo aver effettuato una valutazione globale del caso ed utilizzando delle scale di rischio tra cui una delle più efficaci è il CHA2DS2-VASc score. Questo nuovo punteggio pone maggiore enfasi su età, sesso e comorbilità vascolari dei pazienti e raccomanda l'anticoagulazione con un punteggio ≥ 1, ad eccezione di donne senza altri fattori di rischio. Inoltre è aumentata la specificità nella definizione dei pazienti a basso rischio; quindi, non si consiglia più aspirina per questo gruppo (punteggio = 0). In generale, l'aspirina è meno efficace per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale. L'anticoagulazione riduce il rischio di ictus del 70% nella fibrillazione atriale e il beneficio del trattamento nei pazienti più anziani con la fibrillazione atriale supera di gran lunga il rischio di sanguinamento, che può essere stimato con l'HAS-BLED score.

Per quanto riguarda le *condizioni metaboliche* un impatto significativo è dovuto al diabete mellito.

I pazienti con diabete mellito hanno un rischio maggiore di eventi vascolari. Secondo uno studio prospettico osservazionale, i pazienti con diabete di tipo 2 hanno sofferto più frequentemente di ictus piuttosto che di infarto del miocardio. Il diabete promuove la microangiopatia cerebrale e provoca ictus di tipo lacunare. I dati attuali indicano che la metformina può essere utile per la prevenzione dell'ictus. Il controllo intenso dell'iperglicemia riduce le complicanze microvascolari, mentre l'effetto su quelle macrovascolari non sono chiare. Inoltre, un intenso controllo del rischio vascolare, come ipertensione e dislipidemia, è stato dimostrato ridurre efficacemente il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici. [7]

Glen C. Jickling ha approfondito in un recente articolo la relazione tra ictus e la *malattia renale cronica (CKD)*, verificando che si sovrapponevano in circa il 35% dei pazienti. La CKD impartisce un aumentato rischio di ictus e peggiore outcome per una moltitudine di ragioni: aumento delle lesioni endoteliali e aterosclerosi, aumento della variabilità della pressione sanguigna, farmacologia alterata (ad es. anticoagulanti) e alterata chimica del sangue (ad es. aumento dell'omocisteina e dell'urea). Inoltre, la malattia renale e l'ictus condividono le cause sottostanti tra cui ipertensione, diabete, aterosclerosi e vasculite. Districare la genetica dell'ictus e della CKD è stata una sfida. [8]

Per quanto attiene la *dislipidemia* questa è un importante fattore di rischio per la malattia coronarica, mentre il suo ruolo nella patogenesi dell'ictus ischemico è meno chiaro. Studi epidemiologici hanno fornito risultati contrastanti sull'associazione tra dislipidemia e ictus ischemico. Complessivamente, livelli elevati di LDL sembrano aumentare il rischio di ictus ischemico. Bassi livelli di HDL sembrano anch'essi essere associati a un rischio maggiore, mentre l'importanza di alti livelli di trigliceridi è meno chiara. I risultati discordanti degli studi osservazionali potrebbero derivare dall'eterogeneità dell'ictus, poiché la dislipidemia ha meno probabilità di svolgere un ruolo importante nella patogenesi di alcuni sottotipi di ictus ischemico (ad esempio ictus lacunare e cardioembolico) e livelli elevati di LDL potrebbero aumentare il rischio di ictus emorragico. Negli studi clinici, le statine hanno costantemente ridotto il rischio di ictus ischemico in pazienti con o senza malattia coronarica (CHD), mentre i dati sugli effetti di altri farmaci che agiscono sui lipidi sul rischio di ictus sono limitati. Nei pazienti con un precedente ictus, le statine riducono il rischio sia di ictus ischemico che di altri eventi vascolari, ma aumentano il rischio di ictus emorragico. Di conseguenza, le linee guida attuali raccomandano gli stessi target lipidici per la prevenzione

primaria e secondaria sia di ictus che di CHD. Inoltre, l'ictus e gli attacchi ischemici transitori di origine carotidea sono considerati equivalenti di rischio CHD. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per identificare quali pazienti con ictus ma senza CHD traggano maggiori benefici dal trattamento con statine. [9]

Rilevante è l'importanza dell'occlusione dei vasi afferenti al cervello, tra cui la *stenosi carotidea asintomatica.* La prevalenza della stenosi carotidea asintomatica aumenta con l'età e nei pazienti con coronaropatia, fumatori e diabetici. D'altra parte, i pazienti con stenosi carotidea hanno un rischio 4 volte più elevato di avere un infarto del miocardio rispetto ad un ictus. Mentre l'endoarterectomia della stenosi carotidea sintomatica è un trattamento comprovato per la prevenzione secondaria dell'ictus, il suo valore per la stenosi asintomatica rimane controverso. Recenti studi hanno evidenziato un rischio di ictus < 1% l'anno per i suddetti pazienti sottoposti a terapia medica, basata principalmente sull'uso regolare di farmaci antipertensivi, statine e modificazioni dello stile di vita. Questa osservazione mette in discussione il valore della chirurgia in pazienti asintomatici. Le prove correnti non sono sufficienti per raccomandare lo stenting carotideo come terapia standard. [7]

Tra le malattie concomitanti che possono rappresentare un fattore di rischio causale dell'ictus ischemico ritroviamo la *Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS).* L'OSAS è una forma curabile di disordine della respirazione in cui le vie aeree superiori si chiudono ripetutamente durante il sonno. La sindrome rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare ed è correlata a sostanziale morbilità e mortalità cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato una prevalenza della sindrome nei pazienti con ictus superiore al 60%, rispetto al 4% nella popolazione adulta di mezza età. Tuttavia ancora non è chiaro se la relazione tra la sindrome e l'ictus sia indipendente da fattori di rischio confondenti, come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito e fumo. Diversi studi trasversali hanno dimostrato un aumento del rischio di ictus in pazienti con OSAS che è simile in impatto all'effetto di altri fattori di rischio cardiovascolari. Uno studio su pazienti con ictus acuto ha dimostrato che l'apnea ostruttiva persisteva nonostante il recupero neurologico, suggerendo che l'insorgenza dell'OSAS possa aver preceduto lo sviluppo dell'ictus stesso. E' stato dunque ipotizzato che i pazienti con tale sindrome abbiano un aumentato rischio di ictus o morte per qualsiasi causa che è indipendente da altri fattori di rischio cerebrovascolare. [10]

1.1.4 Fisiopatologia

Nella pratica clinica è utilizzata la classificazione TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) per differenziare i più frequenti meccanismi causali dell'ictus ischemico. Tale classificazione prevede cinque raggruppamenti:

1. ictus su base aterotrombotica (patologia dei grandi vasi);
2. ictus su base cardioembolica (patologia cardiaca);
3. ictus di tipo lacunare (patologia dei piccoli vasi);
4. ictus legato ad altre cause: immunitarie, ematologiche, infiammatorie, emodinamiche (dissecazioni carotidee, scompenso cardiaco, occlusione carotidea,…);
5. ictus da causa non determinata. [3]

Le diagnosi si basano sulle caratteristiche cliniche e sui dati raccolti da test come imaging cerebrale (TC/RMN), imaging cardiaco (ecocardiografia, ecc.), Eco-Doppler delle arterie extracraniche, arteriografia e valutazioni di laboratorio per uno stato protrombotico.

Una parte importante della classificazione è la capacità del medico di classificare una specifica diagnosi di sottotipo come probabile o possibile, in base al grado di certezza. Una diagnosi "probabile" viene fatta se i risultati clinici, i dati di neuroimaging e i risultati di studi diagnostici sono coerenti con un sottotipo e le altre eziologie sono state escluse. Una diagnosi "possibile" viene fatta quando risultati clinici e dati di neuroimaging suggeriscono uno specifico sottotipo, ma altri studi non sono stati fatti.

1.1.4.1 Aterosclerosi delle grandi arterie

Questi pazienti avranno risultati clinici e di imaging cerebrale compatibili con significativa stenosi (> 50%) o occlusione di una grande arteria cerebrale o di un ramo dell'arteria corticale, presumibilmente a causa dell'aterosclerosi. I risultati clinici includono una compromissione corticale (afasia, neglect, coinvolgimento motorio ristretto, ecc.) o disfunzione cerebrale/cerebellare. Una storia di claudicatio intermittente, di attacchi ischemici transitori (TIA) nello stesso territorio vascolare o di impulsi ridotti, aiuta a sostenere la diagnosi clinica. Lesioni corticali, cerebellari e del tronco cerebrale o infarto emisferico subcorticale maggiori di 1,5 cm di diametro su TC o RM sono considerati essere di origine aterosclerotica. Sono necessarie prove di supporto mediante Eco-Doppler o arteriografia di una stenosi superiore al 50% di un'appropriata arteria intracranica o extracranica. Gli studi diagnostici dovrebbero escludere potenziali fonti di cardioembolismo.

La diagnosi di ictus secondario all'aterosclerosi dei grandi vasi non può essere effettuata se il doppler o gli studi arteriografici sono normali o mostrano solo un minimo cambiamento.

1.1.4.2 Cardioembolismo

Questa categoria include pazienti con occlusione arteriosa presumibilmente dovuta ad un embolo a partenza dal cuore. Le fonti cardiache sono divise in gruppi ad alto e a medio rischio, in base all'evidenza della loro propensione all'embolismo (Tabella 2). Almeno una fonte cardiaca per un embolo deve essere identificata per una possibile o probabile diagnosi di ictus cardioembolico. I risultati clinici e dell'imaging cerebrale sono simili a quelli descritti per l'aterosclerosi dei vasi di grandi dimensioni. La presenza di un TIA o di un ictus precedente in più di un territorio vascolare o dell'embolia sistemica supporta una diagnosi clinica di ictus cardiogeno. Un ictus in un paziente con una fonte cardiaca di embolia a rischio medio e nessun'altra causa di ictus è classificata come possibile ictus cardioembolico.

1.1.4.3 Occlusione dei piccoli vasi (lacunare)

Il paziente dovrebbe avere una delle tradizionali sindromi cliniche lacunari e non dovrebbero avere evidenza di disfunzione corticale. [11]
Le principali sindromi lacunari sono:

- *Emiparesi motoria pura*: deficit motorio esteso ad almeno due segmenti corporei su tre (faccia, arto superiore, arto inferiore). E' determinata da una lesione nella capsula interna o nel piede del ponte, meno frequentemente nella corona radiata o nel peduncolo cerebrale. Non sono presenti disturbi sensitivi (anche se sono ammessi transitori disturbi sensitivi). La coscienza è conservata, il deficit ha scarsa evolutività nella fase acuta, può associarsi a disartria, mentre non sono mai presenti disturbi fasici.
- *Ictus sensitivo puro*: disturbi soggettivi ed obbiettivi delle sensibilità ad un emisoma o a parte di esso, con distribuzione ed intensità varia, in genere dovuti a lesione del talamo. Può coesistere una atassia segmentale sensitiva accentuata dalla chiusura degli occhi.
- *Ictus sensitivo-motorio*: associazione di una emiparesi motoria pura con un ictus sensitivo puro donde un deficit motorio e sensitivo ad emilato corporeo o a parte di

esso. E' determinato da una lesione nel talamo o nel nucleo lenticolare, nella capsula interna, meno frequentemente nella corona radiata.

- *Emiparesi atassica*: lieve paresi motoria, più evidente all'arto inferiore, associata ad un'atassia segmentale soprattutto dell'arto superiore (dismetria alla prova indice-naso) in assenza di disturbi sensitivi (da non confondersi quindi con il disturbo atassico da interessamento delle sensibilità profonde). E' causata da una lesione a livello del braccio posteriore della capsula interna, o della porzione ventrale del tegmento pontino o del talamo, che interrompe il circuito cortico-ponto-cerebello-talamo-corticale.
- La *disartria-mano goffa*: è caratterizzata da un lieve impaccio motorio nei movimenti fini della mano accompagnato da disartria. [1]

Una storia di diabete mellito o di ipertensione supporta la diagnosi clinica. Il paziente dovrebbe anche avere un esame TC/RM che mostra una lesione emisferica subcorticale con un diametro inferiore a 1,5 cm. Potenziali fonti emboliche cardiache dovrebbero essere assenti e una valutazione dei grandi vasi arteriosi extracranici non deve mostrare una stenosi maggiore del 50% in un'arteria ipsilaterale.

1.1.4.4 Ictus acuto di altra eziologia determinata

Questa categoria include pazienti con rare cause di ictus, come ad esempio vasculopatie non aterosclerotiche, stati di ipercoagulabilità o disturbi ematologici. I pazienti in questo gruppo dovrebbero avere risultati clinici e TC/RM di un ictus ischemico acuto, indipendentemente dalle dimensioni o dalla posizione. Studi diagnostici, come esami del sangue o arteriografia, dovrebbero rivelare una di queste insolite cause di ictus. Fonti cardiache di embolia e aterosclerosi delle grandi arterie dovrebbero essere escluse da altri studi.

1.1.4.5 Ictus di eziologia indeterminata

In diversi casi, la causa di un ictus non può essere determinata. Alcuni pazienti non avranno eziologia determinata nonostante una valutazione approfondita. In altri, nessuna causa è stata trovata ma la valutazione è stata incompleta. Questa categoria include anche pazienti con due o più potenziali cause di ictus tali che non sia possibile determinare quale sia stata la vera e propria genesi. Ad esempio, un paziente con fonte di embolia cardiaca a medio rischio che ha anche un'altra possibile causa di ictus identificata, sarebbe classificato come con un

ictus di eziologia indeterminata. Altri esempi potrebbero essere un paziente con fibrillazione atriale e stenosi ipsilaterale del 50% o un paziente con una sindrome lacunare tradizionale e una stenosi carotidea ipsilaterale del 50%. [11]

High-risk sources
Mechanical prosthetic valve
Mitral stenosis with atrial fibrillation
Atrial fibrillation (other than lone atrial fibrillation)
Left atrial/atrial appendage thrombus
Sick sinus syndrome
Recent myocardial infarction (<4 weeks)
Left ventricular thrombus
Dilated cardiomyopathy
Akinetic left ventricular segment
Atrial myxoma
Infective endocarditis
Medium-risk sources
Mitral valve prolapse
Mitral annulus calcification
Mitral stenosis without atrial fibrillation
Left atrial turbulence (smoke)
Atrial septal aneurysm
Patent foramen ovale
Atrial flutter
Lone atrial fibrillation
Bioprosthetic cardiac valve
Nonbacterial thrombotic endocarditis
Congestive heart failure
Hypokinetic left ventricular segment
Myocardial infarction (>4 weeks, <6 months)

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Tabella 2 [11]

Features	Subtype			
	Large-artery atherosclerosis	Cardioembolism	Small-artery occlusion (lacune)	Other cause
Clinical				
Cortical or cerebellar dysfunction	+	+	−	+/−
Lacunar syndrome	−	−	+	+/−
Imaging				
Cortical, cerebellar, brain stem, or subcortical infarct >1.5 cm	+	+	−	+/−
Subcortical or brain stem infarct <1.5 cm	−	−	+/−	+/−
Tests				
Stenosis of extracranial internal carotid artery	+	−	−	−
Cardiac source of emboli	−	+	−	−
Other abnormality on tests	−	−	−	+

TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Tabella 3 [11]

1.1.5 Penombra ischemica

Il concetto di "penombra" durante l'ischemia cerebrale focale è stato introdotto da Astrup nel 1981 e si riferisce alle regioni del tessuto cerebrale, solitamente in posizione periferica, in cui il flusso sanguigno è sufficientemente ridotto da causare ipossia, abbastanza grave da arrestare le funzioni fisiologiche, ma non così completa da causare un fallimento irreversibile del metabolismo energetico e della necrosi cellulare. La tolleranza tissutale al danno ischemico dipende dal flusso residuo e dalla durata dell'alterazione del flusso, la penombra ischemica è un processo dinamico. Esiste, per un breve periodo di tempo, anche al centro dell'ischemia, da dove la necrosi irreversibile si propaga al tessuto vicino nel tempo. Questo rende la finestra temporale dell'opportunità terapeutica variabile e mal definita; è molto breve per il centro dell'ischemia e può estendersi a diverse ore nel tessuto circostante moderatamente ischemico.

La riperfusione di questa regione ischemica del cervello è la base per le terapie attualmente a nostra disposizione più efficaci per l'ictus ischemico acuto, la fibrinolisi sistemica e la trombectomia meccanica. Per quanto riguarda la fibrinolisi, attualmente l'rtPA è l'unico farmaco approvato per l'ictus acuto e mostra benefici significativi se somministrato per via endovenosa a meno di 4,5 ore dall'ictus. Tuttavia, il suo uso è limitato poiché un'ampia

percentuale di pazienti viene ricoverata più di 4,5 ore dopo l'insorgenza dei sintomi. Oltre ad una serie di controindicazioni, le incertezze relative ai criteri di selezione per i pazienti che potrebbero trarre beneficio dalla trombolisi contribuiscono al basso tasso di pazienti con ictus trattati con rtPA. La discriminazione tra il centro dell'infarto e il tessuto circostante, potenzialmente salvabile, è utile per una migliore identificazione dei pazienti idonei al trattamento. Ciò può essere ottenuto mediante tomografia a emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT), tomografia computerizzata perfusionale (Tcp) e risonanza magnetica di perfusione (PW) e di diffusione (DW). L'identificazione della penombra potrebbe consentire l'uso selettivo di rtPA in quei pazienti con una grande penombra e un piccolo nucleo di infarto anche oltre la finestra temporale di 4,5 ore, dove è stato dimostrato che la penombra può persistere per più di 12 ore. [12]

Più nel dettaglio, da un punto di vista microscopico, è stata studiata la fisiopatologia della penombra ischemica. L'unità neuronale è composta da neuroni, astrociti e cellule endoteliali specializzate e periciti che formano la barriera emato-encefalica (BEE). È risaputo che il cervello metabolizza principalmente il glucosio ed è scontato che i neuroni facciano parte degli utilizzatori di glucosio. Nel 1999 Magistretti et al. hanno riferito che i neuroni metabolizzano principalmente il lattato e sono ampiamente privi delle vie glicolitiche. Nel 2004 un'altra pubblicazione di Pellerin e Magistretti ha studiato ulteriormente l'argomento e ha dimostrato la spiegazione teorica. Il motivo è che i neuroni sono i "cavalli da corsa" del nostro cervello e necessitano di elevate quantità di energia per fare il loro lavoro. Il rilascio esocitico di neurotrasmettitori e il loro recupero sono processi che consumano molta energia. Mentre gli astrociti dipendono dalla glicolisi per creare piruvato e metabolizzare il piruvato tramite acetil-CoA nel ciclo tricarbonico mitocondriale, i neuroni usano il lattato (il lattato contiene solo un atomo di carbonio in più). Nella glicolisi, la fosfofruttochinasi-1, l'enzima che crea fruttosio-1,6-difosfato, è il fattore limitante. Questo enzima è il collo di bottiglia nella glicolisi. Se i neuroni dipendessero dalla glicolisi per creare ATP, non potrebbero funzionare come trasmettitori ad alta velocità. La natura ha trovato la soluzione fornendo ai neuroni il lattato, che consente loro di nutrire i mitocondri situati vicino alle spine neuronali. Anche altre cellule gliali, come le cellule microgliali, reagiscono prontamente in caso di lesioni nel tessuto neuronale. Dopo l'occlusione di un singolo capillare, le cellule microgliali occupano l'area in un tempo di soli sette minuti.

Dal punto di vista dell'efficienza, questa divisione del metabolismo è molto efficace in condizioni fisiologiche, ma crea un "tallone d'Achille" in caso di disturbi e infiammazioni.

Qualsiasi ostruzione nell'apporto di ossigeno porta all'esaurimento dell'ATP e, entro 8 minuti, alla necrosi. La necrosi è indotta nei neuroni da un deficit di ATP prossimo allo zero, con conseguente morte cellulare istantanea. Questo è il motivo per cui troviamo almeno una cicatrice nella posizione del primo impatto dell'ictus ischemico nella maggior parte dei casi. La morte neuronale invia un'ondata di potassio nelle zone circostanti, depolarizzando le cellule e creando la penombra ischemica. Nella zona della penombra le cellule possono sopravvivere fino a che la BEE è ancora intatta e fino a che gli astrociti e le cellule gliali hanno ancora i mezzi per creare ATP, grazie alla catena di trasporto degli elettroni che è ancora funzionante. La resistenza relativa all'ischemia si basa sulla riserva di glicogeno e sull'uso dello stesso. In questa zona le cellule subiranno l'apoptosi, ciò significa che il complesso IV della catena mitocondriale funziona ancora, fornendo ai mitocondri quantità minime di ATP che consentono alle cellule di subire una distruzione controllata. I mitocondri mantengono ancora un potenziale di membrana come parte della loro limitata capacità di sopravvivenza. Dalle 24 alle 48 ore la penombra passa gli stadi dell'apoptosi e entro questo tempo fornendo ATP possiamo rivitalizzare l'area. Ricapitolando, il contenuto di ATP nell'area MCA (arteria cerebrale media), qualora l'occlusione fosse a questo livello, è vicino allo zero dopo l'occlusione e non raggiunge mai il livello precedente dopo riperfusione. Il contenuto nella zona della penombra ischemica non è uguale a zero, poiché gli astrociti producono ancora ATP grazie alla loro catena di trasporto degli elettroni. Invece, nell'area dell'arteria cerebrale media, anche gli astrociti svilupperanno l'apoptosi e i neuroni sono deceduti. [13]

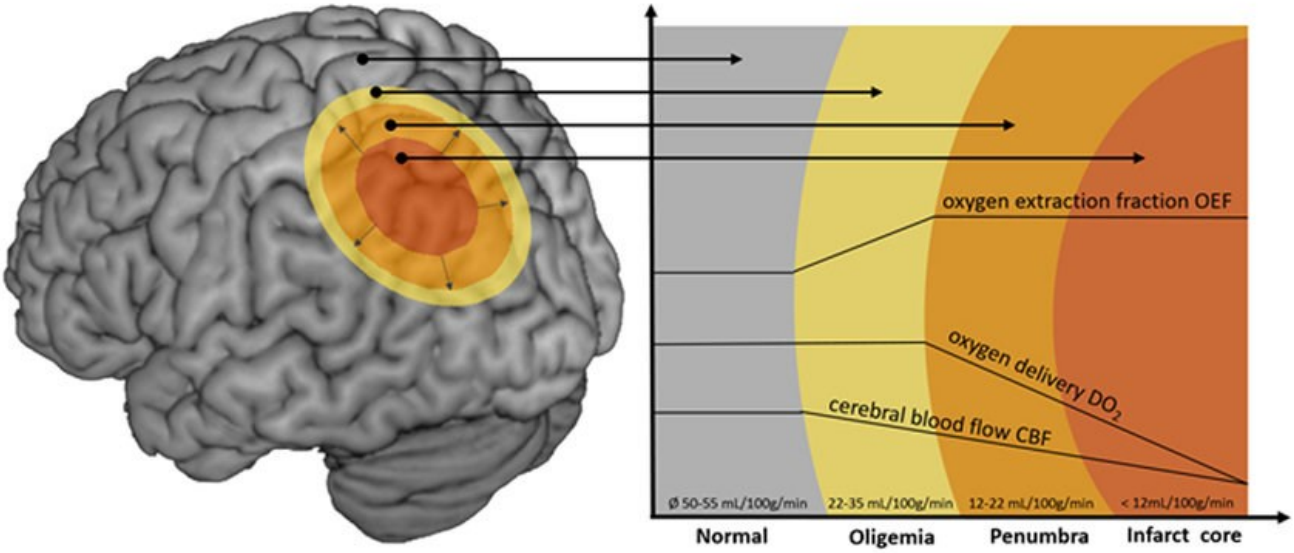


Figura 2 Illustrazione del concetto di penombra. Centro dell'infarto (rosso): tessuto infartato. Penombra (arancione): tessuto salvabile a rischio di infarto se persiste l'occlusione del vaso. Oligoemia (giallo): tessuto ipoperfuso senza rischio di infarto. Il flusso cerebrale diminuisce verso il centro dell'infarto. La riduzione del flusso cerebrale può essere compensata da un incremento dell'estrazione di ossigeno e dalla vasodilatazione dei vasi collaterali, sufficiente nella zona di oligoemia ma non in quella della penombra. (figura: Stroke Centre Bern). [14]

1.1.6 Clinica

L'ictus ischemico è definito come un evento caratterizzato da improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit delle funzioni cerebrali nel territorio di irrorazione di un'arteria cerebrale, di durata superiore alle 24 ore o ad esito infausto, non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale.

Si può presentare con sintomi molto differenti fra loro per tipologia e gravità, a seconda dei vasi interessati e di conseguenza delle regioni cerebrali colpite da ischemia.

- *Arteria cerebrale media*: si tratta del vaso che irrora il territorio cerebrale più ampio e, di conseguenza, una sua occlusione determina un infarto molto esteso, che coinvolge quasi tutto l'emisfero cerebrale corrispondente. I sintomi tipici sono emiplegia controlaterale con deviazione coniugata dello sguardo verso il sito della lesione, emianestesia controlaterale, emianopsia laterale omonima. A seconda che la lesione si manifesti a carico della cerebrale media di destra o di sinistra, si hanno sintomi corticali differenti: se l'emisfero interessato è il dominante, usualmente il sinistro, si riscontra un disturbo del linguaggio (afasia), mentre quando è interessato

l'emisfero non dominante si manifesta un deficit dell'orientamento spaziale dell'attenzione, generalmente negligenza per l'emispazio controlaterale (neglect).

- *Arteria cerebrale anteriore*: a seconda dell'estensione del danno ischemico, si possono manifestare debolezza a carico dell'estremità più distale dell'arto superiore controlaterale, abulia, deficit di alcune prestazioni mnesiche e del linguaggio (se interessato l'emisfero dominante), deviazione del capo e degli occhi verso la lesione, perdita della sensibilità discriminativa e propriocettiva, alterazione del controllo sfinterico.
- *Arteria cerebrale posteriore*: il sintomo più frequente è il deficit campimetrico, che si può manifestare come un'emianopsia controlaterale omonima o, se c'è risparmio di alcune zone, come una quadrantopsia. Possono coesistere anche allucinazioni visive, agnosia visiva, per i colori o per i volti noti (prosopoagnosia), deficit mnesici, delirio, parestesie e sindromi dolorose.
- *Arterie vertebrali e basilare*: le manifestazioni cliniche secondarie ad ischemia nei rami che irrorano le strutture della fossa cranica posteriore sono rappresentate da paralisi dei nervi cranici associate a deficit motorio o sensitivo controlaterale (sindrome alterna), vertigini, atassia, dismetria, nausea, vomito, nistagmo, paralisi di sguardo, sindrome di Horner, disartria, alterazioni della coscienza e confusione. Le sindromi alterne a genesi vascolare e le condizioni di occlusione vascolare dell'arteria basilare a livello del suo apice o della sua origine sono riportate nella Tabella 4.
- *Arterie perforanti*: l'ischemia nei distretti sottocorticali (capsula interna, ecc.) irrorati da piccoli vasi determina sintomi motori (emiparesi) e sensitivi (emi-ipoestesia, dolore talamico, ecc). [3]

Sindrome	**Localizzazione anatomica**	**Sintomatologia**
Sindromi alterne		
Sindrome di Weber	Mesencefalo	Emiplegia controlaterale con paresi degli oculomotori omolaterale
Sindrome di Foville	Ponte	Paralisi dello sguardo coniugato associata a paralisi omolaterale dei muscoli mimici

Sindrome di Millard-Gubler	Ponte	Paralisi omolaterale del VI e VII n.c., emiplegia brachio-crurale contro laterale e deviazione dello sguardo verso gli arti plegici
Sindrome di Wallenberg	Bulbo	Vertigini, vomito, sindrome cerebellare, disfonia, disfagia e disartria, ipoestesia e sindrome di Horner omolaterali, emianestesia termodolorifica agli arti controlaterali
Sindromi a carico dell'arteria basilare		
Sindrome dell'apice della basilare	Apice dell'arteria basilare	Sonnolenza, deficit di memoria, agitazione fino al delirio e sintomi oculari come paralisi di sguardo verticale mono- o bilaterale, deficit di convergenza ed abduzione, nistagmo
Sindrome locked-in	Tratto pontino dell'arteria basilare	Quadriplegia, afonia e deficit dei movimenti orizzontali di sguardo (il paziente può solamente muovere gli occhi verticalmente o ammiccare, pur essendo perfettamente vigile)
	Tratto prossimale dell'arteria basilare	Progressione a partire dall'emiparesi per arrivare alla quadriplegia, associata quindi alla sindrome locked-in, ed infine a confusione mentale, torpore, coma ed exitus

Tabella 4 Sindromi alterne a genesi vascolare e condizioni di occlusione dell'arteria basilare [3]

Una classificazione che sembra prestarsi abbastanza allo scopo di un inquadramento rapido e sufficientemente preciso del malato con ictus ischemico è quella proposta da Bamford et al. (1991) basata sui criteri adottati nello Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) e riportata in dettaglio nella Tabella 5.

Sindrome completa del circolo anteriore (Total Anterior Circulation Syndrome o TACS o TACI). Tutti i seguenti segni:

- Emiplegia controlaterale alla lesione
- Emianopsia controlaterale alla lesione
- Disturbo di una funzione corticale superiore (per esempio afasia o agnosia visuospaziale o altri disturbi delle funzioni simboliche)

Sindrome parziale del circolo anteriore (Partial Anterior Circulation Syndrome: PACS o PACI). Uno dei seguenti segni o combinazioni di segni, riferibili allo stesso emisfero:

- Deficit sensitivo/motorio + emianopsia
- Deficit sensitivo/motorio + compromissione di una funzione corticale superiore
- Compromissione di una funzione corticale superiore + emianopsia
- Deficit motorio/sensitivo puro meno esteso che in una sindrome lacunare (per esempio monoparesi)
- Deficit di una funzione corticale superiore isolata

Sindrome del circolo posteriore (Posterior Circulation Syndrome: POCS o POCI). Uno dei seguenti segni:

- Paralisi di almeno un nervo cranico omolaterale con deficit motorio e/o sensitivo controlaterale
- Deficit motorio e/o sensitivo bilaterale
- Paralisi coniugata dello sguardo (orizzontale o verticale)
- Disfunzione cerebellare senza deficit di vie lunghe omolaterale (come visto nell'emiparesi atassica)
- Emianopsia laterale omonima isolata o cecità corticale

I casi con disturbi di funzione corticale ed uno dei punti sopra considerati devono essere considerati POCS.

Sindromi lacunari (Lacunar Syndromes: LACS o LACI): Ictus (o, talora, TIA) senza afasia, disturbi visuospaziali e senza compromissione definita del tronco encefalico e della vigilanza.

Principali forme:
• Ictus motorio puro: deficit motorio puro che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore • Ictus sensitivo puro: deficit sensitivo, anche solo soggettivo, che deve coinvolgere almeno metà faccia e l'arto superiore o l'arto superiore e quello inferiore • Ictus sensitivo-motorio: ictus sensitivo + ictus motorio • Emiparesi atassica: include la sindrome della mano goffa-disartria e la sindrome emiparesi brachio-crurale con atassia omolaterale

Tabella 5 Classificazione degli infarti cerebrali adottata nello OCSP, Bamford et al., 1991 [1]

1.1.7 Diagnosi

L'iter diagnostico nelle malattie cerebrovascolari acute richiede l'identificazione delle cause responsabili dell'evento specifico, sia in relazione alla modalità di comparsa che alla localizzazione. In molti casi il rilievo di una singola condizione di rischio non giustifica un evento cerebrovascolare acuto se non è adeguato per entità, modalità temporali di espressione e localizzazione del danno vascolare. Ad esempio, la presenza del forame ovale patente, presente con differente severità nel 30% della popolazione generale, costituisce un tramite per il passaggio di materiale dal circolo afferente al cuore destro alla parte sinistra, ma assume reale valenza patogenetica solo in presenza di sorgenti tromboemboliche.

La procedura diagnostica nel primo approccio ad un paziente per il quale si sospetta un evento cerebrovascolare è basata sugli elementi fondamentali dell'indagine clinica in neurologia, sinteticamente espressi come segue:

- Anamnesi accurata per definire se i sintomi sono attribuibili ad un ictus e per valutare la loro evoluzione. Definizione delle condizioni in grado di causare o favorire la malattia cerebrovascolare acuta;
- Esame neurologico per verificare i segni di interessamento del sistema nervoso e la gravità della sindrome cerebrovascolare acuta;
- Indagini ematochimiche per valutare le condizioni metaboliche, ematologiche, coagulative e gli indicatori di flogosi;
- Neuroimmagini (TC e RMN) per documentare la natura, la sede, l'estensione del danno encefalico e la sua evoluzione. [3]

La tomografia assiale computerizzata (TAC) mostra nella maggior parte dei casi l'infarto, ne precisa la sede, l'estensione e la ripercussione sulle strutture vicine:

- Nella primissima fase (prime ore) l'esame, che deve essere fatto senza iniezione di mezzo di contrasto, può essere normale: la sua esecuzione permette di escludere la presenza di una emorragia, la quale determina un quadro di iperdensità spontanea. Si possono anche osservare segni precoci di ischemia: spianamento dei solchi, scomparsa del confine cortico-sottocorticale, perdita della visibilità del nucleo lenticolare. In seguito l'infarto diventa visibile sotto forma di una ipodensità. La trasformazione emorragica dell'infarto può manifestarsi con aspetto disomogeneo caratterizzato dall'alternarsi di zone ipodense e zone iperdense. L'entità dell'edema può essere stimata dall'effetto massa più o meno pronunciato sul sistema ventricolare;
- Nel corso dell'evoluzione, più spesso fra la seconda e la terza settimana, l'iniezione del mezzo di contrasto "mette in risalto" la lesione che diventa iperdensa, individuando un'alternativa della barriera ematoencefalica.

Alla RMN l'infarto dà origine ad un segnale iperintenso in T2, che è visibile dapprima a livello dei giri corticali che appaiono rigonfi con cancellazione dei solchi e poi si estende alla sostanza bianca. Un aumento dell'intensità di segnale in T1, osservata circa nel 20% dei casi, indica la presenza di una componente emorragica.

- La *RMN di diffusione* (DWI: *diffusion weighted MRI*) è sensibile ai movimenti aleatori delle molecole d'acqua. Quando si instaura un evento ischemico, l'edema citotossico si traduce in una diminuzione della diffusione delle molecole d'acqua con un aumento di intensità del segnale e una diminuzione del coefficiente apparente di diffusione. Queste anomalie compaiono precocemente, prima delle modificazioni della RMN standard. Sono indicatori di un'ischemia severa che evolverà verso l'infarto;
- La *RMN di perfusione* (*PI: perfusion imaging*) permette di valutare il flusso sanguigno a livello capillare. Un deficit di perfusione può evolvere o meno verso l'instaurarsi di un infarto. Un deficit di PI più esteso dell'immagine in DWI sembra tradurre una zona di "penombra ischemica" la cui evoluzione è suscettibile di influenza da parte della terapia, soprattutto trombolitica. [15]

- Accertamenti cardiovascolari per indagare su eventuali alterazioni del ritmo (ECG), delle strutture cardiache o della funzionalità della pompa cardiaca (EcoCG

transtoracico o transesofageo) e sull'ostruzione dei vasi afferenti al cervello (es. ecoDoppler);

- Esplorazione del circolo cerebrale attraverso indagini incruente quali il Doppler transcranico, l'angiografia mediante tomografia computerizzata (angio-TC) o risonanza magnetica (RM). In casi selezionati, soprattutto di natura emorragica, o quando è ipotizzabile un trattamento endovascolare dell'occlusione arteriosa, può essere necessaria un'angiografia cerebrale con cateterismo selettivo.

La discriminazione del quadro clinico effettuata dalle centrali di Pronto Soccorso (118) è basata sull'identificazione di alcuni sintomi qualificanti dell'ictus, che può essere realizzata anche alla ricezione della chiamata. Al momento dell'arrivo del paziente al Pronto Soccorso deve essere immediatamente realizzata una valutazione della gravità del quadro clinico attraverso una scala specifica, definita NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), basata sulla valutazione del livello di coscienza, della motilità degli arti e dello sguardo, del campo visivo, della compromissione della muscolatura mimica della faccia, della sensibilità, del linguaggio e della loquela e dell'orientamento spaziale dell'attenzione. [3]

1.1.8 Trattamento

Il trattamento degli accidenti ischemici cerebrali deve comportare un certo grado di flessibilità tenendo conto delle numerose possibili cause. E' comunque possibile mantenere presente uno schema di trattamento applicabile alla maggior parte dei casi, in cui la causa è una patologia ostruttiva delle arterie o una cardiopatia emboligena.

1.1.8.1 Trattamento della fase acuta

L'obiettivo della fase acuta consiste nel limitare al massimo l'evoluzione verso la necrosi della zona di penombra ischemica e nel prevenire le recidive precoci. E' stato dimostrato che i risultati, in termini di mortalità e di handicap, sono migliori nei pazienti che sono stati presi in carico da una unità di terapia intensiva neurovascolare (*stroke unit*).

1.1.8.1.1 Misure generali

Queste hanno come obiettivo la correzione di tutti i fattori potenzialmente aggravanti le conseguenze dell'ischemia cerebrale:

- l'ipossia;

- l'ipertensione arteriosa: mantenere un livello moderato di ipertensione arteriosa (non oltre 160/180; 90/100). Al di sopra di questi valori un trattamento prudente dell'ipertensione arteriosa è giustificato, evitando in ogni caso quei farmaci e quelle modalità di somministrazione che potrebbero indurre un'ipotensione il cui effetto potrebbe essere pregiudizievole (per esempio un calcio-antagonista somministrato per via sublinguale);
- l'iperglicemia.

1.1.8.1.2 Misure specifiche

- Farmaci antiaggreganti piastrinici

  L'acido acetilsalicilico è il solo antipiastrinico ad essere stato valutato in fase acuta. La sua somministrazione il più precocemente possibile alla dose di 300 mg/die riduce in modo statisticamente significativo il rischio di decesso e di recidiva precoce.
- Terapia anticoagulante

  L'utilizzo sistematico di eparina a dosi terapeutiche nella fase acuta degli infarti cerebrali è stato abbandonato in quanto gli studi recenti non hanno dimostrato un beneficio con questo trattamento. Le indicazioni tuttora valide sono gli accidenti ischemici cerebrali di origine cardiogena con elevato rischio di recidiva embolica (protesi valvolari meccaniche, infarto miocardico con trombo murale, trombosi dell'atrio sinistro) e le dissecazioni delle arterie extracraniche. In caso di fibrillazione atriale isolata, l'inizio della terapia anticoagulante può essere procrastinato di alcuni giorni se l'estensione dell'infarto può far temere una trasformazione emorragica. [15]
- Terapia trombolitica

  Ancor oggi l'unica terapia medica specifica per la fase acuta dell'ictus ischemico è la fibrinolisi con rt-PA. Purtroppo questo trattamento è riservato a pazienti con inizio dei sintomi da meno di 4,5 ore per la somministrazione endovenosa e da meno di 6 ore per quella intra-arteriosa.

  L'alteplasi (rtPA) è la forma ricombinante dell'attivatore tissutale del plasminogeno. Rispetto alla streptochinasi ha bassa affinità sul plasminogeno libero plasmatico ed ha alta affinità per quello legato alla fibrina in un trombo, per cui non causa trombolisi generalizzata. Ha un'emivita di 5 minuti per via endovenosa.

  Dal punto di vista strutturale, il rt-PA è una proteasi (formata da 527 aminoacidi) capace di trasformare il plasminogeno in plasmina. La plasmina neoformata digerisce poi la fibrina e così il trombo si frammenta e viene eliminato.

L’rtPA viene attivato dalla fibrina che la scinde in due porzioni: una catena pesante N-terminale responsabile del legame alle fibre ed una catena leggera C-terminale responsabile dell’attività catalitica.

La dose di rt-PA consigliata per l’uso clinico è 0,9 mg/kg. Il 10% della dose viene somministrato in bolo ed il resto in infusione nei successivi 60 minuti. Nonostante i discreti risultati ottenibili con la fibrinolisi sistemica, il trattamento non è esente da rischi ed è limitato dalla necessità di aver compiuto l’iter diagnostico comprendente almeno una TAC cranica per escludere un eventuale ictus emorragico. Solo pochi pazienti, anche negli ambienti meglio organizzati, sono quindi eleggibili per questo trattamento.

L’effetto collaterale comune ai farmaci fibrinolitici è rappresentato dall’emorragia; pertanto, la terapia trombolitica, è controindicata in soggetti con anamnesi di ipertensione, in pazienti che hanno avuto un precedente ictus cerebrale o emorragia addominale e va evitata nei soggetti che hanno subito un intervento chirurgico nei 10-15 giorni precedenti. [16]

In alcune condizioni, presso centri specializzati, può essere praticata la trombolisi intra-arteriosa nei soggetti che hanno controindicazioni alla fibrinolisi sistemica (es. un recente intervento chirurgico) oppure hanno superato l’intervallo di tempo per praticare il trattamento, soprattutto in caso di trombosi della basilare. Tale approccio può contare sia su agenti fibrinolitici che sulla trombectomia meccanica. [3]

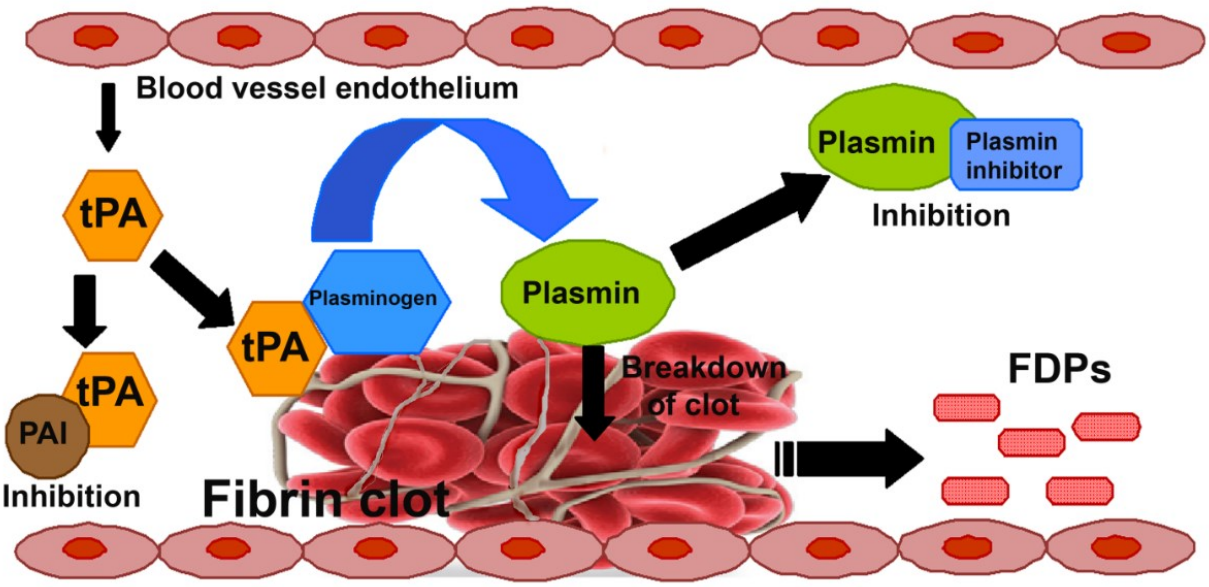


Figura 3 Interazione tra gli enzimi nel processo di fibrinolisi. Le abbreviazioni utilizzate sono FDPs per prodotti di degradazione della fibrina; PAI per inibitore dell'attivatore del plasminogeno; tPA per attivatore tissutale del plasminogeno. [17]

Più nel dettaglio l'approccio all'ictus cerebrale, nelle sue diverse fasi, viene trattato dalle linee guida ISO-SPREAD (*Italian Stroke Organization-Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion*):

A. Fase preospedaliera e ricovero

In attesa dei mezzi di soccorso non è raccomandato alcun intervento terapeutico domiciliare, se non -nei casi che lo richiedano- per favorire la pervietà delle vie aeree e la normale respirazione.

Non è raccomandato praticare i seguenti interventi terapeutici:

a. La somministrazione di ipotensivi, specie ad azione rapida;
b. La somministrazione di soluzioni glucosate, a meno che vi sia ipoglicemia.

Inoltre, il gruppo ISO-SPREAD, suggerisce di evitare:

c. La somministrazione di sedativi, se non strettamente necessario;
d. L'infusione di eccessive quantità di liquidi.

Per il trasporto mediante il 118 in Ospedale dotato di Unità Neurovascolare (Stroke Unit), si suggerisce l'attivazione del Codice Ictus in presenza delle condizioni temporali e cliniche favorevoli all'esecuzione delle procedure di rivascolarizzazione.

Il Codice Ictus è definito da:

- Esordio dei sintomi da non oltre 4 ore;
- Età superiore ai 18 anni;
- Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale positiva (CPSS).

E' raccomandato che il personale dei mezzi di soccorso riceva uno specifico addestramento, con aggiornamenti continui, sul riconoscimento precoce dei segni dell'ictus e sulla gestione del paziente durante il trasporto.

E' raccomandato che il personale dei mezzi di soccorso rilevi eventuali traumi, escluda condizioni a rischio per la sopravvivenza del paziente ed esegua un primo inquadramento diagnostico, effettuando le seguenti valutazioni:

- ABC (airway, breathing, circulation);
- Parametri vitali (respiro, polso arterioso, PA, saturazione O2);
- Glasgow Coma Scale (GCS);
- Cincinnati Pre-hospital Stroke Scale (CPSS).

Il gruppo ISO-SPREAD suggerisce che il personale dei mezzi di soccorso preavvisi il Pronto Soccorso o direttamente il medico della Stroke Unit dell'imminente arrivo di un paziente con sospetto ictus.

E' auspicabile che in un ospedale dotato di Unità Neurovascolare di I livello gli esami di laboratorio e lo studio radiologico con TC e/o RM siano effettuati entro il tempo massimo di 60 minuti dal ricovero.

E' inoltre auspicabile che siano disponibili gli interventi terapeutici con trombolitici per via generale o locoregionale entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, e sia possibile la consulenza, anche per via telematica, di una équipe neurochirurgica reperibile.

Il trasferimento da Ospedale con Stroke Unit di I livello ad Ospedale con Stroke Unit di II livello deve essere attivato qualora si intenda sottoporre il paziente con ictus acuto al trattamento endovascolare. In questo senso devono essere ottemperati alcuni criteri:

- L'inizio del trattamento endoarterioso (puntura dell'arteria femorale) nella sala angiografica della struttura di II livello dovrebbe avvenire entro e non oltre il tempo massimo di 30 minuti dal termine della trombolisi e.v.
- La procedura di trasferimento deve essere effettuata solo se sono assicurati tempi che consentano l'inizio della procedura endovascolare entro i limiti della finestra terapeutica (in caso contrario la stessa deve essere annullata).
- Il trasporto deve essere effettuato con ambulanza medicalizzata.

- La contemporanea somministrazione di trombolitico e.v. non controindica il trasporto.
- Una volta stabilizzato il paziente può essere rinviato alla Stroke Unit di I livello di provenienza.

B. Fase di ospedalizzazione

Il trattamento con rtPA e.v. (0,9 mg/kg, dose massima 90 mg, il 10% della dose in bolo, il rimanente in infusione di 60 minuti) è raccomandato entro 4,5 ore dall'esordio di un ictus ischemico senza limiti superiori di età e di gravità. E' comunque indicato che il trattamento sia effettuato il più precocemente possibile.

Inoltre è raccomandato:

a. Nei pazienti con deficit lieve o in rapido miglioramento ma ancora rilevabile al momento di iniziare il trattamento.
b. Nei pazienti con ora di insorgenza dell'ictus non nota o ictus presente al risveglio, qualora le neuroimmagini avanzate (RM DW e PW o pTC) definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore (confronto MR DW con MR FLAIR).
c. In pazienti con deficit neurologico focale esordito con crisi epilettica, entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi quando ci siano evidenze cliniche, eventualmente supportata con neuroimmagini, che il deficit residuo non sia post-critico ma sia attribuibile ad ischemia cerebrale.
d. Entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con storia di pregresso ictus e diabete.
e. In pazienti con glicemia <50 mg/dl e deficit neurologico che permane invariato anche dopo il ripristino di una glicemia normale, entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi.
   In pazienti con glicemia >400 mg/dl che, trattata con insulina rapida s.c. o in infusione e.v. scende sotto i 200 mg/dl, entro 4,5 ore.
f. In pazienti con pregresso ictus negli ultimi 3 mesi entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, tenendo in considerazione: estensione della lesione e intervallo temporale dal primo ictus, età del paziente, gravità potenziale del nuovo evento.
g. In pazienti con ipertensione arteriosa grave entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi una volta raggiunto il range pressorio PAS<185 e PAD<110, che dovrà essere mantenuto anche nelle 24 ore successive alla terapia trombolitica.

h. Pazienti con segni precoci di lesione visibili alla TC possono trarre beneficio dalla trombolisi e.v. Tuttavia, quando sono molto estesi (>1/3 del territorio dell'arteria cerebrale media o ASPECTS score <7), il rapporto rischi/benefici del trattamento diviene meno favorevole.
i. In pazienti in terapia anticoagulante orale con farmaci aVK ed INR≤1.7.

La terapia antiaggregante precedente l'ictus ed in particolare una doppia antiaggregazione, comporta un incremento del rischio emorragico da trombolisi e.v., malgrado la quale l'efficacia del trattamento si conferma.

Pazienti con storia di patologie del SNC come neoplasia, intervento chirurgico cerebrale o midollare, non sembrano avere un rischio maggiore di esito clinico peggiore o di complicanza emorragica se trattati con trombolisi e.v.

Pazienti con aneurismi cerebrali non rotti non sembrano avere un rischio maggiore di emorragia cerebrale se trattati con trombolisi e.v.

I casi riportati in letteratura di pazienti con malformazioni artero-venose sottoposti a trombolisi e.v. sono troppo pochi per poter esprimere un'indicazione.

In pazienti con storia di emorragia intracranica (parenchimale o subaracnoidea), la letteratura suggerisce di valutare il rapporto rischio/beneficio del trattamento trombolitico e.v. in presenza di microemorragie grave leucoaraiosi o angiopatia amiloide, ben evidenziabili con RM multimodale, il rischio di complicanze emorragiche è molto elevato.

Il rtPA non ha effetti teratogeni poiché non passa la placenta. Tuttavia, nelle donne in gravidanza, sussiste il rischio potenziale di travaglio prematuro, distacco della placenta o morte del feto, anche se i casi clinici riportati in letteratura si sono risolti più spesso in maniera positiva. Qualora non presenti altre controindicazioni assolute, la terapia trombolitica in gravidanza va considerata bilanciando i benefici attesi rispetto ai potenziali rischi per il feto e per la paziente e va discussa con la paziente e/o familiari.

Nelle pazienti con mestruazione il trattamento con trombolisi e.v. può comportare un incremento del flusso, che raramente può richiedere una trasfusione, in particolare all'inizio della mestruazione o nelle pazienti con storia di dismenorrea.

In pazienti di età superiore ai 70 anni con STEMI occorso nelle ultime 6-7 settimane, considerando i tempi e le caratteristiche del processo di riparazione di un focus ischemico cardiaco, il trattamento con trombolisi e.v. può comportare rischio potenziale di emopericardio o rottura di cuore.

In pazienti con ictus da dissecazione arteriosa sottoposti a trombolisi e.v., recupero funzionale, mortalità e rischio di trasformazione emorragica sintomatica sono sovrapponibili a quelli di pazienti con ictus da cause diverse trattati con trombolisi.

In pazienti con disabilità precedente l'ictus (mRS>2), con demenza, con anamnesi positiva per neoplasia maligna a non elevato rischio di sanguinamento o con età <18 anni, va considerata la possibilità di effettuare la trombolisi e.v., tenendo conto del rapporto rischio/beneficio e della prognosi in assenza di trattamento.

In pazienti eleggibili alla trombolisi e.v., trattamenti di riperfusione endoarteriosa non sono raccomandati in alternativa a questa.

Le tecniche di trombectomia meccanica sono raccomandate entro 6 ore dall'esordio dei sintomi in pazienti con occlusione di carotide interna intra-cranica, arteria cerebrale media tratti M1-M2, arteria cerebrale anteriore tratto A1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v.

In pazienti con occlusione di arteria vertebrale, basilare o cerebrale posteriore tratto P1, che non rispondono o che non possono essere sottoposti alla trombolisi e.v., il gruppo ISO-SPREAD suggerisce il ricorso a tecniche di trombectomia meccanica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Pazienti con ictus esordito oltre le 4,5 ore possono trarre giovamento della trombectomia meccanica primaria, in particolare se iniziata entro 5 ore dall'esordio dei sintomi. In caso di intervallo inizio sintomi/inizio trattamento endovascolare superiore alle 5 ore, la ricerca di mismatch alla RM DW-PW o alla pTC fornisce informazioni utili alla scelta terapeutica. [18]

Più nello specifico, l'accesso arterioso utilizzato per il trattamento endovascolare del circolo intracranico è quello transfemorale, perché solitamente la navigazione dei vasi epiaortici cerebro-afferenti risulta più agevole percorrendo in maniera retrograda l'aorta discendente. Tuttavia, i pazienti con ictus ischemico sono spesso vasculopatici e possono presentare arterie marcatamente tortuose e angolate, che possono rendere anche molto difficile l'accesso al circolo intracranico o limitare la stabilità del catetere portante. Queste difficoltà possono allungare il tempo necessario per ottenere la rivascolarizzazione e pertanto è importante valutare la morfologia dell'arco aortico e dei vasi epiaortici sulle immagini angiografiche non invasive (angio-TC o angio-RM con mezzo di contrasto), che devono sempre comprendere anche questi segmenti vascolari. In base a queste valutazioni si possono scegliere tecniche e materiali più adatti ai diversi casi. In alcuni casi sono stati descritti trattamenti tramite accesso radiale, brachiale o, eccezionalmente, la puntura diretta

transcervicale della carotide per posizionare il sistema di cateterismo intracranico. Il sistema portante può essere costituito da un introduttore lungo (da 6 o 7F), che può essere anche armato al fine di ottenere una maggiore stabilità in condizioni di tortuosità vascolari, oppure da cateteri guida (da 6 a 9F), che possono o meno essere dotati di un pallone sull'estremità distale che viene gonfiato come sistema di protezione nella fase di retrazione del tromboembolo per ottenere un arresto temporaneo del flusso ematico ortogrado dalla carotide. La tecnica triassiale prevede di ottenere un sistema con maggiore stabilità e supporto per la navigazione distale inserendo all'interno del catetere/introduttore portante, con il quale si raggiungono i livelli cervicali, un catetere intermedio per la navigazione del poligono di Willis e, all'interno di questo, un microcatetere con microguida per raggiungere il punto di occlusione. Le tecniche di rivascolarizzazione endovascolare del circolo cerebrale hanno subito un'importante evoluzione nel corso degli ultimi anni. La trombolisi intra-arteriosa mediante l'iniezione di farmaci trombolitici tramite microcatetere in prossimità del tromboembolo viene sempre meno utilizzata a favore delle tecniche di trombectomia.

Le tecniche di recupero del coagulo attualmente si dividono in generale in due grandi categorie: la trombectomia meccanica con stent retriever (stentriever) e la trombo-aspirazione.

Gli stentriever sono stent auto-espandibili utilizzati per il recupero del tromboembolo che, anche una volta aperti all'interno dell'arteria occlusa, rimangono connessi alla guida spingitrice. Questo sistema necessita di superare il coagulo con il microcatetere per poi disporre lo stent a cavallo dell'occlusione per catturare il materiale embolico tra le maglie ed asportarlo tramite la retrazione del dispositivo stesso.

La trombo-aspirazione consiste nell'utilizzo di cateteri intermedi caratterizzati da buon supporto prossimale ed elevata flessibilità nel tratto distale per arrivare ad avere l'estremità a contatto con il tromboembolo, al fine di poterlo aspirare tramite un sistema a pressione negativa, creata per mezzo di una pompa a vuoto o aspirazione manuale (tramite siringhe). La tecnica ADAPT (*A Direct Aspiration First Pass Technique*) prevede l'utilizzo in prima istanza della trombo-aspirazione per poi passare all'impiego di stentriever solo in caso di fallimento. Questa tecnica è stata proposta al fine di ridurre il costo della procedura ed il tempo di ricanalizzazione. Una metanalisi recente ha mostrato che la tecnica ADAPT presenta tassi di riperfusione, outcome clinici e complicanze simili alla trombectomia con stentriever, tuttavia non sono stati fatti studi randomizzati controllati di confronto. [19]

1.1.8.2 Prevenzione secondaria

Misure di prevenzione secondaria devono essere poste in atto nei pazienti che hanno subito un attacco ischemico transitorio o un infarto cerebrale. Il loro obiettivo è prevenire la formazione o la recidiva di un infarto, come pure la comparsa di altre complicanze arteriose. L'importanza della prevenzione secondaria è sottolineata dalle conoscenze circa la prognosi a lungo termine degli accidenti ischemici cerebrali. Va tenuto particolarmente presente il rischio presentato dai pazienti che hanno sofferto di un TIA. Nei pazienti sopravvissuti a un infarto cerebrale, la cui mortalità a un mese è del 20%, il rischio di recidiva è circa del 10% all'anno. La prevenzione secondaria è basata sul controllo dei fattori di rischio, la terapia antitrombotica e la chirurgia carotidea.

- Controllo dei fattori di rischio

  E' stato dimostrato che la correzione dell'ipertensione arteriosa e, più in generale, il trattamento antiipertensivo anche nei pazienti normotesi riduce significativamente il rischio di recidiva. Lo stesso è vero per la sospensione del fumo di tabacco. Anche la prescrizione di una statina riduce il rischio di recidiva nei pazienti con ipercolesterolemia e/o coronaropatia. Gli altri fattori di rischio da tenere in considerazione sono il diabete, l'alcool, il sovrappeso, l'iperomocisteinemia.

- Trattamento antitrombotico

  In assenza di una cardiopatia emboligena questo si basa sui farmaci antiaggreganti piastrinici. Il farmaco di riferimento è l'acido acetilsalicilico (ASA) con posologia variabile tra i 50 e i 300 mg/die. E' preferibile utilizzare il clopidogrel (75 mg/die) o l'associazione ASA-dipiridamolo nei casi in cui l'aterosclerosi delle arterie cerebrali sia associata a una coronaropatia o a un'arteriopatia degli arti inferiori. L'esistenza di una cardiopatia ischemica aumenta considerevolmente il rischio di recidiva e rappresenta la principale causa di mortalità nei pazienti con lesioni aterosclerotiche, sintomatiche o non, delle arterie epiaortiche e cerebrali. In presenza di una cardiopatia emboligena e in assenza di specifiche controindicazioni al loro impiego, vanno utilizzati i farmaci anticoagulanti orali (antagonisti della vitamina K).

- Endoarterectomia carotidea

  E’ stato dimostrato che questa metodica chirurgica comporta un beneficio nelle stenosi carotidee sintomatiche con grado di stenosi superiore, secondo i diversi studi, al 50 o al 70%, e se praticato presso centri con bassa incidenza di morbilità e mortalità perioperatoria. L’alternativa rappresentata dall’angioplastica è in corso di valutazione. [15]

1.2 **Sonno**

1.2.1 Definizione

Il sonno è uno degli aspetti fisiologici umani più importanti, tanto che occupa quasi un terzo della vita di ogni persona. La caratteristica principale è la riduzione reversibile della soglia di risposta a stimoli esterni, generalmente associata a relativa immobilità.
Il sonno è un fenomeno universale, presente in tutte le specie animali studiate, dagli insetti ai mammiferi. È evidente che si tratta quindi di una funzione essenziale, anche se ancora non sono chiari tutti gli aspetti. [20]

1.2.2 Valutazione del sonno

La valutazione del sonno è basata su criteri sia comportamentali che neurofisiologici.
I *criteri comportamentali* che identificano la condizione di sonno includono l'assenza o la scarsità di movimenti, gli occhi chiusi, una caratteristica postura, la ridotta risposta a stimoli esterni, lo stato di quiete dell'individuo, un prolungato tempo di reazione agli stimoli esterni con soglia di eccitazione elevata, la compromissione delle abilità cognitive e uno stato d'incoscienza che è reversibile in seguito a stimoli in grado di provocare il risveglio.
I *criteri elettrofisiologici* si basano sulle caratteristiche dell'elettroencefalogramma (EEG), dell'elettro-oculografia (EOG) e dell'elettromiografia (EMG), oltre a quelle che registrano i cambiamenti fisiologici della ventilazione (movimenti respiratori toraco-addominali) e dell'attività cardiaca (ECG).

1.2.3 Stadi del sonno

Sulla base dei criteri elettrofisiologici, il sonno si divide in due stadi indipendenti, distinti in base all'assenza (NREM) o alla presenza (REM) di movimenti oculari rapidi (Rapid Eye Movement, REM). Il sonno NREM è ulteriormente suddiviso in quattro fasi, in primo luogo sulla base dei criteri dell'EEG.
Le *fasi del sonno NREM* sono distinte sulla base di un progressivo approfondimento del sonno, con conseguente minore reattività agli stimoli esterni; ad esse corrispondono diverse caratteristiche del tracciato EEG.
Lo stato di veglia ad occhi chiusi si accompagna, all'EEG, a onde di forma sinusoidale con frequenza da 8 a 12 Hz (ritmo alfa), miste a un'attività rapida a basso voltaggio e di frequenza mista.

Quando viene avvertito un senso di sonnolenza e si instaura la prima fase del sonno, gli occhi possono muoversi lentamente da un lato all'altro (movimenti oculari lenti all'elettro-oculogramma), i muscoli si rilassano e l'EEG assume un voltaggio progressivamente più basso, con frequenze miste e perdita dell'attività alfa (fase 1).
Quando il sonno passa nella cosiddetta fase 2, appaiono salve di onde la cui frequenza è compresa tra 12 e 16 Hz (fusi del sonno o spindles) della durata di 0,5-2 secondi, associate a scariche EEG (denominate complessi K) costituite da onde lente e rapide trifasiche.
Le fasi 3 e 4, caratteristiche del sonno profondo (sonno a onde lente), sono caratterizzate a livello EEG da una proporzione crescente di onde delta (0,5-2 Hz) di grande ampiezza (> 75μv).
Lo *stadio REM* del sonno è associato a una riduzione quasi completa del tono dei muscoli antigravitari e alla comparsa di attività a carico dei muscoli oculomotori, con spostamenti dei globi oculari organizzati in salve di movimenti rapidi (REM) visibili anche attraverso le palpebre chiuse. Contemporaneamente l'EEG si desincronizza, vale a dire che si osserva attività a basso voltaggio e alta frequenza in cui sono presenti rare salve di ritmo alfa rallentato. [3]
Nell'uomo durante il sonno REM l'attività EEG ridiventa di basso voltaggio e di frequenza mista e quindi acquista caratteristiche simili a quella della fase 1 del sonno non-REM. In alcuni animali i tracciati EEG del sonno REM e dello stadio di veglia sono simili. Per tale ragione il sonno REM viene anche denominato *sonno paradosso*. In effetti, durante il sonno REM le caratteristiche di scarica della maggior parte dei neuroni sono simili a quelle che si rilevano durante la veglia attiva. Alcuni neuroni, situati a livello del ponte, del corpo genicolato laterale e della corteccia occipitale, scaricano a frequenza più elevata durante il sonno REM che non durante lo stato di veglia.
Queste intense scariche neuronali generano nell'EEG potenziali a punta di elevato voltaggio detti punte ponto-genicolo-occipitali (*o spike PGO*), dal nome delle strutture a livello delle quali gli spike sono più pronunciati. Gli spike PGO si originano dalla formazione reticolare pontina e si propagano attraverso il corpo genicolato laterale alla corteccia occipitale. I PGO sono correlati con le sequenze di movimenti oculari del sonno REM.
Nei diversi stadi del sonno inoltre si verificano una serie di modificazioni riguardanti molteplici sistemi, tra cui quello circolatorio, respiratorio ed endocrino.
Durante il sonno NREM l'attività neurale è debole e l'attività metabolica e la temperatura cerebrale raggiungono i valori minimi. Inoltre, l'attività ortosimpatica diminuisce e la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa si riducono. Di converso, l'attività parasimpatica

tende ad aumentare e diventa poi dominante, come dimostra lo stato di costrizione delle pupille. Il tono muscolare e i riflessi rimangono invariati. [21]

Durante le fasi fasiche del sonno REM, invece, ci sono aumenti improvvisi sia dell'attività simpatica sia di quella parasimpatica, che risultano in un alto grado d'instabilità del sistema nervoso autonomo.

La pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e la gittata cardiaca nel sonno REM vanno incontro a fluttuazioni molto ampie con massimi superiori a quelli della veglia. Le aritmie cardiache sono più frequenti durante il sonno REM, il che può spiegare l'incremento della mortalità dovuta a malattie cardiovascolari nelle prime ore del mattino, quando la percentuale di sonno REM è maggiore. [20] Aumentano anche la temperatura e l'attività metabolica cerebrale, che in alcune regioni possono raggiungere livelli uguali o superiori a quelli che si osservano durante lo stato di veglia. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nello stato di veglia, si verifica la scomparsa del tono di quasi tutti i muscoli scheletrici (atonia); i muscoli scheletrici che rimangono attivi sono quelli che controllano i movimenti degli occhi, dell'orecchio medio e del diaframma. Inoltre, si osservano sporadiche scosse muscolari fasiche. Negli uomini durante il sonno REM si verificano regolarmente erezioni del pene e nelle donne si ha turgore del clitoride. Nei soggetti di entrambi i sessi le pupille si costringono in misura considerevole (miosi) per il prevalere dell'attività parasimpatica pupillare. I meccanismi omeostatici si attenuano: il respiro diventa relativamente insensibile alle variazioni della CO2 ematica e si riducono o scompaiono del tutto le risposte al caldo e al freddo. Di conseguenza, la temperatura corporea tende a scendere verso la temperatura ambientale. [21]

1.2.4 Ciclo NREM-REM

L'organizzazione degli stadi e delle fasi del sonno è descritta dall'*ipnogramma*: nella prima parte di una tipica notte di sonno in soggetti giovani e sani, le fasi 1, 2, 3 e 4 del sonno NREM si succedono ordinatamente. Dopo circa 70-100 minuti si verifica il primo episodio di sonno REM, in genere annunciato da un cambiamento della posizione del corpo e da un passaggio nella registrazione EEG dalla fase 4 alla fase 2. Questo ciclo NREM-REM si ripete, circa da quattro a sei volte per notte, secondo la durata complessiva del sonno. I cicli successivi presentano una progressiva riduzione della componente in fase 4 (che nei cicli successivi sarà addirittura assente). Nell'ultima parte di un normale sonno notturno, il ciclo consiste essenzialmente nell'alternarsi di sonno REM e di fase 2 (con fusi e complessi K).

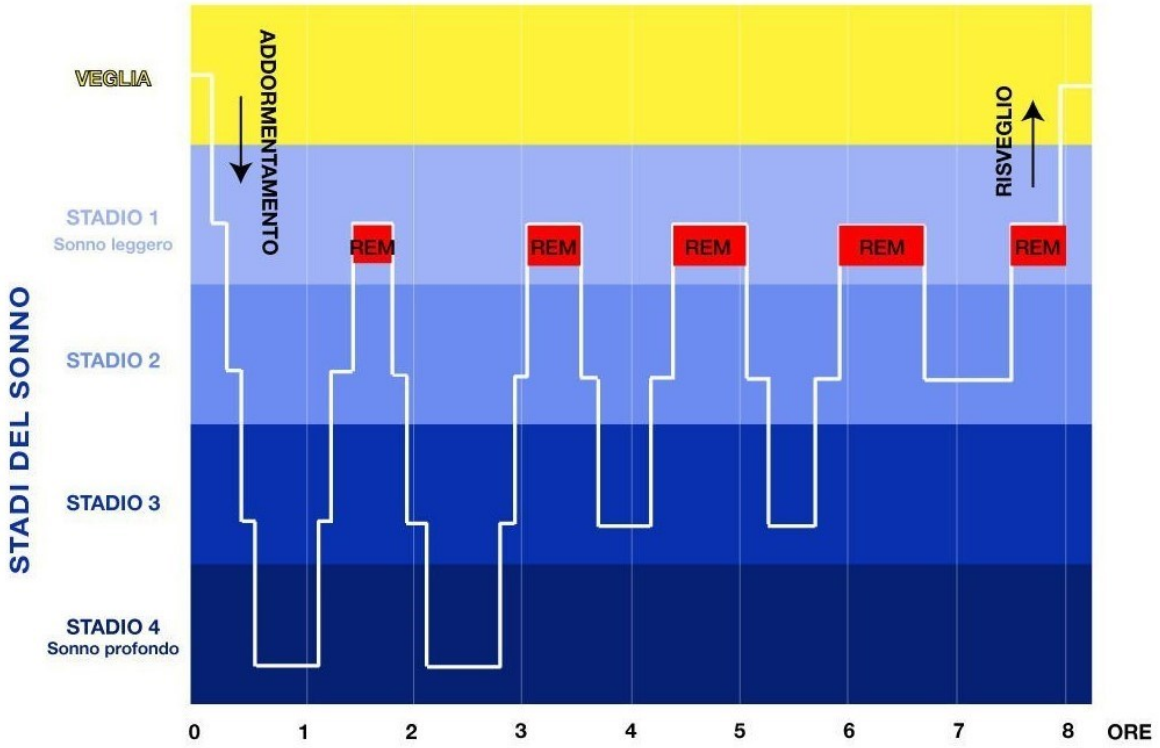


Figura 4 Ipnogramma [22]

Proprio il ciclo NREM-REM nel corso degli anni è stato oggetto di numerosi studi, tra cui un recente studio che in particolar modo ha esplorato la possibile correlazione tra il ciclo NREM-REM, l'architettura del sonno e il declino cognitivo. Sono state arruolate 235 persone sottoposte a polisonnografia notturna e dopo 4 anni si è andati a studiare la relazione tra l'insorgenza della demenza/mild cognitive impairment (MCI) e l'architettura del sonno con le sue diverse fasi. Analizzando i risultati è emerso che una breve durata del ciclo NREM-REM è significativamente correlata al declino cognitivo.

Si è quindi giunti alla conclusione che una breve durata del ciclo NREM-REM in pazienti anziani cognitivamente normali, in particolar modo la durata media della fase REM in ogni ciclo, possa essere utilizzata come marcatore precoce di declino cognitivo. [23]

Il ciclo sonno-veglia nella specie umana è organizzato in maniera differente a seconda dell'età del soggetto. I neonati dormono dalle 16 alle 20 ore al giorno e i bambini dalle 10 alle 12 ore.

Il periodo totale di sonno scende a 9-10 ore a 10 anni e a circa 7-7,5 ore durante l'adolescenza.

Nell'età avanzata si osserva un'ulteriore riduzione a circa 6 ore e mezza.

Il neonato a termine passa circa il 50% del suo sonno in fase REM.
Il ciclo del sonno di un neonato dura circa 60 minuti; con l'età la durata del ciclo si allunga fino a 90-100 minuti. Nel giovane adulto il periodo REM comprende il 20-25% del periodo totale del sonno, mentre la fase 1 occupa dal 3 al 5%, la fase 2 dal 50 al 60% e le fasi 3 e 4, complessivamente, il 10-20%. La quota di sonno 3 e 4 diminuisce con l'età e i soggetti di età superiore a 70 anni virtualmente non presentano sonno in fase 4 e il sonno lento si riduce ad una percentuale minima di sonno in fase 3. Il ciclo di 90-100 minuti, conosciuto come ciclo di base attività-riposo, è un fenomeno abbastanza stabile in ogni persona e si suppone che continui ad essere presente anche durante la veglia, seppure in modo meno percettibile, in relazione con i cicli della motilità gastrica, della fame, del grado di attenzione e della capacità di svolgere un'attività intellettuale. [3]

1.2.5 Centri nervosi che regolano il sonno e la veglia

Gli studi del sonno sono stati incentrati per molti anni sulla ricerca delle aree del cervello che controllano il passaggio dalla veglia al sonno e dal sonno NREM a quello REM.
Due gruppi di aree cerebrali, in antagonismo l'uno con l'altro, sono responsabili del regolare alternarsi della veglia e del sonno: il *sistema reticolare attivante* (Reticular activating system, RAS) e il *sistema ipotalamico del sonno* (hypothalamic sleep system, HSS). Il sistema RAS, che favorisce la veglia, è localizzato nella parte rostrale del tronco encefalico e nell'ipotalamo posteriore, mentre il sistema HSS, che favorisce il sonno, ha sede nell'ipotalamo anteriore. Il *sistema generatore del sonno REM* è localizzato nella parte dorsale del ponte e nel bulbo. Esiste infine un *orologio circadiano* (circadian clock) che ha sede nel nucleo soprachiasmatico nell'ipotalamo e che influenza l'attività RAS, HSS e del centro pontino generatore del REM; esso fa sì che il sonno non sia frammentato, ma avvenga in un unico lungo periodo nella fase più appropriata del ciclo luce-buio (giorno o notte negli animali notturni e diurni, rispettivamente). [20]

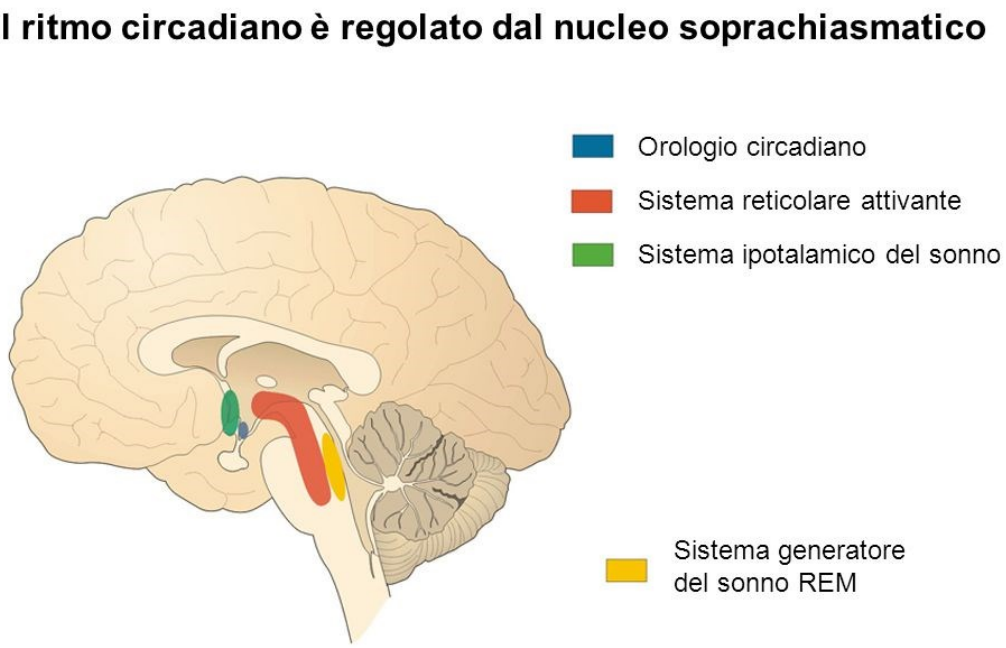


Figura 5 Centri nervosi che regolano il sonno e la veglia [24]

1.2.5.1 Sistema reticolare attivante e veglia

Nel 1949 Moruzzi e Magoun scoprirono che la stimolazione della formazione reticolare del tronco encefalico poteva attivare il tracciato EEG in un animale anestetizzato o addormentato, ossia poteva interrompere le onde lente dell'anestesia o del sonno per dar luogo a un tracciato di bassa ampiezza e alta frequenza caratteristico della veglia.

Il RAS si estende dalla parte rostrale del ponte al mesencefalo e all'ipotalamo posteriore. Oggi è noto che i gruppi cellulari costituenti il RAS sono localizzati in posizione strategica così da poter liberare in ampie regioni del cervello neuromodulatori che favoriscono l'attivazione del tracciato EEG, quali l'acetilcolina, l'istamina e il glutammato. Il meccanismo di base attraverso cui la liberazione tonica e diffusa di neuromodulatori produce attivazione corticale è il blocco di canali del potassio localizzati sulle membrane cellulari dei neuroni corticali e talamici. Tale blocco consente a questi neuroni di rimanere in uno stato tonico di depolarizzazione e di essere quindi pronti a scaricare.

1.2.5.1.1 Acetilcolina, istamina, glutammato e attivazione elettroencefalografica

Le cellule colinergiche sono localizzate nel prosencefalo basale e nei nuclei tegmentali peduncolo-pontino (PPT) e laterodorsale (LDT).

Le cellule colinergiche del ponte scaricano ad alta frequenza quando il tracciato EEG è attivato, cioè durante la veglia e il sonno REM, ma riducono la scarica durante il sonno NREM. Queste cellule promuovono l'attivazione corticale mediante due principali vie di proiezione che raggiungono la corteccia cerebrale in maniera indiretta, l'una attraverso il talamo e l'altra attraverso il prosencefalo basale.

La *via di proiezione talamica* innerva sia i nuclei specifici del talamo, mantenendoli depolarizzati, sia i nuclei talamici intra-laminari. Questi ultimi scaricano a frequenze molto elevate sia durante la veglia sia durante il sonno REM e, grazie alle loro estese proiezioni alla corteccia cerebrale, svolgono un ruolo importante nel sincronizzare la scarica corticale nelle frequenze di tipo gamma.

La *via di proiezione extratalamica* dal ponte raggiunge gli altri nuclei colinergici del prosencefalo basale. Queste cellule colinergiche inviano a loro volta un ingresso eccitatorio all'intera corteccia cerebrale.

I neuroni colinergici nei nuclei PPT e LDT proiettano anche all'ipotalamo posteriore, dove si trovano le cellule istaminergiche del nucleo tubero-mammillare (TM). I neuroni istaminergici proiettano all'intera corteccia cerebrale, scaricano alla massima frequenza durante la veglia e sono inibiti durante il sonno. Queste cellule svolgono un ruolo molto importante nel mantenere lo stato di veglia.

Bisogna ricordare, infine, che il gruppo cellulare più numeroso facente parte del RAS è costituito da neuroni sparsi nell'intera formazione reticolare del tronco encefalico che liberano glutammato. Quando si lega a recettori metabotropi, il glutammato agisce come un neuromodulatore e può quindi influenzare l'eccitabilità neuronale. Non è ancora ben chiaro se e come il profilo di scarica dei neuroni glutammatergici del RAS si modifichi tra il sonno e la veglia, ma si è scoperto di recente che la concentrazione extracellulare di glutammato nella corteccia aumenta progressivamente durante la veglia e il sonno REM e diminuisce progressivamente durante il sonno NREM.

1.2.5.1.2 Noradrenalina e attivazione genica

Altri sistemi neuromodulatori a proiezione diffusa, come i sistemi noradrenergico e serotoninergico, modificano radicalmente la propria scarica in funzione dello stato comportamentale.

Le cellule noradrenergiche del *locus coeruleus* (LC), che proiettano all'intero cervello, scaricano con frequenza massima durante la veglia, riducono la loro scarica durante il sonno NREM e cessano del tutto di scaricare durante il sonno REM. E' stato dimostrato che ha un ruolo chiave nel controllare l'espressione genica nel ciclo sonno-veglia. La forte scarica dei neuroni dopaminergici durante la veglia, specie in occasione di scelte comportamentali, facilita la risposta neuronale agli stimoli esterni e consente l'induzione di geni importanti per il potenziamento sinaptico a lungo termine, quali pCREB, ARC, BDNF e NGFI-A. In questo modo si possono ricordare i risultati delle interazioni con l'ambiente. Viceversa, l'assenza di scarica del sistema noradrenergico durante il sonno impedisce l'espressione di questi geni quando l'attività nervosa è indipendente dal mondo esterno. Se ciò non fosse, si rischierebbe di confondere i sogni con la realtà. Come il sistema colinergico è il principale costituente del RAS che consente l'attivazione del tracciato EEG durante la veglia, così il sistema noradrenergico è il principale componente del RAS che limita alla veglia l'attivazione dell'espressione genica necessaria per il potenziamento sinaptico a lungo termine.

1.2.5.1.3 Serotonina

Anche le cellule serotoninergiche del nucleo del rafe dorsale proiettano diffusamente a gran parte del cervello. I neuroni serotoninergici scaricano a più alta frequenza durante la veglia, a più bassa frequenza durante il sonno NREM e cessano di scaricare durante il sonno REM. Tuttavia, al contrario da quelle noradrenergiche, queste cellule smettono di scaricare quando l'animale presta attenzione a uno stimolo nuovo e importante o prende una decisione, mentre scaricano ad alta frequenza quando l'animale è impegnato in attività motorie ripetitive.

La relazione tra serotonina e sonno è comunque estremamente complessa: studi recenti suggeriscono che questo neuromodulatore possa facilitare o inibire il sonno in base a quando, nell'arco delle 24 ore, viene somministrato.

1.2.5.1.4 Dopamina

La dopamina è un'altra amina che agisce come neuromodulatore. I neuroni dopaminergici localizzati nella sostanza nera e nell'area tegmentale ventrale innervano la corteccia frontale, il prosencefalo basale e le strutture limbiche.
A differenza di altre cellule aminergiche, non è ancora chiaro se i neuroni dopaminergici modifichino la loro frequenza di scarica in funzione dello stato comportamentale. Tuttavia, la lesione del sistema dopaminergico può ridurre la capacità di rispondere agli stimoli.
Psicostimolanti come anfetamine e la cocaina, che bloccano la ricaptazione delle monoamine (dopamina, noradrenalina, serotonina), inducono uno stato di veglia prolungata e aumentano l'attivazione corticale e comportamentale.

1.2.5.1.5 Ipocretina

Il peptide ipocretina (anche detto oressina) ha anch'esso un ruolo importante nel mantenimento della veglia. Si è scoperto di recente che l'ipocretina gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della narcolessia (malattia caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna e da perdita improvvisa del tono muscolare).
L'ipocretina è prodotta dai neuroni localizzati nell'ipotalamo laterale che inviano ingressi eccitatori a tutte le componenti del RAS. Sono neuroni particolarmente attivi durante la veglia, soprattutto in relazione all'attività motoria.

1.2.5.2 Sistema ipotalamico del sonno

L'addormentamento richiede che l'attività del sistema RAS si riduca. Ciò avviene in parte grazie a una ridotta stimolazione sensoriale, facilitata dalla chiusura degli occhi e dalla ricerca di un luogo tranquillo e silenzioso. In aggiunta a questo meccanismo passivo, all'inizio del sonno molti dei gruppi neuronali che costituiscono il RAS vengono inibiti attivamente da gruppi nervosi antagonisti che costituiscono il HSS.
L'importanza delle strutture ipotalamiche nell'induzione del sonno fu riconosciuta all'inizio del 1900 durante un'epidemia di encefalite letargica, un'infezione virale del cervello. Un medico viennese, Costantin von Economo (1876-1931), notò che se l'infezione distruggeva l'ipotalamo posteriore, che fa parte del RAS, i pazienti sviluppavano una grave forma d'insonnia. Studi più recenti hanno focalizzato l'attenzione su una piccola parte dell'ipotalamo anteriore, l'area preottica mediana e ventro-laterale, che avrebbe un ruolo

importante nell'induzione del sonno. I neuroni preottici tendono a scaricare a più alta frequenza durante il sonno che non durante la veglia e liberano l'acido γ-aminobutirrico (GABA) e il peptide galanina, che inibiscono molti dei gruppi neuronali facenti parte del RAS. I neuroni preottici, a loro volta, sono inibiti da molti neuroni del RAS.
L'inibizione reciproca tra il sistema RAS, che promuove la veglia, e quello HSS, che promuove il sonno, tende a favorire la stabilità dei due stati comportamentali.

1.2.5.3 Sistema generatore del sonno REM

Il sistema generatore del sonno REM è formato dalle cellule colinergiche dei nuclei PPT e LDT, localizzati nella parte dorsale della giunzione pontomesencefalica e da altri gruppi di neuroni localizzati nella formazione reticolare pontina e bulbare. La lesione di questi gruppi cellulari elimina il sonno REM senza influenzare in maniera significativa il sonno NREM. Il sonno REM può anche essere abolito da certi farmaci antidepressivi, come gli inibitori delle monoaminossidasi.
I neuroni colinergici dei nuclei PPT e LDT possono essere attivi sia nella veglia sia nel sonno REM. Durante la veglia, tuttavia, l'attivazione mediata da PPT e LDT si associa a quella di altre componenti del RAS, quali il sistema noradrenergico e quello serotoninergico, mentre durante il sonno REM questi ultimi sono profondamente inibiti. Altri neuroni del tegmento pontino dorsale, che sono attivi durante il sonno REM, proiettano ai neuroni della formazione reticolare bulbare che mediano l'inibizione tonica del tono muscolare durante il sonno REM. I neuroni della formazione reticolare pontina dorsale scaricano a raffica durante il sonno REM e sono responsabili per la generazione di fenomeni fasici di questa fase di sonno, quali i movimenti oculari rapidi, le contrazioni muscolari e le onde pontogenicoloccipitali.

1.2.5.4 Orologio circadiano soprachiasmatico

Nei mammiferi l'orologio primario che mantiene il ritmo circadiano (*circa diem*, cioè di 24 ore) è localizzato nel nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo.
SCN coordina e sincronizza con il ciclo delle ventiquattro ore molte funzioni endocrine e molti aspetti comportamentali, incluso il ciclo sonno-veglia. Negli uomini e negli animali diurni, SCN attiva il RAS e inibisce HSS durante la fase di luce, mentre inibisce il RAS e attiva HSS durante la notte. La forte influenza di SCN sull'attività di RAS e HSS facilita

l'addormentamento e il mantenimento del sonno durante la notte, ma rende difficile dormire di giorno o stare svegli di notte (soprattutto nelle prime ore del mattino).
La lesione sperimentale di SCN nell'animale non modifica apprezzabilmente la quantità giornaliera di sonno, ma ne altera la distribuzione. Il sonno infatti, invece che essere consolidato in un'unica fase della giornata, si presenta in brevi periodi di uno-due ore dispersi nell'arco delle 24 ore. Ciascuno dei circa ventimila neuroni del SCN dell'uomo contiene un orologio molecolare che modifica l'eccitabilità nervosa di queste cellule con un ritmo di circa 24 ore. Ogni singolo neurone del SCN è quindi un pacemaker, ma il segnale di uscita inviato dal SCN è coerente in quanto tutti i suoi neuroni sono sincronizzati gli uni con gli altri.

1.2.6 Basi molecolari del pacemaker circadiano

Il ritmo sonno-veglia è un esempio classico di ritmo circadiano, cioè con una durata di circa ventiquattro ore (*circa diem*). Altri esempi includono il ritmo di secrezione di vari ormoni, quali il cortisolo, e il ritmo della temperatura corporea. In tutti gli organismi, dai batteri all'uomo, i ritmi circadiani sono mantenuti da un orologio (*pacemaker*) biologico. Questo pacemaker tiene conto delle variazioni giornaliere ambientali (per esempio i livelli d'illuminazione) e consente all'organismo di adattarsi a tali variazioni. [20]
I ritmi circadiani sono stati osservati negli organismi viventi per secoli, ma fu solo con l'avvento della ricerca sulla *Drosophila melanogaster* negli anni '60, che si iniziò a comprendere la natura genetica e molecolare di questo fenomeno. I ritmi circadiani sono evidenti in diversi aspetti della *Drosophila,* come nel comportamento e nella fisiologia, ma i principali saggi utilizzati per scoprire le molecole chiave che guidano i ritmi circadiani hanno misurato l'eclosione (comparsa di mosche adulte dalle pupe) o l'attività locomotoria. L'eclosione è un evento una tantum in una singola mosca, ma può essere monitorato come ritmo in una popolazione, con picchi di mosche emergenti tipicamente osservati nelle prime ore diurne. I primi studi genetici sui ritmi circadiani iniziarono con l'osservazione dei tempi di eclosione precoce o tardiva ereditabili nella *D. pseudoobscura*, ma fu lo storico studio genetico sulla *D. melanogaster* condotto da R. Konopka nel laboratorio di Seymour Benzer che portò all'identificazione di mutanti di un singolo gene, che sono stati mappati ed infine clonati. Konopka ha identificato mutanti con periodicità dei ritmi accorciata (a 19 ore) o allungata (a 28 ore), o ritmi completamente eliminati, in condizioni costanti, e ha scoperto che tutte queste mutazioni si associavano allo stesso gene,

che ha chiamato *Period* (*per*). Per molto tempo *per* è stato l'unico gene circadiano noto, ma i rapidi progressi nel campo circadiano hanno portato nel 1990 all'identificazione di *Timeless* (*tim*), *Clock* (*Clk*) e *Cycle* (*cyc*), che, insieme a *per*, costituiscono il nucleo del ciclo di feedback trascrizionale che guida i ritmi circadiani. La fine degli anni '90 e l'inizio degli anni 2000 sono stati caratterizzati dall'individuazione di un fotorecettore circadiano, *criptocromo* (*cry*), la chinasi *double-time* (*DBT*) e *shaggy* (*sgg*), e un attivatore trascrizionale coinvolto in un secondo ciclo di feedback, *vrille* (*vri*). A seguito dell'identificazione di *tim* nel 1994, mediante l'utilizzo dello stesso test di eclosione utilizzato da Konopka, il campo circadiano è passato all'attività locomotoria come test di scelta per i ritmi circadiani.

L'attività locomotoria nella *Drosophila* è organizzata in modo tale che, in un ciclo di 12:12 ore luce:buio (LD), le mosche mostrano picchi di attività durante l'alba e il tramonto (picchi mattutini e serali). In condizioni di buio costante (DD), il picco mattutino si riduce e persiste solo il picco serale, che si ripresenta con un periodo di ~23,8 ore.

Oltre all'eclosione e all'attività locomotoria, i ritmi circadiani guidano anche altri aspetti della fisiologia e del comportamento, compreso il sonno e un ruolo sempre più apprezzato nel metabolismo. Il controllo circadiano di tutti questi processi si basa non solo sull'orologio intracellulare, ma anche su reti di cellule che interagiscono per influenzare le uscite circadiane.

La constatazione che l'RNA di *per* e le proteine sono espresse ciclicamente e che l'aumento dei livelli di proteina sono associati ad una diminuzione dei livelli di mRNA, ha portato al postulato che la proteina PER regola negativamente la propria trascrizione, per generare un ciclo circadiano di autoregolazione. Studi successivi con *tim* hanno supportato questa idea, dimostrando che i due cicli degli mRNA sono in fase e le proteine PER e TIM interagiscono direttamente e influenzano la loro stessa trascrizione. Il ciclo di feedback negativo così generato costituisce la base dei ritmi nella *Drosophila*. La manutenzione del loop è inoltre più complessa e richiede l'attività di componenti aggiuntivi.

I livelli di mRNA di *per* e *tim* aumentano durante il giorno e sono più alti in prima serata. In quest'ultimo momento, le due proteine iniziano ad accumularsi, inizialmente nel citoplasma, e poi verso la metà della notte nel nucleo. TIM stabilizza PER nel citoplasma ed è necessaria per trasportarla al nucleo. La localizzazione nucleare delle due proteine è regolata anche da importine specifiche e sembra essere regolata temporalmente. La localizzazione nucleare di PER e TIM coincide con il declino dei loro livelli di mRNA a causa del feedback autoregolatorio negativo da parte delle proteine stesse. PER e TIM non possono legare il

DNA, ma ne regolano la trascrizione inibendo i loro attivatori trascrizionali, Clock e Cycle. Sebbene i meccanismi del feedback negativo non siano completamente compresi, i dati biochimici supportano il sequestro del complesso CLK-CYC dal DNA da parte di PER e un modello in cui PER recluta la chinasi DBT (un omologo di CK1ε) per promuovere la fosforilazione di CLK. Il ruolo di TIM nel feedback negativo è meno chiaro. Al mattino presto, i livelli di TIM diminuiscono drasticamente e, a metà pomeriggio, anche l'espressione di PER è notevolmente diminuita, sollevando il feedback negativo e consentendo un nuovo ciclo di trascrizione. [25]

Nei mammiferi le cellule pacemaker non sono sparse, ma formano il nucleo soprachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo. Gran parte delle componenti molecolari sono le stesse, ma il numero delle proteine è maggiore e la situazione è un po' più complessa. [20]

Per2 e *CK1* δ dei mammiferi, entrambi omologhi di geni legati ai ritmi circadiani nel moscerino della frutta, sono stati implicati nel disturbo circadiano umano noto come "sindrome familiare della fase del sonno anticipata". Omologhi di CLK , CYC (chiamato BMAL1 nei mammiferi), e PER svolgono funzioni analoghe nei mammiferi come fanno in *Drosophila*. L'omologo mammifero più vicino a *cry*, d'altra parte, non agisce come un fotorecettore -nei mammiferi l'ingresso della luce all'orologio circadiano avviene tramite le cellule retiniche gangliari intrinsecamente fotosensibili- ma invece sembra aver assunto la funzione di TIM, agendo con PER al fine di reprimere la propria trascrizione. Altri insetti, come le api mellifere e le farfalle, sembrano avere un CRY simile ai mammiferi e quindi può agire come un regolatore negativo della trascrizione, in aggiunta o al posto di un CRY fotosensibile simile alla *Drosophila* , suggerendo che CRY è vecchio dal punto di vista evolutivo, anche se sembra essere stato perso dalla *Drosophila*. [25]

1.2.7 Regolazione del sonno

I sistemi descritti, RAS, HSS, il generatore pontino del sonno REM e l'orologio circadiano del SCN, interagiscono tra loro in modo complicato per produrre veglia, sonno NREM e sonno REM.

Da un punto di vista funzionale si possono distinguere tre fattori principali che intervengono nella regolazione del sonno e della veglia: il fattore vigilanza, il fattore circadiano e il fattore omeostatico.

Il *fattore vigilanza* consente di essere svegli e pronti a reagire in caso di emergenza. Almeno per periodi brevi, il fattore vigilanza è quindi in grado di promuovere la veglia anche in piena

notte e in caso di estrema stanchezza. Ciò è possibile grazie all'attivazione transitoria del RAS e alla liberazione rapida dei neuromodulatori che inducono l'attivazione corticale. Anche le emozioni, gli stati di ansia e i pensieri costanti possono mantenere svegli, probabilmente attraverso un'azione diretta del RAS sui circuiti limbici e neocorticali. Farmaci, ormoni e altre sostanze chimiche possono influenzare la capacità di stare svegli o di addormentarsi agendo sul RAS o ad altri livelli. Per esempio, uno dei meccanismi con cui la caffeina probabilmente tiene svegli è il blocco dei recettori per l'adenosina nei neuroni colinergici del prosencefalo basale, una parte del RAS. L'adenosina, un prodotto di degradazione dell'adenosin-trifosfato, si accumula durante la veglia nel prosencefalo, dove inibisce i neuroni colinergici e in questo modo riduce lo stato di attivazione corticale. Tra le altre sostanze che possono influenzare il sonno e la veglia ci sono la melatonina e numerose citochine che sono prodotte durante gli stati infiammatori e infettivi, il che spiega perché si tende a essere sonnolenti quando si è ammalati.

Il *fattore circadiano* è responsabile del fatto che il sonno abbia luogo nella fase della giornata evolutivamente più adatta per la specie umana. Poiché l'uomo è una specie fortemente dipendente dal sistema visivo, è un bene essere svegli quando c'è luce e dormire quando è buio. Per molti roditori, invece, il momento migliore per cercare cibo è la notte e quindi questi animali tendono a dormire durante il giorno. La regolazione dell'attività di RAS e HSS da parte di SCN è responsabile del consolidamento del sonno e della veglia nella fase più appropriata della giornata.

Il *fattore omeostatico* riflette il fatto che la tendenza ad addormentarsi aumenta in relazione a quanto si è rimasti svegli. In altre parole, più si resta svegli, più cresce il bisogno di dormire. Dopo una veglia prolungata, il sonno non solo aumenta di durata, ma anche di intensità; per esempio, la soglia per il risveglio è più elevata e i brevi periodi di risveglio spontaneo che si osservano durante la notte si riducono. Inoltre, dopo una deprivazione di sonno anche di poche ore, l'ampiezza e la prevalenza delle onde lente si incrementano notevolmente, cosicché la proporzione degli stadi 3 e 4 aumenta relativamente a quella degli stadi 1 e 2. I meccanismi responsabili della regolazione omeostatica del sonno non sono ancora chiari, anche se è probabile che siano coinvolti sia sistemi centralizzati, localizzati per esempio nel HSS, sia modificazioni sinaptiche locali nella corteccia cerebrale. Anche la quantità di sonno REM aumenta dopo deprivazione di sonno, soprattutto se la deprivazione è protratta. Dopo alcuni giorni di veglia forzata la pressione di sonno REM diventa irresistibile e ha la precedenza sul sonno NREM.

Prendendo in considerazione il fattore circadiano (processo C) e quello omeostatico (processo S, da sonno) Alexander Borbèly e collaboratori hanno costruito un modello che può predire in modo preciso le variazioni nella tendenza ad addormentarsi e la pressione di sonno nel corso delle 24 ore. Il processo C fa sì che la tendenza ad addormentarsi nell'uomo sia minima nel tardo pomeriggio e nelle prime ore della sera e sia massima nell'ultima parte della notte. Il processo S, invece, fa sì che la pressione del sonno aumenti durante la veglia e si riduca durante il sonno. L'addormentamento è quindi primariamente dovuto al processo S, mentre il mantenimento del sonno durante l'ultima parte della notte è dovuto al processo C. E' frequente che individui adulti si sveglino brevemente durante la notte, forse perché la pressione di sonno controllata dal processo S si è ridotta e quella legata al processo C non ha ancora raggiunto il suo massimo. Anche la tendenza ad addormentarsi nel primo pomeriggio (che nulla ha a che fare con quanto cibo si è mangiato) può essere dovuta al progressivo aumento della pressione di sonno associata al processo S, prima che il processo C abbia raggiunto i valori massimi del tardo pomeriggio. [20]

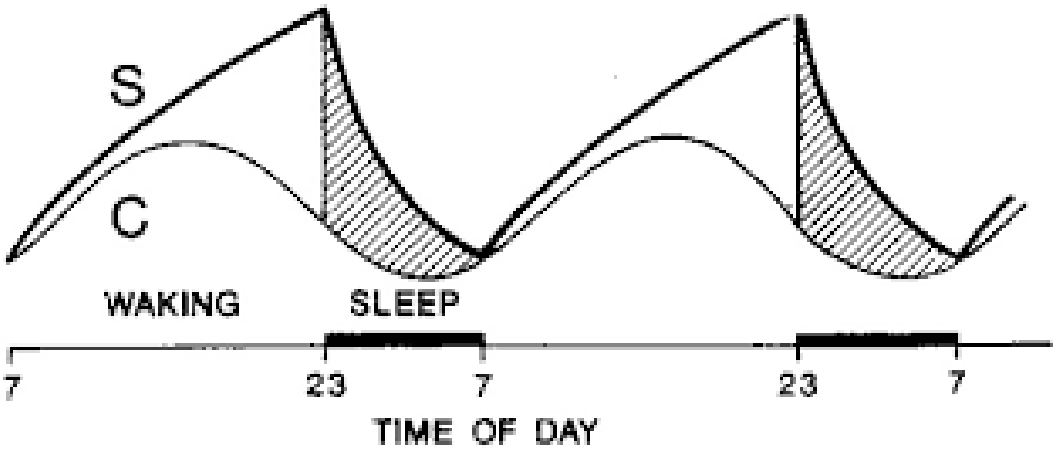


Figura 6 Modello dei due processi di regolazione del sonno. Il sonno si verifica quando il processo S omeostatico si avvicina alla soglia superiore di C e il risveglio viene attivato quando il processo S raggiunge la soglia inferiore. Ciò accade due volte per ciclo circadiano in condizioni standard (monofasiche), ma più spesso con il sonno polifasico, come accade negli esseri umani sotto il riposo continuo a letto (ridisegnato da Borbély, 1982). [26]

1.2.8 Funzioni del sonno

Non vi sono dubbi in merito all'importanza delle funzioni del sonno. Si tratta infatti di un fenomeno che esiste in tutti i mammiferi, la cui privazione totale o selettiva determina in genere periodi di recupero (rebound) che possono anche riguardare soltanto la fase specifica interessata. Sono inoltre sufficienti lievi riduzioni del sonno della durata di alcuni giorni per compromettere le condizioni fisiche e cognitive, la produttività e la salute generale di una persona. Il ruolo essenziale del sonno nell'omeostasi è dimostrato dai risultati di esperimenti in base ai quali la privazione del sonno nei ratti per 2-3 settimane può di fatto provocare la morte degli animali. Nonostante l'ovvia importanza del sonno, non è ancora del tutto chiara la ragione per cui questo fenomeno costituisca un aspetto essenziale della vita.

Il sonno è responsabile di effetti fisiologici a due livelli: sul sistema nervoso e sulla funzione di altre strutture corporee. I primi effetti sono certamente i più importanti, poiché si è osservato che una sezione completa del midollo spinale a livello cervicale (che impedisce la trasmissione del ciclo sonno-veglia ai livelli situati caudalmente alla sezione) non provoca, nei distretti corporei caudali alla sezione, alterazioni funzionali attribuibili direttamente al venire meno del ciclo sonno-veglia.

Al contrario, la mancanza del sonno ha indubbiamente effetti importanti sul SNC. Un prolungato stato di veglia si associa spesso a un progressivo malfunzionamento dei processi mentali e può portare ad attività comportamentali anomale. E' noto a tutti che dopo un lungo periodo di veglia prolungata si manifesta torpore mentale; inoltre, la privazione prolungata di sonno può portare a irritabilità e, a lungo andare, può anche sfociare in quadri psicotici. E' dunque legittimo ritenere che il sonno abbia la funzione di riportare alla norma il livello di attività cerebrale e di ripristinare l'equilibrio funzionale tra le varie parti del SNC.

E' stato ipotizzato che il sonno assolva a diverse funzioni, tra cui:

1. Maturazione neurale;
2. Facilitazione dei processi di apprendimento o memoria;
3. Processi cognitivi;
4. Eliminazione dei prodotti di rifiuto del metabolismo generati dall'attività neurale dell'encefalo durante la veglia;
5. Conservazione dell'energia metabolica.

Benché esistano evidenze in favore di ciascuna di queste funzioni, tali prove sono state tutte messe in discussione. Si potrebbe quindi affermare che il valore principale del sonno è quello di ristabilire il naturale equilibrio tra i diversi centri neuronali.

Le funzioni specifiche del sonno rimangono comunque non completamente spiegate e sono ancora oggetto di numerose investigazioni. [27]
Più nel dettaglio, le funzioni proposte per il sonno sono:

1.2.8.1 Funzione immunitaria

Gli studiosi storicamente hanno sempre ipotizzato che il sonno avesse una funzione di supporto per il recupero dallo stato di malattia.
In seguito alla scoperta che i prodotti batterici (es.: Muramil peptide) e i modificatori della risposta immunitaria endogena (es.: IL-1) migliorano il sonno, è stato formalmente proposto che il sonno svolga la funzione di difesa dell'ospite.
Esistono prove sostanziali che indicano che il sonno, o la sua perdita, influisca sui parametri del sistema immunitario. Inoltre, numerosi studi descrivono cambiamenti nel sonno nel corso delle malattie infettive, aiutando il corpo a recuperare dalle malattie stesse.

1.2.8.2 Riduzione dell'uso calorico

Il tasso metabolico di tutto l'organismo durante il sonno è inferiore al tasso metabolico basale di veglia a riposo. Nei mammiferi, il corpo e il cervello hanno la temperatura più bassa durante il sonno NREM e durante il torpore/letargo.
L'ipotesi che il sonno serva a ridurre l'uso calorico è correlata all'idea che le riserve di energia esaurite durante la veglia siano ripristinate durante il sonno; l'organismo non può continuare a consumare la stessa quantità di energia durante il sonno come la veglia altrimenti non sarebbe in grado di recuperare energia.
Indipendentemente dalla validità di questa logica, è probabile che il ridotto consumo di energia durante il sonno abbia un valore additivo. I cicli sonno-veglia, anche nei batteri, servono come strategia per il risparmio energetico e l'evitamento dei predatori.

1.2.8.3 Ripristino dei depositi di energia cerebrale

Se il beneficio metabolico che conferisce il sonno all'intero corpo è modesto rispetto al prezzo pagato (incapacità di interagire con l'ambiente), forse allora esiste una funzione metabolica specifica per il cervello.
Quest'ultima ipotesi è supportata dagli studi PET sull'uomo che mostrano il consumo di glucosio nel cervello: durante il risveglio è circa il doppio rispetto a quello del sonno ad onde

lente. Se la funzione di down regolazione metabolica del cervello è effettivamente una funzione del sonno, allora sembra essere specifica per la fase NREM, poiché il metabolismo cerebrale è più elevato durante il sonno REM rispetto alla veglia.

Il declino dell'uso del glucosio nella fase NREM non è dovuto ad una mancanza dello stesso: i livelli di glucosio in circolo durante il sonno non sono diversi dai valori di veglia e la loro misurazione indica un incremento delle concentrazioni cerebrali, probabilmente dovuto ad una riduzione del suo utilizzo.

Piuttosto, potrebbe essere il caso che lo stadio NREM serva a ridurre la domanda di glucosio da parte del cervello, ma il motivo è ancora incerto. Gran parte della domanda energetica del cervello è dovuta alla trasmissione sinaptica. Di conseguenza, ci si aspetterebbe che la quiescenza di grandi complessi di neuroni, che coincide con l'attività ad onde lente delle fasi NREM, scateni una riduzione della domanda energetica del cervello.

Affrontare le ipotesi che mettono in relazione il sonno con il metabolismo richiede la misurazione dei substrati energetici cellulari. L'ATP è essenziale per mantenere i gradienti di concentrazione degli ioni necessari per l'eccitabilità neuronale, in gran parte utilizzata dalla Na/K ATPasi. I combustibili derivati dal glucosio, in particolare il glicogeno, sono necessari per la produzione di ATP nel cervello. Pertanto, ATP e glicogeno sono potenziali marker biochimici per una funzione energetica del sonno. Tuttavia, la misurazione diretta dei cambiamenti nella concentrazione di ATP intracellulare non è semplice da eseguire e quindi ancora non è stata effettuata.

E' anche possibile che, a causa della sua fondamentale importanza per la cellula, la concentrazione di ATP sia relativamente invariata tra gli stati di sonno e di veglia, ma che i substrati cellulari per la produzione di ATP, incluso il glicogeno, siano mobilitati a causa della domanda energetica imposta dalla veglia prolungata. Nei roditori, i livelli di glicogeno cerebrale diminuiscono durante i primi minuti di veglia e rimangono bassi fino al successivo periodo di sonno. Risultati recenti suggeriscono una maggiore complessità. Ad esempio, il glicogeno diminuisce nel cervelletto, ma non nella corteccia cerebrale durante la deprivazione di sonno. Inoltre alcuni ceppi di topo mostrano una riduzione del glicogeno nel cervelletto durante la privazione del sonno, mentre altri mostrano glicogeno elevato nella corteccia ma non nel cervelletto e altri pattern. Uno studio condotto sulla Drosophila ha scoperto che il glicogeno diminuisce in tutto il cervello nelle prime 3 ore di privazione dal riposo, per poi ritornare ai livelli basali. Come recentemente pubblicato, i cambiamenti neurochimici dipendono dalla deprivazione di sonno e tra questi ritroviamo un'elevata concentrazione di adenosina e della segnalazione monoaminergica, che regola gli enzimi che

promuovono la glicogenesi. Questo meccanismo promuove una maggiore sintesi di glicogeno durante la veglia rispetto al sonno. Il glicogeno prodotto deve essere utilizzato con maggiore velocità per soddisfare la domanda energetica durante la veglia, senza provocare variazioni nette nella sua concentrazione, e quindi si ha un aumento del suo turnover durante la veglia. Di conseguenza, il sonno non ripristina l'esaurimento del glicogeno veglia-dipendente, ma può liberare risorse energetiche tramite reazioni diverse da quelle che facilitano l'uso e la produzione locale di glicogeno necessario per l'eccitabilità neuronale durante la veglia.

Fino a quando non saranno sviluppate tecniche in base alle quali possono essere manipolati e monitorati regolatori metabolici, come l'ATP, la funzione di ripristino dell'energia cerebrale del sonno rimarrà allettante ma teorica.

1.2.8.4 Il sonno come sistema glinfatico

La funzione glinfatica proposta per il sonno dipende dal flusso convettivo che va dal cervello alla circolazione generale durante il sonno. Questo flusso trascinerebbe le tossine e altri prodotti cerebrali, rimuovendoli quindi dal cervello.

L'aumentata attività cellulare associata alla veglia aumenta la conversione di sostanze di grandi dimensioni, ad esempio il glicogeno, in piccole molecole, ad esempio H+, CO2 e lattato, aumentando così la pressione e il volume dell'osmosi cellulare. Poiché il cervello è un compartimento chiuso e l'acqua non è essenzialmente comprimibile, l'attività delle cellule è associata alla modifica dei rapporti tra il volume delle cellule e il volume di liquido extracellulare. L'aumentata attività cerebrale induce anche aumenti transitori del flusso sanguigno cerebrale, aumentando così il volume del liquido extracellulare locale. Molto recentemente è stato descritto il sistema linfatico cerebrale; può fornire una via per la rimozione del liquido extracellulare e le sostanze in esso contenute, incluse le ipnotossine.

Il miglioramento sonno-dipendente della rimozione del beta-amiloide extracellulare dal cervello suggerisce che il ciclo sonno-veglia svolga un ruolo nella patogenesi della malattia di Alzheimer. Questo lavoro è stato recentemente esteso dimostrando che durante il sonno o l'anestesia, il rapporto tra il fluido extracellulare rispetto a quello delle cellule è più alto che durante il risveglio. Ciò correla un aumento dello scambio convettivo di liquido interstiziale con il liquor, che invece può anche servire per rimuovere i prodotti neurotossici che si accumulano durante la veglia.

Sebbene concettualmente interessante, l'idea che il sonno abbia una funzione glinfatica attualmente ha bisogno di ulteriori ricerche.

1.2.8.5 Ripristino del degrado delle prestazioni che sono state indotte dalla veglia

La perdita del sonno porta a disfunzione cognitiva e comportamentale delle prestazioni.
Il grado di compromissione è dipendente dalla veglia e dall'uso. Dopo la privazione di sonno, le prestazioni vengono ripristinate dal sonno in modo dose-dipendente. Viene quindi proposto come funzione del sonno il ripristino delle prestazioni ottimali.

1.2.8.6 Funzione di connettività

Il concetto che il sonno possa avere una funzione di connettività neuronale/gliale (plasticità) si è sviluppata grazie alla conoscenza dei meccanismi della plasticità neuronale. Neuroni e glia si connettono spontaneamente tra loro per formare reti cellulari, collegate tramite sinapsi e tramite molecole regolatrici di segnalazione extracellulare.
Questi processi sono influenzati dall'espressione di geni che sono coinvolti nella connettività cerebrale e nel sonno. L'espressione di questi geni è attività-dipendente e fornisce un meccanismo per capire le sinapsi utilizzate. L'espressione genica delle molecole di connettività è un meccanismo epigenetico di plasticità cerebrale affermato. Tuttavia, questo meccanismo porta a rafforzare l'efficacia sinaptica delle sinapsi attive e quindi il riutilizzo. Questo feedback positivo porta a un riutilizzo ancora maggiore. L'eventuale conseguenza sarebbe la formazione di reti rigide e perdita di plasticità cerebrale, che soffocherebbe l'adattamento e danneggerebbe la sopravvivenza. Sono necessari meccanismi di feedback negativo per frenare e stabilizzare la plasticità.
Per studiare questa proposta funzione del sonno è importante stabilire se il sonno o la perdita del sonno influiscono sull'efficacia sinaptica o sulla sinaptogenesi, le direzioni di tali effetti e se il sonno interagisce con input afferenti per ottenere tali cambiamenti. Gli effetti del sonno dipendono da una serie di fattori, tra cui il circuito in esame, l'età dell'animale e il tipo di esperienza che precede il sonno. Ad esempio, nei roditori i potenziali elettrofisiologici eccitatori (EPSP) nelle cortecce frontali e parietali sono maggiori quando misurati dopo lunghi periodi di veglia continua (ad esempio, 6-12 ore) rispetto al sonno. C'è anche una riduzione della frequenza dei picchi neuronali NREMS dopo lunghi periodi di sonno, mentre lunghi periodi di veglia sono associati ad un aumento generale dell'eccitabilità corticale. In

questi studi, tuttavia, gli animali sono stati semplicemente analizzati dopo periodi normali o forzati di veglia.

Il sonno ha effetti molto diversi sulle sinapsi quando è invece preceduto da un'esperienza che induce plasticità, come è stato dimostrato nella corteccia motoria e sensoriale. Nei topi adulti il sonno è richiesto per il potenziamento a lungo termine (LTP) nella corteccia visiva, indotta dall'esperienza visiva. A livello dei singoli neuroni questo potenziamento non si verifica fino al sonno dei topi. Risultati comparabili sono riportati in un modello canonico di plasticità esperienza-dipendente nel gatto. In questi esperimenti, 6 ore di deprivazione monoculare nell'animale sveglio sono sufficienti per indebolire i circuiti corticali al servizio dell'occhio depresso. Dopo il sonno, i circuiti corticali dell'occhio non privato diventano più forti in base alle misurazioni elettrofisiologiche dei singoli neuroni. Questi cambiamenti sono accompagnati da cambiamenti molecolari coerenti con il potenziamento sinaptico a lungo termine. Durante il sonno, i recettori AMPA sono fosforilati in modo da aumentare il traffico di recettori verso la membrana post-sinaptica. Le prime ore di sonno sono anche caratterizzate dall'attivazione delle proteine chinasi e dalla sintesi di proteine note per mediare la LTP.

Allo stesso modo, l'allenamento nei topi porta a una forma di apprendimento motorio e alla formazione di nuove spine dendritiche nella corteccia motoria. Il tasso di formazione delle spine è massimo durante il sonno e ridotto dopo la privazione del sonno. Oltre a promuovere la loro formazione, il sonno ha anche stabilizzato le spine che si sono formate dopo l'apprendimento. È interessante notare che non ci sono prove di rimozione delle stesse dopo il sonno, sia in condizioni non allenate che allenate.

Le teorie che affermano che il sonno svolga una funzione di connettività comprendono una serie di ipotesi più specifiche per le funzioni del sonno. Si ipotizza che il sonno cancelli le memorie obsolete, consolidi nuove memorie, solidifichi i circuiti neuromuscolari, stabilizzi e preservi la plasticità, ridimensioni la trasmissione sinaptica glutammatergica e aumenti l'efficacia sinaptica.

Queste teorie sulla funzione del sonno sono interessanti a causa dell'ovvio beneficio che la plasticità/connettività cerebrale ha per la sopravvivenza. Indipendentemente da ciò, nonostante la nostra accumulata conoscenza dei problemi di connettività del sonno e le molte idee creative che circondano questo problema, questi risultati e teorie sperimentali non forniscono una spiegazione adeguata al verificarsi dell'incoscienza associata al sonno. [28]

1.2.9 Disordini del sonno

Negli animali da esperimento, il sonno è necessario per certe forme di apprendimento. Le sedute di apprendimento non migliorano le prestazioni fino a quando l'animale non ha usufruito di un periodo di sonno a onde lente o di sonno a onde lente più sonno REM. Non si conosce, tuttavia, la ragione per cui il sonno è necessario e non vi sono ancora correlati clinici di questa osservazione sperimentale.

L'*insonnia*, che può essere definita come il problema soggettivo di un sonno insufficiente o non ristoratore nonostante vi sia un'adeguata opportunità di dormire, si verifica frequentemente in quasi tutti gli adulti. L'insonnia persistente può essere dovuta a diverse situazioni psicologiche o mediche. Essa può essere alleviata temporaneamente da farmaci specifici, specialmente le benzodiazepine, ma l'uso prolungato di un qualsiasi farmaco è imprudente, perché questi farmaci compromettono l'efficienza durante il giorno e possono indurre assuefazione.

L'*insonnia fatale familiare* è una malattia progressiva da prioni che si trasmette in forme ereditarie o sporadiche. E' caratterizzata da un'insonnia progressivamente più grave, da funzioni motorie ed autonomiche alterate, demenza e morte. I pazienti affetti dalla malattia hanno gravi perdite neuronali e gliosi nei nuclei ventrali e mediodorsali del talamo e nei nuclei olivari del bulbo. Le malattie da prioni sono encefalopatie trasmissibili agli animali e che nell'uomo includono varie forme di malattia di Creutzfeldt-Jakob, di malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker e il kuru che è associato al cannibalismo rituale.

Camminare nel sonno (*sonnambulismo*), urinare nel letto (*enuresi notturna*), e gli *incubi notturni*, si verificano durante il sonno a onde lente o, più precisamente, durante il risveglio da questo tipo di sonno. Essi non sono associati al sonno REM. Episodi di sonnambulismo sono più comuni nei bambini che negli adulti e si presentano prevalentemente nei maschi; possono durare parecchi minuti. I sonnambuli camminano con gli occhi aperti ed evitano gli ostacoli, ma dopo il risveglio non hanno alcun ricordo degli episodi.

La *narcolessia* è una malattia nella quale si verifica un'improvvisa perdita del tono muscolare associata ad un irresistibile bisogno di dormire durante l'attività diurna. In alcuni casi è stato visto che i disturbi si presentavano con l'insorgenza improvvisa della fase REM mentre, nelle persone normali, il sonno REM non insorge quasi mai senza essere preceduto dal sonno ad onde lente. La trasmissione familiare di questa malattia è rara nell'uomo, ma si è osservato che alcuni cani di razza Doberman o Labrador con narcolessia avevano un difetto in uno dei recettori per le oressine (ipocretine) nell'ipotalamo. Questi peptidi aumentano

anche l'appetito. Topi mutanti con un difetto nelle vie delle oressine presentano narcolessia e, sebbene non sembra esservi un difetto di questo sistema nella narcolessia umana, i pazienti narcolettici hanno livelli molto bassi di oressine nel liquor.

L'*apnea nel sonno* può avere origine centrale, ad esempio a causa di un'insufficiente scarica dei nervi che inducono la respirazione, o essere conseguenza di un'ostruzione delle vie respiratorie (apnea ostruttiva del sonno). Quest'ultima si può verificare ad ogni età e si produce quando i muscoli faringei si rilassano durante il sonno.

Il *disordine comportamentale del sonno REM* è una condizione morbosa riconosciuta di recente nella quale durante il sonno REM non si verifica ipotonia. Per tale ragione, i pazienti in questa condizione, così come animali da esperimento (gatti) con lesioni del locus coeruleus, si muovono e "mimano i loro sogni". Di solito il disordine risponde al trattamento con le benzodiazepine. [29]

1.2.10 Cronotipo

Il cronotipo è definito come la variazione individuale dei tempi di sonno/veglia ed è ampiamente influenzato dalla luce ambientale, dalla genetica e dallo stadio di sviluppo umano. La maggior parte degli individui (60%) rientra nella *tipologia intermedia*, ma il cronotipo può oscillare da mattinieri estremi (*cronotipo mattutino*) a "gufi notturni" (*cronotipo notturno*). [30]

Le persone di tipo mattutino (dette "allodole") possono essere descritte come quelle persone che si svegliano naturalmente circa 2 ore prima della maggior parte della popolazione e sono pronte per dormire tra le 20:00 e le 22:00; per loro la mezzanotte è il cuore della notte.

Le persone di tipo notturno (dette "gufi") sono invece quelle persone che si svegliano naturalmente circa 2 ore dopo rispetto alla maggior parte della popolazione e non si sentono assonnate fino alla mezzanotte. [31]

Il disallineamento circadiano può verificarsi qualora i cronotipi notturni debbano svegliarsi presto, ad esempio perché il loro lavoro lo richiede, oppure i cronotipi mattutini debbano fare un turno notturno. Questa disconnessione tempo di sonno preferito/tempi imposti dalla società e dagli obblighi, noti anche come "social jet-lag", possono portare a debito di sonno e allo sviluppo di condizioni di salute croniche. [30]

I diversi cronotipi differiscono anche per i parametri biologici (es.: temperatura corporea, melatonina e cortisolo) e per le loro performance cognitive (es.: attenzione, memoria e

funzioni esecutive). Le differenze, inoltre, possono essere osservate anche studiando i tratti di personalità e la prevalenza di disordini psichiatrici. [32]

La ricerca sul disallineamento circadiano e lo sviluppo di patologie ha evidenziato come i cronotipi serali siano maggiormente a rischio di sviluppare patologie. Infatti questi preferiscono rimanere alzati fino a tardi e dormire fino a tardi, causando un ritardo di fase del loro sistema circadiano. Indipendentemente dalla durata del sonno, questo cronotipo è stato associato ad un aumento della frequenza cardiaca a riposo, pressione sanguigna più alta, ormoni dello stress elevati, OSAS, livelli di HDL più bassi, BMI più elevato e diabete di tipo 2. [30]

1.3 Ictus e ritmo circadiano

Una notevole serie di evidenze sono alla base del concetto che l'insorgenza di molte patologie acute dell'apparato cardiovascolare non sia distribuita casualmente nell'arco del tempo, ma presenti alcuni aspetti ritmici temporali variabili sulla base dell'ora del giorno, del giorno della settimana o del mese dell'anno.

Per alcuni eventi cardiovascolari è stato documentato un andamento circadiano (Tabella 6). Fra questi, ad esempio, l'ictus e la rottura/dissezione degli aneurismi dell'aorta. L'ictus rappresenta il risultato finale di una serie di patologie, sia di tipo ischemico che emorragico, che interessano il sistema vascolare cerebrale, e tuttora rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di disabilità. Anche per l'ictus, sia ischemico che emorragico, una serie di studi ha confermato l'esistenza di una spiccata variabilità circadiana con picco principale al mattino. Si calcola che circa il 55% di tutti gli eventi ischemici, il 34% di quelli emorragici e il 50% degli episodi ischemici transitori si verifichino all'interno della fascia oraria mattutina.

Eventi cardiovascolari	Eventi emodinamici	Fattori biochimici
Angina silente	Frequenza cardiaca	Adrenalina-noradrenalina
Angina stabile	Gittata cardiaca	Aldosterone
Angina instabile	Flusso coronarico	Renina
Aritmie ventricolari	Pressione arteriosa	Prostaglandine
Aritmie sopraventricolari	Pressione polmonare	Serotonina
Arresto cardiaco	Resistenze periferiche	Aggregabilità piastrinica
Edema polmonare cardiogeno	Tono vasale	Ematocrito
Embolia polmonare	Tono coronarico	Viscosità
Embolia arteriosa periferica	Funzione endoteliale	Colesterolo
Ictus ischemico	Stress ossidativo	Cortisolo
Ictus emorragico		Coagulazione (PT, aPTT)
Emorragia subaracnoidea		Fibrinolisi (t-PA, PAI-1)
Infarto acuto miocardico Q		Omocisteina
Infarto acuto miocardico non-Q		Interleukina-6
Morte cardiaca improvvisa		
Rottura/dissecazione degli aneurismi aortici		

Tabella 6 Principali eventi cardiovascolari e fattori biochimico/emodinamici di cui è nota la variabilità circadiana. [33]

Il sonno influisce sulla funzione cerebrale e può contribuire alla patologia cerebrovascolare attraverso una varietà di meccanismi diretti e indiretti. L'indagine del ritmo circadiano mostra una maggiore incidenza di ictus tra le ore 6:00 e le 12:00. Fattori di rischio per l'ictus come ipertensione, cardiopatia ischemica e diabete sono modificati dal sonno e dall'apnea notturna. [34]

In particolare Madihah Hepburn e colleghi in una pubblicazione del 2018 hanno trattato il tema del ritmo circadiano del sonno. Studi osservazionali hanno riconosciuto che nell'uomo si verifica un "modello temporale" dell'ictus. Sia l'ictus ischemico che emorragico hanno un pattern bimodale con il picco maggiore di eventi al mattino e il picco minore di sera, il 20-40% degli ictus ischemici si verificano di notte, soprattutto all'inizio del sonno. Questo ritmo circadiano è collegato all'ictus ischemico, anche quando altri fattori di rischio cardiovascolare sono corretti. Questa periodicità rientra nelle stesse linee di mortalità dello stroke, con uno studio che mostra come la mattina gli ictus sono più probabilmente fatali rispetto al pomeriggio, anche quando variabili di età, gravità e genere sono stati corretti.

Sebbene fattori esterni come la variazione stagionale, ad esempio una maggiore frequenza di stroke a causa di embolia ed emorragia intracerebrale (ICH) durante i mesi invernali, siano stati osservati, una maggiore ricerca suggerisce che i fattori endogeni siano i principali a contribuire alla variazione temporale dello stesso. Questi fattori endogeni includono la variabilità diurna della pressione sanguigna, le fluttuazioni del sistema nervoso autonomo e l'ipercoagulabilità. Di solito la pressione sanguigna diminuisce la sera di circa il 10% e ha un'impennata al mattino al momento del risveglio. Anche il sistema nervoso autonomo ha un tipico ritmo circadiano, con un picco dell'attività simpatica al mattino presto, che si correla con l'aumento mattutino della pressione arteriosa. Inoltre, anche il nostro equilibrio emostatico è influenzato dal ritmo circadiano, con ematocrito, aggregazione piastrinica e ipercoagulabilità aumentati al mattino. Questi fattori endogeni possono essere la ragione dell'aumentata suscettibilità agli ictus al mattino. Una buona dose degli ictus mattutini, i cosiddetti "*wake-up stroke*", sono di natura embolica. Sembra che ci sia una maggiore frequenza di fibrillazione atriale parossistica durante le ore notturne e le prime ore mattutine. La patogenesi che sottolinea la relazione tra il sonno e l'aritmia può essere correlata a picchi di attività autonomica, che si verificano durante il sonno e innescano l'instabilità dell'attività elettrica cardiaca, così come i picchi REM indotti dal sistema nervoso autonomo. Questi cambiamenti nel tono vascolare possono portare a breve riduzione della gittata cardiaca e aumentato rischio trombogeno, con possibilità di embolizzazione durante i periodi di fibrillazione parossistica atriale. [35]

La disregolazione del ritmo circadiano e del sonno è un fattore di rischio potenzialmente modificabile dell'ictus ischemico e può esserne una conseguenza. L'evidenza pre-clinica suggerisce un effetto diretto del sonno e della disfunzione del ritmo circadiano endogeno sul volume delle lesioni e sul recupero post-ictus. Nell'uomo, la letteratura sul sonno e sull'ictus si è concentrata principalmente sull'apnea ostruttiva del sonno. Tuttavia, l'impatto dei disturbi del sonno non correlati all'apnea, dell'architettura del sonno e della disfunzione del ritmo circadiano endogeno nell'ictus ischemico rimane poco chiaro. Una revisione sistematica di pubblicazioni in tre principali banche dati, che va dall'inizio del lavoro al 7 agosto 2018, ha identificato 67 studi che soddisfano i criteri di inclusione. La lunga durata del sonno o i disturbi del sonno aumentano significativamente il rischio di ictus ischemico. L'ictus ischemico è stato associato alla disregolazione dell'architettura del sonno e alla disfunzione del ritmo circadiano endogeno, fattori che sono generalmente associati alla gravità post-ictus e al risultato funzionale. È importante sottolineare che nessuno studio ha esaminato l'impatto diretto della disfunzione del ritmo circadiano come fattore di rischio per l'ictus ischemico. La maggior parte degli studi era di qualità da moderata a elevata. Tuttavia, la metodologia e le caratteristiche dell'ictus (ad es. topografia e gravità) erano eterogenee, limitando così conclusioni generalizzabili. Inoltre, raramente sono stati valutati gli esiti del neuroimaging a priori in combinazione con il sonno e le caratteristiche circadiane. [36]

Come dimostrato da Brown e colleghi in uno studio del 2009, vi sono prove crescenti che le perturbazioni del sonno influenzino il rischio di ictus. Il lavoro a turni, che comprende lavoro a turni notturni a lungo termine, turni serali e lavoro a turni a rotazione, è noto per interrompere i ritmi circadiani ed è associato ai fattori di rischio delle malattie vascolari e all'aumentata secrezione delle catecolamine. Diversi studi prospettici hanno identificato il lavoro a turni notturni in rotazione come un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, con risultati contrastanti sulla mortalità cardiovascolare. L'associazione tra lavoro a turni e malattia cerebrovascolare non è stata ben studiata. È stato segnalato un piccolo studio caso-controllo dall'Europa, senza alcuna associazione identificata.

In una precedente analisi nell'ambito dello "Studio sulla salute degli infermieri", il lavoro a turni notturni a rotazione era stato associato a un rischio più elevato di sviluppare malattie coronariche. L'obiettivo dello studio era di valutare la relazione tra lavoro a turni notturni in rotazione e l'incidenza dell'ictus ischemico in quella stessa coorte, migliorando la comprensione dell'associazione tra sonno e malattia vascolare e identificando un nuovo potenziale fattore di rischio modificabile per l'ictus. E' stato ipotizzato che il lavoro a turni

sarebbe positivamente associato al rischio di ictus ischemico e, inoltre, che ci sarebbe una relazione dose-risposta.

Le attuali analisi dimostrano un'associazione indipendente tra lavoro a turni notturni a rotazione e rischio di ictus ischemico in una coorte di infermiere non ispaniche. È stata osservata una correlazione lineare tra il numero di anni di lavoro a turni notturni a rotazione e il rischio di ictus ischemico, con un aumento del 4% del rischio di ictus ischemico per ogni 5 anni di lavoro a turni. Nonostante la tendenza lineare identificata, può esistere un effetto soglia, poiché il rischio è aumentato in modo significativo solo per le donne che hanno lavorato 15 o più anni con turni notturni a rotazione. L'unico altro studio prospettico fino ad ora rivolto a una domanda simile non ha riportato alcuna associazione tra lavoro a turni e rischio di ictus ischemico. Tuttavia, questo studio è stato limitato da problemi metodologici tra cui dimensioni ridotte, follow-up limitato e classificazione errata dell'esposizione. Altri due studi non rettificati dall'Europa non sono riusciti a dimostrare una chiara relazione tra lavoro a turni notturni in rotazione e mortalità per ictus. Questo studio aggiunge il lavoro di turno notturno a rotazione all'elenco dei fattori di rischio condivisi per l'ischemica cardiaca e la malattia cerebrovascolare, sebbene la soglia apparente appaia più bassa (circa 6 anni) per gli esiti cardiovascolari rispetto ai più lunghi ≥15 anni identificati nello studio attuale per l'ictus. [37]

Ulteriori studi sulla desincronizzazione dell'orologio circadiano sono stati effettuati, prendendo come modello i ratti. La desincronizzazione dell'orologio circadiano è implicata nella fisiopatologia delle malattie cardiovascolari e dei relativi fattori di rischio (ad es. obesità, diabete). Pertanto, è stata esaminata la misura in cui la desincronizzazione circadiana aggrava gli esiti dell'ictus ischemico, i suoi effetti dannosi sulla gravità dell'ictus e se sono ulteriormente modificati dal sesso biologico. L'incidenza del ritmo circadiano in tutti i ratti maschi e femmine è stata osservata durante l'esposizione a un ciclo fisso luce-buio (light-dark, LD) 12:12, ma è stato disregolato quando questo ciclo LD è stato spostato (12 ore in anticipo/5 giorni) per circa 7 settimane.

L'interruzione del ritmo circadiano ha esacerbato l'outcome dell'ictus in entrambi i ratti LD-spostati, maschi e femmine, e ha ulteriormente amplificato le differenze sessuali nelle menomazioni dell'ictus. Nei maschi, ma non nelle femmine, l'interruzione circadiana dopo l'esposizione al ciclo LD-spostato era caratterizzata da alti tassi di mortalità. Nelle femmine sopravvissute, la desincronizzazione circadiana dopo l'esposizione a cicli LD-spostati ha prodotto aumenti significativi del volume dell'infarto ictus-indotto e deficit senso-motori, con corrispondente diminuzione dei livelli sierici di IGF-1.

Questi risultati suggeriscono che l'interruzione del ritmo circadiano, associata ai programmi di lavoro a turni o alla natura irregolare del nostro lavoro quotidiano e/o ambienti sociali, può interagire con altri fattori di rischio non modificabili, come il sesso biologico, per modulare gli effetti patologici dell'ictus. [38]

Per quanto riguarda la correlazione tra ictus e sonno, Wenzhen Li e colleghi hanno pubblicato una revisione sistematica di tutti gli studi di coorte prospettici pubblicati sui database PubMed ed Embase fino a gennaio 2016. Rispetto a chi dormiva 7 ore/giorno, il rischio relativo di stroke era pari a 1.07 per ogni durata del sonno più breve di 1 ora negli individui che dormivano <7 ore/giorno e di 1.17 per ogni ora di aumento. Quindi sia una breve che una lunga durata del sonno sono fattori predittivi degli esiti dell'ictus e la lunga durata del sonno è un indicatore significativo della mortalità per ictus. [39]

Un recente studio del 2020 ha evidenziato l'associazione tra durata del sonno-pisolino di mezzogiorno-qualità del sonno-cambiamenti nella durata del sonno e l'ictus ischemico e i suoi sottotipi. Si è visto che chi aveva una durata del sonno più lunga (≥9 ore/notte), rispetto ai partecipanti con una durata del sonno di 7-8 ore/notte, presentava un maggiore rischio di ictus totale (Hazard Ratio, HR, 1.23), mentre un sonno più breve (<6 ore/notte) non ha avuto effetti significativi sul rischio di ictus. L'HR degli ictus totali riguardante il pisolino di mezzogiorno maggiore di 90 minuti era di 1.25, rispetto a chi dormiva da 1 a 30 minuti. I risultati per l'ictus ischemico sono simili. Considerando la qualità del sonno, chi aveva una scarsa qualità ha mostrato un rischio aumentato del 29%, 28% e 56% rispettivamente di ictus totale, ischemico ed emorragico. Dunque una lunga durata del sonno, una lunga durata del pisolino di mezzogiorno e una scarsa qualità del sonno sono indipendentemente associate ad una maggiore incidenza di ictus ischemico. Una persistente lunga durata del sonno, o un cambio da una media durata del sonno ad una lunga durata, incrementano il rischio di ictus ischemico. [40]

Gasanov e colleghi hanno condotto uno studio il cui scopo era di indagare la struttura del sonno notturno in relazione allo stadio dell'ictus e alla posizione del centro della lesione. Sono stati osservati 18 pazienti con ictus ischemico e 5 individui sani. La diagnosi è stata verificata in tutti i casi dalla tomografia computerizzata. Sono state eseguite indagini neurologiche cliniche e polisonnografia (elettroencefalografia, elettrooculografia, elettromiografia). L'analisi dei parametri del sonno è stata effettuata secondo il programma elaborato dal "Center of Sleep Research" dell'Accademia medica Sechenov di Mosca. Questo programma include l'analisi della struttura del sonno segmentale, oltre ai parametri standard. La qualità del sonno è stata stimata dallo Sleep Index (Slind), in base al grado di

integrità o di distruzione della sua struttura. Nei pazienti è stata rivelata una rude disorganizzazione della struttura del sonno notturno, compresi disturbi dei meccanismi dell'intera organizzazione del sonno, nonché della generazione e del mantenimento delle sue fasi separate. I disturbi del sonno nei pazienti con ictus ischemico erano collegati alla posizione del focus ischemico nell'emisfero destro e nelle strutture mediali e profonde. [41] Dunque è possibile concludere dicendo che la relazione tra ritmo circadiano ed ictus ischemico è ormai oggetto di studio da diversi anni. Per quanto riguarda la circadianità dello stroke, numerosi studi hanno evidenziato aspetti ritmici temporali variabili sulla base dell'ora del giorno, del giorno della settimana o del mese dell'anno. Meno noto invece è l'impatto della disregolazione del ritmo circadiano, della struttura del sonno, della qualità del sonno e della sua durata nell'outcome e nella tipologia dell'ictus ischemico. Per questo sono necessari ulteriori studi.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di valutare se esista una correlazione tra il ritmo circadiano e l'outcome dell'ictus ischemico.

Più nello specifico, si vuole indagare se esistano specifici cronotipi che, in seguito ad un ictus di natura ischemica, hanno esiti più o meno invalidanti rispetto agli altri, con l'obiettivo di definire se esiste una chiara associazione tra cronotipo ed outcome dello stroke e se si possa definire una tipologia di ritmo circadiano come un possibile fattore di rischio per malattia cerebrale ischemica.

In particolare, lo studio del ritmo circadiano è stato condotto definendo il cronotipo di ogni partecipante allo studio, e per fare questo è stato utilizzato un questionario universale e validato: il *Morningness-Eveningness Questionnaire* versione Auto-Somministrata (MEQ-SA).

Per valutare l'outcome dell'ictus ischemico sono state impiegate le due scale neurologiche più largamente validate in letteratura: la *modified Rankin Scale* (mRS) e la *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

3 MATERIALI E METODI

Per condurre lo studio sono stati reclutati i pazienti giunti presso la Clinica di Neurologia degli Ospedali Riuniti di Ancona con diagnosi di ictus ischemico, nell'arco temporale di circa 16 mesi.

Per ogni paziente sono state valutate le seguenti caratteristiche: età, sesso, MEQ-SA score, tipologia di stroke, presenza di forame ovale pervio (FOP), presenza di cardiopatia cronica (CCA), presenza di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), presenza di fibrillazione atriale non valvolare (NVAF), presenza di ipertensione (HYP), presenza di dislipidemia (DYS), storia di fumo (EX-SMOKE) o presenza di fumo attivo (SMOKE), presenza di diabete mellito di tipo 2 (T2DM), NIHSS calcolato all'ingresso in reparto (NIHSS_T0), a 24 ore (NIHSS_T24) e a 7 giorni (NIHSS_7d), Rankin calcolato all'ingresso in reparto (RANKIN_ADM) e alla dimissione (RANKIN_DIS). La tipologia di stroke è stata raccolta come variabile categoriale, considerando TACI, LACI, PACI, POCI e TIA.

Età, MEQ-SA score, NIHSS_T0, NIHSS_T24, NIHSS_7d, RANKIN_ADM, RANKIN_DIS sono stati raccolti come variabili continue. FOP, CCA, OSAS, HYP, DYS, EX-SMOKE, SMOKE, T2DM sono stati raccolti come variabili dicotomiche. Lo score MEQ-SA è stato ricategorizzato in due variabili categoriali. La prima suddivide il MEQ-SA in serotino (MEQ-SA: XX-YY), moderatamente serotino (MEQ-SA: YY-NN), intermedio (MEQ-SA: NN-UU), moderatamente mattutino (MEQ-SA: UU-PP) e mattutino (MEQ-SA: PP-YY). La seconda suddivide il MEQ-SA score in tre categorie, serotino (MEQ-SA: XX-NN), intermedio (NN-UU) e mattutino (UU-YY).

Quindi, a tutti i pazienti in reparto di degenza con stroke, è stato somministrato il MEQ-SA e il punteggio ottenuto è stato utilizzato per definire il cronotipo di ogni singolo paziente. Un punteggio da 16 a 30 identifica un tipo "decisamente serotino", da 31 a 41 "moderatamente serotino", da 42 a 58 "intermedio", da 59 a 69 "moderatamente mattutino" e da 70 a 86 "decisamente mattutino". Utilizzando i punteggi ottenuti con il MEQ-SA, i pazienti sono stati classificati secondo il loro cronotipo in "mattutini" se il punteggio è superiore o uguale a 59 (early-rising), "intermedi" tra 42 e 58 (intermediate-rising) e "serotini" inferiore o uguale a 41 (late-rising).

Le variabili dicotomiche e categoriali sono state presentate come numero assoluto e percentuale, e confrontate con il test del chi-quadro. La normalità delle variabili continue è stata testata con il test di Kolomogorov-Smirnov: le variabili distribuite normalmente sono state presentate come media e deviazione standard (SD) e confrontate con il t-test per

variabili indipendenti, le variabili non-normalmente distribuite sono state presentate come mediana e range interquartile [IQR] e confrontate con il test non parametrico U di Mann-Whitney. La media ed il trend di distribuzione di variabili continue confrontate su variabili categoriali sono state ottenute con l'analisi di varianza (ANOVA).

Più nello specifico, di seguito vengono illustrati ed approfonditi il MEQ-SA, l'mRS e l'NIHSS.

Il *Morningness-Eveningness Questionnaire* versione Auto-Somministrata (MEQ-SA) è un questionario di autovalutazione validato che fornisce come risultato finale un punteggio, calcolato in relazione alle risposte a delle domande, sulla base del quale viene definito il cronotipo del sonno dei partecipanti allo studio. [42] E' stato sviluppato dai ricercatori James A. Horne e Olov Östberg nel 1976 ed è ancora oggi utilizzato. A partire dal 1900, infatti, con il lavoro di O'Shea ha destato sempre più interesse la ricerca riguardo il ritmo circadiano, ed in particolare le differenze interindividuali riguardanti la tipologia cronotipica degli individui ("morningness" o "eveningness"). Tuttavia, indagini specifiche su questo campo non sono state fatte fino a Freeman e Hovland (1934) e Kleitman (1939). Sebbene i gruppi identificati in primis erano quattro, Kleitman ha rigettato questa classificazione e ha istituito due sole categorie: i "tipi mattutini" e i "tipi serotini". Identificò inoltre un ulteriore gruppo, i "tipi intermedi", a cui però diede meno importanza. Öquist (1970) creò un "Morningness-Eveningness Questionnaire" svedese che sembrò essere appropriato per fare delle distinzioni tra le 2 categorie estreme. Östberg (1973) ha modificato questo questionario per renderlo utilizzabile in uno studio riguardante il ritmo circadiano dell'introito di cibo e della temperatura orale, concluse che con questa sua evoluzione era divenuto appropriato per distinguere i due gruppi (mattutini e serotini) e che effettivamente tra i due cronotipi c'erano differenze riguardanti l'intake di cibo e la temperatura giornaliera. In seguito Östberg revisionò il questionario per condurre degli studi riguardanti il lavoro a turni, quindi le domande divennero 14 ed erano appropriate per discernere le differenze interindividuali. Proprio questa versione svedese del questionario è stata poi utilizzata come base per la versione inglese. Tuttavia, le differenze culturali tra il popolo britannico e quello svedese hanno fatto sì che venisse modificato nuovamente, aggiungendo nuove domande ed eliminandone altre. [43]

Il MEQ-SA è costituito da 19 domande a scelta multipla, ogni domanda ha 4 o 5 opzioni di risposta e ogni risposta corrisponde ad un punteggio. Una volta risposte a tutte le 19 domande, viene sommato il punteggio di ogni singola risposta per ottenerne uno totale: i punteggi rientrano in un range tra 16 e 86 e sono stratificati in fasce, ognuna delle quali

identifica uno specifico cronotipo. Un punteggio da 16 a 30 identifica un tipo "decisamente serotino", da 31 a 41 "moderatamente serotino", da 42 a 58 "intermedio", da 59 a 69 "moderatamente mattutino" e da 70 a 86 "decisamente mattutino".

Più nello specifico, le domande sono:

1) A che ora preferiresti alzarti, più o meno, se fossi completamente libero di programmare la tua giornata?
2) A che ora preferiresti andare a letto, più o meno, se fossi completamente libero di programmare la tua serata?
3) Se di solito ti devi alzare ad una certa ora del mattino, hai proprio bisogno di sentire la sveglia per svegliarti?
4) Normalmente, quando non vieni risvegliato in modo inaspettato, trovi facile o difficile alzarti la mattina?
5) Al mattino, nella prima mezz'ora dopo che ti sei svegliato, quanto ti senti sveglio?
6) Nella prima mezz'ora dopo che ti sei svegliato, hai fame?
7) Come ti senti nella prima mezz'ora dopo che ti sei svegliato?
8) Rispetto all'orario in cui vai a letto di solito, a che ora andresti a letto se il giorno dopo non avessi impegni?
9) Hai deciso di fare ginnastica insieme ad un amico, un'ora per due volte alla settimana. Il tuo amico è disponibile dalle 7 alle 8 del mattino. Tenendo presente i tuoi ritmi, come te la caverai?
10) Alla sera, a che ora più o meno ti senti stanco e hai bisogno di dormire?
11) Devi fare un test: sai che durerà due ore, sai che sarà mentalmente molto faticoso, e vuoi essere al massimo della forma per farlo bene. Considerando i tuoi ritmi, quale orario sceglieresti?
12) Se dovessi andare a letto alle 11 di sera, quanto saresti stanco?
13) Sei andato a letto alcune ore più tardi del solito, ma il giorno dopo non ti devi alzare ad un'ora particolare. Che cosa farai?
14) Questa notte dovrai stare sveglio per lavoro dalle 4 alle 6 del mattino. Il giorno dopo non hai alcun impegno. Che cosa farai?
15) Devi fare due ore di lavoro fisicamente pesante e sei libero di pianificare la tua giornata. Considerando i tuoi ritmi, che orario sceglieresti?
16) Hai deciso di fare ginnastica insieme ad un amico, un'ora per due volta la settimana. Il tuo amico è disponibile dalle 10 alle 11 di sera. Tenendo presente i tuoi ritmi, come te la caverai?

17) Supponiamo che tu possa scegliere il tuo orario di lavoro. Sai che devi lavorare per cinque ore al giorno, sai che il tuo lavoro è interessante e vieni pagato a seconda di quanto rendi. A che ora, più o meno, sceglieresti di iniziare a lavorare?
18) A che ora del giorno, più o meno, ti senti al massimo?
19) Ci sono tipi mattutini, che sono più in forma al mattino, e tipi serotini, che sono più in forma alla sera. Tu che tipo sei?

Per valutare gli esiti in seguito ad ictus, le scale neurologiche ad oggi più utilizzate sono: la *modified Rankin Scale* (Scala di Rankin modificata) e la *National Institute of Health (NIH) Stroke Scale* (Scala del National Institute of Health (NIH) per l'ictus).
La scala di Rankin, introdotta dal Dottor John Rankin nel 1957, è ancora oggi la scala più utilizzata nei trial clinici per valutare l'outcome dell'ictus acuto. Successivamente è stata modificata da Charles Warlow e il suo gruppo per essere utilizzata nello studio UK-TIA, nel 1980. L'attuale Rankin Scale è stata pubblicata nel 1988 da Van Swieten e colleghi, che hanno lavorato sulla riproducibilità della stessa (Tabella 7).

Grado	Descrizione
0	Assenza di sintomi
1	Nessuna disabilità significativa malgrado i sintomi: è in grado di svolgere tutte le attività e i compiti abituali
2	Disabilità lieve: incapace di svolgere tutte le attività precedenti ma capace di badare alle proprie faccende senza assistenza
3	Disabilità moderata: richiede qualche aiuto, ma è in grado di deambulare senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: incapace di camminare senza assistenza e incapace di badare ai bisogni del proprio corpo senza assistenza
5	Disabilità grave: costretto a letto, incontinente e bisognoso di assistenza infermieristica costante e di attenzione
6	Deceduto

Tabella 7 mRS [44]

La scala modificata di Rankin valuta l'invalidità in seguito a ictus. La mRS può essere confrontata nel tempo per verificare il recupero e il grado di disabilità persistente.
La scala ha un punteggio da 0 a 6, un punteggio pari a 0 indica l'assenza di disabilità, un punteggio pari a 5 indica una disabilità tale da richiedere l'assistenza infermieristica continua, e un punteggio pari a 6 indica la morte.
Viene utilizzata nella ricerca clinica da più di 30 anni ed è lo standard per valutare l'outcome funzionale in pazienti con ictus, gli ambiti di applicazione sono quindi la routine clinica e le indagini scientifiche.
Numerosi studi hanno dimostrato che questa scala correla con indicatori della patologia, quali: tipo di stroke, dimensioni della lesione, danno neurologico. [45] Inoltre viene utilizzata in alcuni trial clinici, di dimensioni appropriate, per valutare l'efficacia delle terapie utilizzate per l'ictus.
La scala di Rankin è penalizzata da alcune sue caratteristiche: numero limitato di gradi, qualità che la rende meno sensibile ai minimi cambiamenti clinici rispetto ad altre scale utilizzate per lo stroke, determinazione soggettiva dei gradi e bassa riproducibilità del punteggio da parte degli esaminatori e dei pazienti. [44] Inoltre, viene utilizzata per valutare la disabilità in pazienti che hanno subìto un ictus, ma la qualità di vita di ciascun individuo e la sua indipendenza sono influenzate da un'ampia gamma di fattori, tra cui la presenza di precedenti comorbidità e lo stato socioeconomico. [45]
Si tratta però di una scala molto semplice per la valutazione degli esiti in seguito a ictus, paragonabile alla *Glasgow Outcome Scale* in seguito a trauma cranico. L'affidabilità è ben stabilita. La validità prognostica come coefficiente di correlazione lineare in confronto con l'*European Stroke Scale* differisce dopo un mese di 0,55 e dopo 8 mesi di 0,45. Le singole categorie si basano essenzialmente sulla mobilità del paziente. La scala non è molto sensibile, però è molto semplice. E' sicuramente indicata a rappresentare semplicemente e chiaramente il risultato finale di uno studio molto ampio. [46]
La NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) viene utilizzata dal clinico per valutare la severità dell'ictus e come predittore dell'outcome, in pazienti con ictus in un setting acuto. Per quanto riguarda la severità, un aumento del punteggio NIHSS corrisponde ad uno stroke più severo, inoltre è stato dimostrato che il punteggio correla con la dimensione della zona infartuata (misurata tramite TAC e RM). Quando viene valutata entro le 48 ore seguenti l'ictus, questa scala ha dimostrato una correlazione con l'outcome clinico a 3 mesi e ad 1 anno dall'evento. Pazienti con un punteggio NIHSS totale ≤ 4 solitamente hanno un outcome

più favorevole ed una più elevata probabilità di tornare ad un'indipendenza funzionale, a prescindere dal trattamento. [45]

In particolare, esplora 11 item:

Funzione da esaminare - Istruzioni	Punteggi	orario visita				
		8	12	16	20	24
1a. Livello di coscienza: vigilanza L'esaminatore deve scegliere una risposta anche se la valutazione è resa difficoltosa dalla presenza di tubi endotracheali, difficoltà linguistiche, traumi o medicazioni orotracheali. Il punteggio '3' viene attribuito solo se il paziente non fa alcun movimento (eccettuati i riflessi posturali) in risposta a stimolazioni nocicettive.	**0.** Vigile **1.** Soporoso, ma obbedisce, risponde o esegue in seguito a stimoli di modesta entità. **2.** Stuporoso, presta attenzione solo in seguito a stimolazioni ripetute, oppure compie movimenti (non stereotipati) in seguito a stimoli intensi o dolorosi. **3.** Gli stimoli suscitano solo risposte motorie riflesse o manifestazioni vegetative, oppure non c'è alcuna risposta.	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
1b. Livello di coscienza: orientamento Va chiesto al paziente prima in che mese siamo e poi la sua eta'. Le risposte devono essere precise: risposte parziali non vanno considerate valide. Se il paziente è afasico o stuporoso (1a='2') il punteggio è '2'. Se il paziente non può parlare perche' perchè intubato o per trauma orotracheale, disartria grave, difficoltà linguistiche o altro problema non secondario ad afasia, il punteggio è '1'.	**0.** Risponde correttamente ad entrambe le domande. **1.** Risponde correttamente ad una delle due domande. **2.** Non risponde correttamente a nessuna delle due domande.	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐
1c. Livello di coscienza: comprensione ed esecuzione di ordini semplici Va chiesto al paziente di aprire e chiudere gli occhi e poi di aprire e chiudere la mano non paretica. Se le mani non possono essere usate, l'ordine va sostituito con un altro comando semplice. L'ordina si considera correttamente eseguito anche se il paziente non riesce a portarlo a termine per ipostenia. Se il paziente non risponde al comando verbale, l'esaminatore può mimare il gesto e dare comunque un punteggio. Se il paziente ha esiti di trauma, amputazioni o altri impedimenti fisici vanno utilizzati ordini semplici adeguati. Viene valutato solo primo tentativo.	**0.** Esegue correttamente entrambi gli ordini. **1.** Esegue correttamente uno dei due ordini. **2.** Non esegue correttamente nessuno dei due ordini.	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐
2. Sguardo Si valutano solo i movimenti oculari orizzontali, volontari o riflessi (oculocefalici), ma senza ricorso al test calorico. Se il paziente ha una deviazione coniugata dello sguardo che può essere superata dall'attività volontaria o riflessa, il punteggio è '1'. In caso di paralisi periferica isolata (III, IV o VI nervo cranico) il punteggio è '1'. Lo sguardo è valutabile anche negli afasici. In caso di trauma oculare, bende, cecità o altri disturbi visivi preesistenti verrà valutata la motilità riflessa e il punteggio verrà attribuito a discrezione dell'esaminatore. Stabilire un contatto visivo col paziente e poi muoversi attorno a lui può a volte servire a svelare la presenza di una paralisi parziale dello sguardo.	**0.** Normale. **1.** Paralisi parziale dello sguardo orizzontale. Lo sguardo è anormale in uno od entrambi gli occhi, ma non c'è paralisi totale o deviazione forzata. **2.** Deviazione forzata dello sguardo, o paralisi totale. La manovra oculocefalica non riesce a spostare gli occhi oltre la linea mediana.	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐
3. Campo visivo Il campo visivo (quadranti superiori ed inferiori) viene valutato per confronto o con la tecnica della minaccia visiva, a seconda della situazione. Il movimento laterale dello sguardo verso le dita in movimento è considerato indice di normalità del campo visivo da quel lato. In presenza di cecità mono-oculare, si valuta il campo visivo dell'occhio sano. Il punteggio '1' va attribuito solo in caso di chiara asimmetria. In presenza di cecità bilaterale, qualsiasi ne sia l'origine, il punteggio è '3'. Il test va concluso con la stimolazione simultanea bilaterale. Se c'è estinzione il punteggio è '1' e il risultato viene utilizzato per rispondere alla domanda 11 (inattenzione).	**0.** Normale. Assenza di deficit campimetrici. **1.** Emianopsia parziale (quadrantopsia). **2.** Emianopsia completa. **3.** Emianopsia bilaterale (include la cecità bilaterale di qualunque causa).	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
4. Paralisi facciale Va chiesto al paziente di mostrare i denti, alzare le sopracciglia e chiudere gli occhi. Le richieste possono essere mimate. In caso di afasia o scarsa collaborazione, va valutata la simmetria dei movimenti del volto in risposta agli stimoli dolorosi. Se il paziente ha esiti di trauma, bende, tubo orotracheale, cerotti o altre ostacoli fisici all'esame completo della faccia, questi dovrebbero essere rimossi per quanto possibile.	**0.** Assente. Movimenti facciali simmetrici. **1.** Paresi lieve. Spianamento del solco naso-labiale. Asimmetria del sorriso. **2.** Paresi parziale. Ipostenia totale o subtotale della metà inferiore della faccia. **3.** Paralisi completa mono- o bilaterale. Assenza di movimenti della metà superiore ed inferiore della faccia.	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

5a. Motilità dell'arto superiore sinistro L'arto superiore va posizionato dall'esaminatore con le palme verso il basso, a 90° se il paziente è seduto o a 45° se è supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 10 secondi. Se è afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.	**0.** Nessuno slivellamento per 10" **1.** Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 10" **2.** Caduta prima di 10" **3.** Presenza di movimento a gravità eliminata **4.** Nessun movimento **NV.** Amputazione o anchilosi (spiegare)	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐
5b. Motilità dell'arto superiore destro idem come sopra	idem come sopra	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐
6a. Motilità dell'arto inferiore sinistro L'arto inferiore va esaminato sollevandolo con un angolo di 30° a paziente supino. Il paziente deve mantenere la posizione per 5 secondi. Il paziente afasico viene incoraggiato usando un tono imperioso e la mimica, ma non con stimoli dolorosi. Gli arti si esaminano uno alla volta, iniziando dal lato non paretico. In caso di amputazione o di anchilosi si assegna il punteggio 'NV' (non valutabile). Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio.	**0.** Nessuno slivellamento per 5" **1.** Slivellamento (senza caduta) prima che siano trascorsi 5" **2.** Caduta prima di 5" **3.** Presenza di movimento a gravità eliminata **4.** Nessun movimento **NV.** Amputazione o anchilosi (spiegare)	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐
6b. Motilità dell'arto inferiore destro idem come sopra	idem come sopra	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ NV ☐
7. Atassia degli arti Questa prova è finalizzata al rilevamento di un disturbo di circolo posteriore. Deve essere eseguita con il paziente ad occhi aperti, in caso di deficit del campo visivo assicurarsi che la prova avvenga nella parte non compromessa. La prova indice-naso e calcagno-ginocchio viene eseguita su entrambi i lati, e la asimmetria è considerata presente solo in assenza di deficit di forza. L'atassia è considerata assente in caso di plegia o paresi grave, o se il paziente non collabora. Il punteggio 'NV' sarà assegnato solo in caso di amputazione o anchilosi dell'arto, fornendo spiegazione scritta.	**0.** Assente **1.** Presente o all'arto superiore o all'inferiore **2.** Presente sia all'arto superiore che all'arto inferiore. **NV.** Amputazione o anchilosi (spiegare)	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐
8. Sensibilità Si stima valutando la risposta del paziente alla puntura di spillo su tutte le sezioni corporee (braccia [non mani], gambe, tronco, viso). Il punteggio '2' dovrebbe essere assegnato solo quando puo' essere chiaramente dimostrata una perdita sensoriale grave o totale.	**0.** Normale **1.** Ipoestesia lieve o moderata. Il paziente riferisce che la puntura di spillo è meno acuta sul lato affetto, oppure non avverte senzazioni dolorose ma è consapevole di essere toccato. **2.** Ipoestesia grave. Il paziente non sente di essere toccato sul lato affetto	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐
9. Linguaggio Molte informazioni sulla comprensione si deducono dalle precedenti sezioni della scala. Al paziente viene chiesto di descrivere cio' che sta accadendo nella vignetta allegata, di denominare gli oggetti illustrati nella pagina allegata e di leggere l'elenco di frasi allegato. La comprensione verbale è valutata anche in base alle risposte ottenute nelle precedenti prove, incluso l'esame neurologico generale. Se un deficit visivo interferisce con i test, va chiesto al paziente di identificare gli oggetti che gli vengono posti nella mano, di ripetere e di pronunciare le parole. Al paziente intubato dovrebbe essere chiesto di scrivere una frase. Al paziente in coma (domanda 1a = 3) viene arbitrariamente assegnato il punteggio '3'. In caso di stupor o limitata collaborazione, l'esaminatore sceglierà il punteggio ricordando che '3' va assegnato solo se il soggetto e' muto e non esegue alcun ordine.	**0.** Normale **1.** Afasia da lieve a moderata. Nell'eloquio spontaneo, fluenza o comprensione sono un po' ridotte, ma le idee vengono espresse senza significative limitazioni. La conversazione sul materiale allegato può essere difficile o impossibile, ma le risposte del paziente consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati. **2.** Afasia grave. L'espressione è frammentaria e l'ascoltatore è costretto a fare domande e a tentare di estrapolare i contenuti dalle risposte. La quantità di informazioni scambiata è modesta e la comunicazione è possibile solo grazie allo sforzo dell'ascoltatore. Le risposte del paziente non consentono di identificare la figura o gli oggetti denominati. **3.** Muto, afasia totale. Fluenza e comprensione totalmente inefficaci	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐
10. Disartria Anche se si ritiene che il paziente non sia disartrico, l'eloquio va comunque valutato chiedendo di leggere o ripetere le parole dall'elenco allegato. In caso di afasia grave puo' essere valutata la chiarezza dell'articolazione del linguaggio spontaneo. Il punteggio 'NV' va assegnato solo ad un paziente intubato o con altri impedimenti fisici a pronunciare le parole. Occorre comunque fornire spiegazione scritta del perché di tale punteggio	**0.** Assente **1.** Disartria da lieve a moderata. Il paziente pronuncia male almeno alcune parole ma l'eloquio è comprensibile **2.** Disartria grave. L'articolazione della parola è talmente alterata da rendere l'eloquio incomprensibile, in assenza di afasia o in modo non spiegabile dall'entità dell'afasia. Il paziente può essere muto o anartrico. **NV.** Intubato o altro impedimento fisico all'articolazione della parola (spiegare)	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☒	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ NV ☐

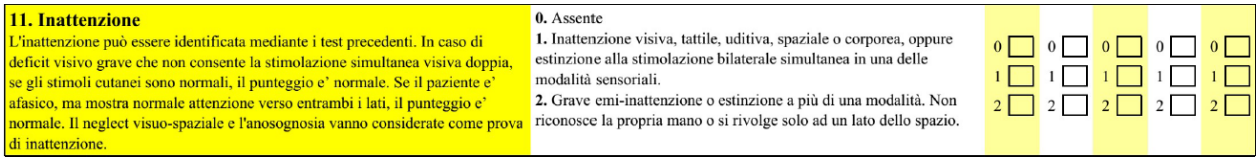


Figura 7 NIHSS [47]

Il punteggio va da 0 a 42 e tanto più è alto il punteggio, tanto più grave è l'ictus.

Punteggio NIHSS	Grado di severità
0	Assenza di sintomi
1-4	Stroke minore
5-15	Stroke moderato
16-20	Stroke moderato/severo
21-42	Stroke severo

Tabella 8 Punteggio NIHSS e gravità dello stroke [48]

L'affidabilità inter-rater dimostra per i diversi item valori kappa molto differenti. Questi variano per i singoli item da 0,49 a 0,95 (rispettivamente da 0,16 a 0,79 in una seconda vista) e sono pertanto molto bassi. In aggiunta è stato dimostrato che l'affidabilità di questo strumento può essere notevolmente migliorata dall'allenamento dell'esaminatore e dall'utilizzo di registrazioni video. Si tratta di una scala relativamente facile e breve, di conseguenza di semplice utilizzo. [46] Il NIHSS è uno strumento affidabile, valido e reattivo per misurare la gravità dell'ictus; è utile sia nella pratica clinica che nella ricerca. Può essere utilizzato in persone con deficit linguistici e cognitivi. È importante sottolineare che il NIHSS è veloce da somministrare (meno di 10 minuti) e richiede un'attrezzatura minima (per i test sensoriali è richiesto solo un oggetto appuntito). Inoltre, le risorse per aiutare i medici a imparare come amministrare il NIHSS sono gratuite e prontamente disponibili. La forte capacità nel prevedere i risultati dopo l'ictus aiuta i medici a fornire informazioni accurate ai pazienti, a stabilire obiettivi realistici per la terapia e a pianificare le dimissioni. [49]

4 RISULTATI

Complessivamente sono stati reclutati 67 soggetti affetti da stroke in un periodo di tempo che va dal 08/05/2019 al 07/09/2020. L'età media è di 69.6 anni (±12.7) e i soggetti di sesso maschile rappresentano il 61.2% (41 pazienti). La mediana dei valori di NIHSS a tempo 0, dopo 24 ore e dopo 7 giorni è rispettivamente: 4, 3 e 2 (con uno range interquartile di 5, 3 e 3). Mentre, la mediana dei valori del Rankin all'ingresso in reparto e alla dimissione sono rispettivamente: 1 e 1 (con uno range interquartile di 1 e 3). Prendendo in considerazione il ritmo circadiano, il 49.3% è rappresentato da soggetti con cronotipo mattutino (di cui il 40.3% è risultato moderatamente mattutino e il 9.0% decisamente mattutino), il 37.3% da soggetti con un cronotipo intermedio e il 13.4% da un cronotipo serotino (di cui il 9.0% moderatamente serotino e il 4.5% serotino). Il punteggio medio MEQ-SA è di 58.9 (±8.02). Tutte le caratteristiche di base del campione sono descritte in Tabella 9.

Sesso Maschile (n, %)	41 (61.2%)
Età (±SD)	69.6 (±12.7)
MEQ-SA (±SD)	58.9 (±8.02)
Tipologia di MEQ-SA (n, %) • **Serotino** • **Moderatamente Serotino** • **Intermedio** • **Moderatamente Mattutino** • **Mattutino**	 • 3 (4.5%) • 6 (9.0%) • 25 (37.3%) • 27 (40.3%) • 6 (9.0%)
Tipologia di MEQ-SA (n, %) • **Serotino** • **Intermedio**	 • 9 (13.4%) • 25 (37.3%)

• **Mattutino**	• 33 (49.3%)
Forame Ovale Pervio (n, %)	5 (7.6%)
Cardiopatia Cronica (n, %)	22 (32.8%)
OSAS (n, %)	7 (10.4%)
Fibrillazione Atriale (n, %)	13 (19.4%)
Ipertensione (n, %)	50 (74.6%)
Dislipidemia (n, %)	29 (43.3%)
Ex Fumatore (n, %)	23 (34.3%)
Fumatore (n, %)	14 (20.9%)
Diabete Mellito di Tipo 2 (n, %)	20 (29.9%)
NIHSS a T0 (mediana, [IQR])	4 [5]
NIHSS a T24 (mediana, [IQR])	3 [3]
NIHSS a 7 giorni (mediana, [IQR])	2 [3]
Rankin a T0 (mediana, [IQR])	1 [1]
Rankin alla dimissione (mediana, [IQR])	1 [3]

Tabella 9 Caratteristiche di base del campione

L'ANOVA ha evidenziato come NIHSS a T0 sia significativamente inferiore nei pazienti serotini rispetto ai mattutini (p=0.034), con un trend lineare crescente tra le tre categorie (p=0.05), come evidenziato in Tabella 10 e Figura 8.

NIHSS a T24 (p=0.488) e NIHSS a 7g (p=0.581) non hanno mostrato differenze statisticamente significative nelle 3 categorie MEQ-SA, né un trend lineare statisticamente significativo (Figura 9 e Figura 10).

Il Rankin al ricovero è risultato significativamente inferiore nei pazienti serotini rispetto ai mattutini (p=0.05) con un trend lineare tra le tre categorie MEQ-SA (p=0.044), come evidenziato in Tabella 11 e Figura 11.

Anche il Rankin alla dimissione è risultato significativamente differente inferiore nei pazienti serotini rispetto ai mattutini (p=0.023) con un trend lineare tra le tre categorie (p=0.009) come evidenziato in Tabella 12 e Figura 12.

MEQ-SA (I)	**MEQ-SA (J)**	**Differenza (I-J)**	**SE**	**P**
Serotino 2.44 (95%CI:1.49-3.39)	**Intermedio** 5.80 (95%CI: 3.30-8.30)	-3.356	1.944	0.089
	Mattutino 6.52 (95%CI:4.85-8.18)	-4.071	1.881	0.034

Tabella 10 Differenza tra tipologia di MEQ-SA e NIHSS a T0

MEQ-SA (I)	**MEQ-SA (J)**	**Differenza (I-J)**	**SE**	**P**
Serotino 1.00 (95%CI:0.46-1.54)	**Intermedio** 1.56 (95%CI: 0.92-2.20)	-0.560	0.486	0.254
	Mattutino 1.94 (95%CI:1.55-2.33)	-0.939	0.470	0.050

Tabella 11 Differenza tra tipologia di MEQ-SA e Rankin al ricovero

MEQ-SA (I)	MEQ-SA (J)	Differenza (I-J)	SE	P
Serotino 0.56 (95%CI:-0.47-1.58)	**Intermedio** 1.04 (95%CI: 0.54-1.54)	-0.484	0.558	0.389
	Mattutino 1.82 (95%CI:1.25-2.39)	-1.263	0.540	0.023

Tabella 12 Differenza tra tipologia di MEQ-SA e Rankin alla dimissione

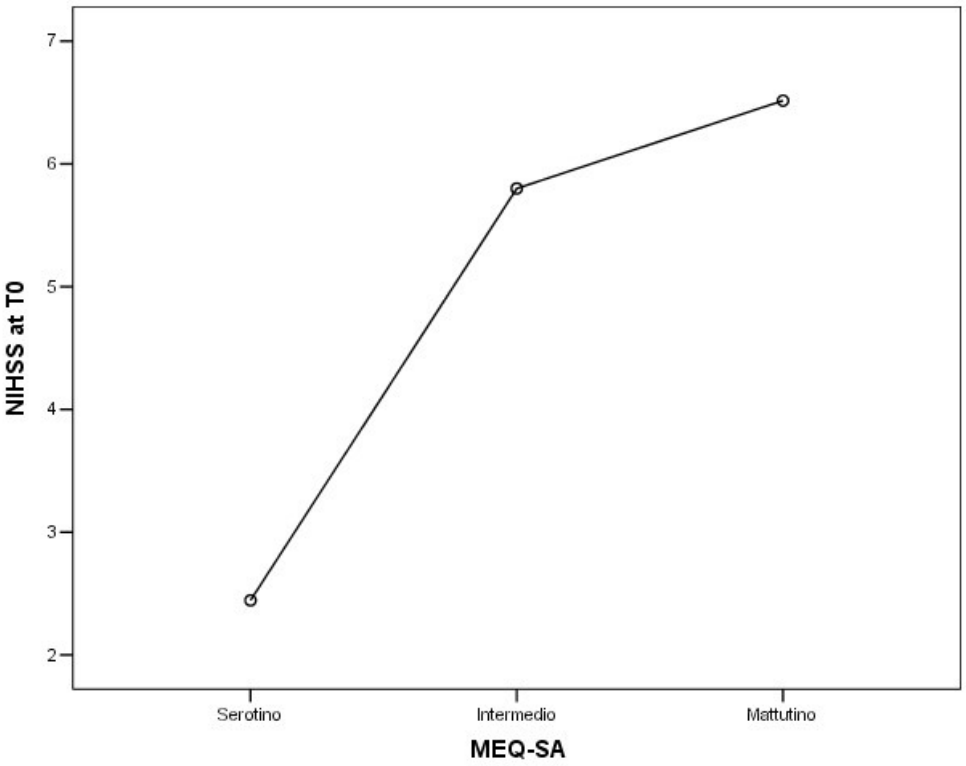


Figura 8 Differenze nella media di NIHSS a T0 considerando MEQ-SA (p=0.05)

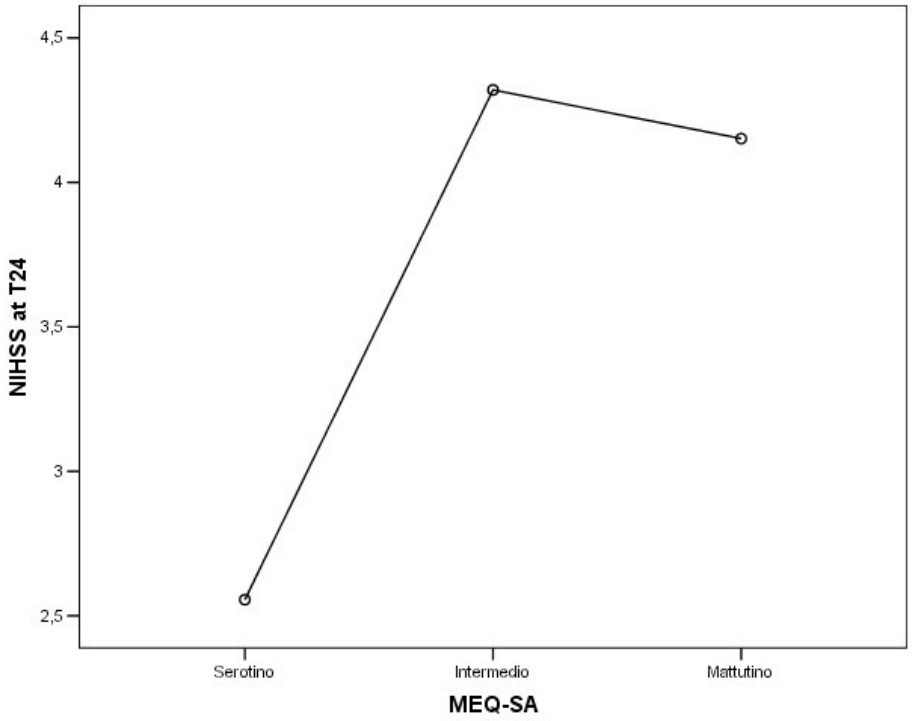


Figura 9 Differenze nella media di NIHSS a T24 considerando MEQ-SA (p=0.488)

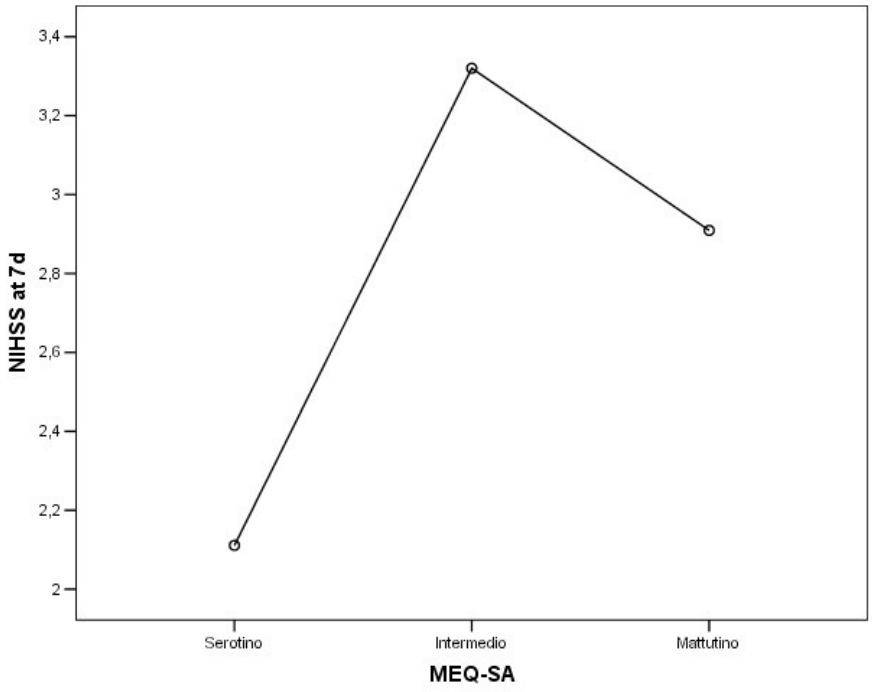


Figura 10 Differenze nella media di NIHSS a 7 giorni considerando MEQ-SA (p=0.581)

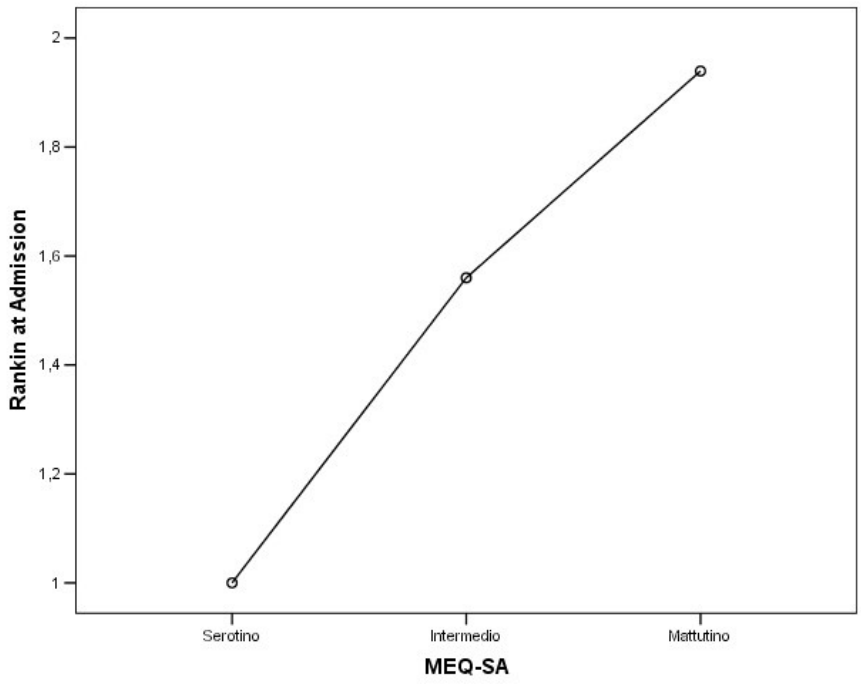


Figura 11 Differenze nella media di Rankin al ricovero considerando MEQ-SA (p=0.05)

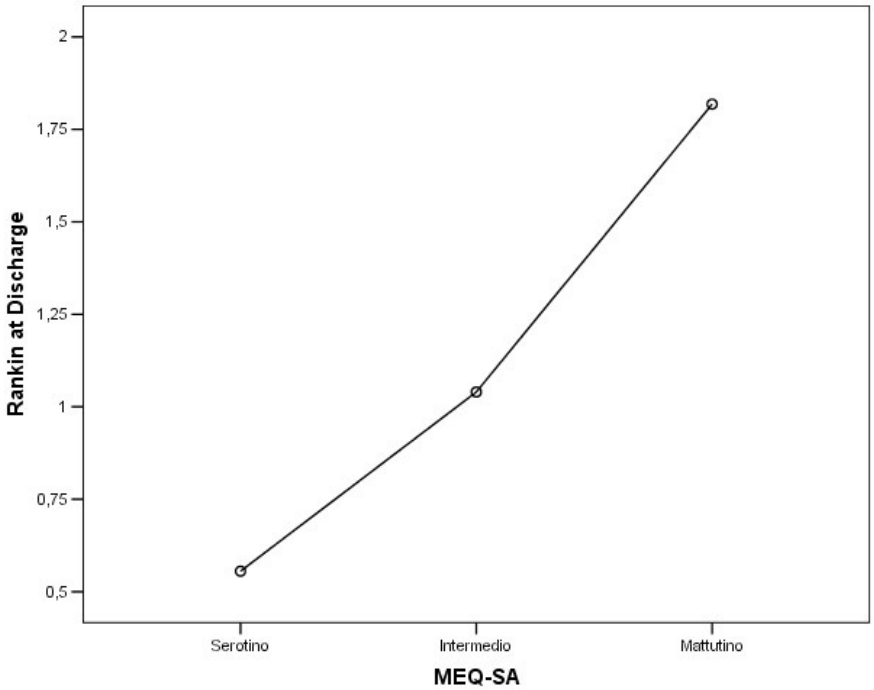


Figura 12 Differenze nella media di Rankin alla dimissione considerando MEQ-SA (p=0.023)

5 DISCUSSIONE

Questo studio si poneva lo scopo di indagare se esistano specifici cronotipi che, in seguito ad un ictus di natura ischemica, predispongano ad esiti più o meno invalidanti rispetto agli altri, con l'obiettivo di definire se esista una chiara associazione tra cronotipo ed outcome dello stroke e se si possa definire una tipologia di ritmo circadiano come possibile fattore di rischio per la malattia cerebrale ischemica.

Dai risultati si evince che il cronotipo maggiormente rappresentato è quello mattutino con una percentuale del 49.3%, seguito da quello intermedio con il 37.3% ed infine da quello serotino con il 13.4%. La differenza percentuale tra i due estremi evidenzia come nella popolazione colpita da ictus ischemico, la quota di soggetti con cronotipo serotino sia una netta minoranza.

I cronotipi serotini all'ingresso in reparto (T0) hanno un NIHSS significativamente inferiore rispetto ai mattutini, con un trend crescente. Invece, per quanto riguarda il NIHSS dopo 24 ore dal ricovero e a 7 giorni, l'analisi dei risultati non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i tre cronotipi. Per quanto riguarda la scala di Rankin modificata, la differenza tra i cronotipi serotini, intermedi e mattutini è risultata significativa sia al momento dell'ingresso in reparto che alla dimissione. In particolare, in accordo con l'analisi dell'NIHSS a T0, anche in questo caso i cronotipi serotini hanno avuto punteggi Rankin inferiori rispetto ai mattutini, con un trend in aumento all'aumentare del punteggio MEQ-SA (così come per l'NIHSS T0).

Da queste evidenze possiamo desumere che effettivamente ci sia un rapporto tra l'outcome dell'ictus ischemico e i cronotipi del sonno, più nello specifico i cronotipi serotini hanno avuto esiti meno invalidanti rispetto agli altri. E' pur vero però che questa evidenza non è stata confermata dai dati NIHSS raccolti dopo un giorno dal ricovero e dopo 7 giorni. Tuttavia, il cronotipo mattutino, valutando entrambe le scale neurologiche utilizzate ed ad ogni step temporale preso in esame, non è risultato mai avere un outcome migliore rispetto a quello serotino (anche se le differenze tra i due cronotipi non si sono rivelate statisticamente significative). Questo potrebbe essere effettivamente una evidenza del fatto che i cronotipi serotini hanno migliori esiti rispetto agli altri e che questa discrepanza nei risultati tra il Rankin-NIHSS T0 e NIHSS T24-NIHSS7g potrebbe essere la conseguenza di un campione non molto elevato; ottimale sarebbe ripetere l'esperienza con un numero di pazienti più adeguato.

Inoltre è importante mettere in risalto il fatto che possedere un cronotipo serotino nell'ambito dell'outcome dello stroke sembrerebbe quindi preferibile rispetto agli altri. Questa evidenza è in contrapposizione rispetto alla letteratura attuale, che ha sempre dimostrato come i cronotipi serali siano maggiormente a rischio di sviluppare patologie. Infatti questi preferiscono rimanere alzati fino a tardi e dormire fino a tardi, causando un ritardo di fase del loro sistema circadiano. Indipendentemente dalla durata del sonno, questo cronotipo è stato associato ad un aumento della frequenza cardiaca a riposo, pressione sanguigna più alta, ormoni dello stress elevati, OSAS, livelli di HDL più bassi, BMI più elevato e diabete di tipo 2. [30]

Dallo studio condotto è risultato che i mattutini sono la netta maggioranza delle persone affette da ictus e che il loro outcome valutato con la scala di Rankin e con l'NIHSS a T0 sia peggiore dei serotini. Il dato riferito alla percentuale epidemiologica appare sovrapponibile alla letteratura: il cronotipo mattutino è infatti il secondo più rappresentato nella popolazione generale. Questa differenza potrebbe spiegare il bias rispetto ai dati noti: nella nostra casistica probabilmente il numero di serotini non è tale da raggiungere una potenza statisticamente significativa.

6 CONCLUSIONI

I risultati descritti in questo studio hanno evidenziato che:

1. i cronotipi più frequenti nella popolazione di pazienti con ictus ischemico sono il mattutino ed in seguito l'intermedio;
2. con l'aumento del punteggio ottenuto al MEQ-SA cresce, in maniera esponenziale, il punteggio dell'NIHSS a tempo zero;
3. con l'aumento del punteggio MEQ-SA non cresce in modo significativo il punteggio dell'NIHSS dopo 24 ore e dopo 7 giorni;
4. un aumento del punteggio MEQ-SA correla con un incremento del grado della scala modificata di Rankin, sia all'ingresso che alla dimissione.

In considerazione dei risultati riportati, è possibile concludere dicendo che il cronotipo mattutino potrebbe essere un fattore di rischio per l'ictus ischemico e che il cronotipo serotino ha outcome clinici migliori rispetto agli altri. Tuttavia il fatto che i dati non vengono confermati dai valori di NIHSS dopo 24 ore e dopo 7 giorni, rende necessari altri studi per poter affermare con certezza quanto sopra.

Lo studio dell'ictus ischemico e il rapporto con il sonno è ormai valutato da diversi anni, nei quali sono state riportate importanti evidenze riguardo la maggiore frequenza dell'ictus nella fascia oraria mattutina, l'impatto negativo della disregolazione del sonno su tutte le patologie cardiovascolari (tra cui l'ictus) e l'influenza dei disturbi del sonno sugli accidenti cerebrovascolari. La novità di questo studio risiede nella ricerca di una correlazione tra cronotipi del sonno ed outcome dello stroke e di un particolare cronotipo come nuovo fattore di rischio.

I risultati ottenuti sono assolutamente incoraggianti ed evidenziano delle differenze statisticamente significative. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per mutare queste nuove informazioni in certezza scientifica in questo ambito, a conferma del fatto che anche nei campi scientifici oggetto di studio da molti anni ci sia ancora molto da investigare e da scoprire.

È utile però sottolineare come una valutazione del cronotipo potrebbe risultare utile nella futura gestione della prevenzione dello stroke, per cercare di creare percorsi di terapia e stile di vita sempre più personalizzati per ogni paziente.

7 BIBLIOGRAFIA

[1] C. Loeb e E. Favale, Neurologia di Fazio Loeb. 4 Ed, Società Editrice Universo, 2003.

[2] M. A. Delgado, Manuale CTO di Medicina e Chirurgia. Prima edizione, CTO EDITORIAL, S.L., 2015.

[3] A. Federico, C. Caltagirone, L. Provinciali e G. Tedeschi, Neurologia Pratica, Napoli: EdiSES S.r.l., 2014.

[4] M. S. Ekker, J. I. Verhoeven, I. Vaartjes, K. M. v. Nieuwenhuizen, C. J. Klijn e F.-E. d. Leeuw, «Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends,» *Neurology,* 2019 May 21;92 (21):e2444-e2454 DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007533 Accessed June 07, 2020.

[5] G. Chauhan e S. Debette, «Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke,» *Curr Cardiol Rep,* 2016 18: 124 31; DOI: 10.1007/s11886-016-0804-z .

[6] M. J. Cipolla, D. S. Liebeskind e S.-L. Chan, «The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation,» *Journal of cerebral blood flow and metabolism,* 2018 Dec; 38 (12):2129-2149; DOI: 10.1177/0271678X18800589 .

[7] H. Sarikaya, J. Ferro e M. Arnold, «Stroke Prevention – Medical and Lifestyle Measures,» *Eur Neurol ,* 2015;73:150–157;DOI: 10.1159/000367652.

[8] G. C. Jickling, «Genetics of chronic kidney disease and stroke,» *Neurology,* 2020 June 16; 94(24); DOI: 10.1212/WNL.0000000000009631.

[9] K. Tziomalos, V. G. Athyros, A. Karagiannis e D. P. Mikhailidis, «Dyslipidemia as a risk factor for ischemic stroke,» *Curr Top Med Chem,* 2009;9(14):1291-7; DOI: 10.2174/156802609789869628.

[10] H. K. Yaggi, M.D., M.P.H., J. Concato, M.D., M.P.H., W. N. Kernan, M.D., J. H. Lichtman, Ph.D., M.P.H., L. M. Brass, M.D., V. Mohsenin e M.D., «Obstructive

Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death,» *N Engl J Med,* 2005;353:2034-41; https://www.nejm.org/doi/p accessed on June 07, 2020.

[11] P. H. AdamsJr, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle, J. Biller, B. B. Love, D. L. Gordon e E. E. MarshIII, «Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment,» *Stroke,* 1993 Jan;24(1):35-41; 11; Doi: 10.1161/01.str.24.1.35.

[12] M. Paciaroni, V. Caso e G. Agnelli, «The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities,» *Eur Neurol,* 2009;61:321–330.; https://doi.org/10.1159/000210544 Accessed August 01, 2020.

[13] G. Wasser, «Ischemic Stroke Penumbra and Extracorporeal Ozone Treatment,» *Neuroradiol J.,* 2013 Jun; 26(3): 243–251. Published online 2013 Jun 1; Doi: 10.1177/197140091302600301.

[14] J. Simon, W. Roland, G. Jan, M. Richard, M. H. P e L. David., «Relevance of the cerebral collateral circulation in ischaemic stroke: time is brain, but collaterals set the pace,» *Swiss Med Wkly,* Publication Date: 11.12.2017; 147:w14538; DOI: https://doi.org/10.4414/smw.2017.14538.

[15] J. Cambier, M. Masson e H. Dehen, Neurologia. Decima edizione italiana, Milano: Casa editrice Masson S.p.A., 2005.

[16] L. Annunziato e G. F. Di Renzo, Trattato di farmacologia. Seconda edizione, Idelson-Gnocchi srl, 2016.

[17] P. Bhattacharjee e D. Bhattacharyya, «An Insight into the Abnormal Fibrin Clots- Its Pathophysiological Roles,» *IntechOpen,* Published: May 7th 2014; DOI: 10.5772/57335.

[18] *SPREAD-VIII-ED. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e sintesi. Stesura del 21 luglio 2016.*

[19] A. Rosi, N. Limbucci, S. Nappini, L. Renieri, A. Consoli, A. Laiso, G. Leone, I. Valente, F. Cagnazzo e S. Mangiafico, «Terapia endovascolare dell'ictus ischemico

acuto,» *G Ital Cardiol,* Roma.2019 settembre; 20 (9 Suppl 1): 50S-62S; DOI: 10.1714 / 3219.31968.

[20] F. Conti, Fisiologia Medica, Milano: edi-ermes, 2010.

[21] E. R. Kandel, J. H. Schwartz e T. M. Jessell, Principi di neuroscienze, Casa Editrice Ambrosiana, 2003.

[22] [Online]. Available: https://essereintegrale.com/sonno-senza-sogni/ ; Accessed August 13, 2020.

[23] S. W. Suh, J. W. Han, J. R. Lee, S. Byun, K. P. Kwak, B. J. Kim, S. G. Kim, J. L. Kim, T. H. Kim, S.-H. Ryu, S. W. Moon, J. H. Park, J. Seo, J. C. Youn, D. Y. Lee, D. W. Lee, S. B. Lee, J. J. Lee, J. H. Jhoo, I. Y. Yoon e K. W. Kim, «Short Average Duration of NREM/REM Cycle Is Related to Cognitive Decline in an Elderly Cohort: An Exploratory Investigation,» *Journal of Alzheimer's Disease,* 2019;70(4):1123-1132; doi: 10.3233/JAD-190399.

[24] [Online]. Available: https://slideplayer.it/slide/2614140/; Accessed August 13, 2020.

[25] C. Dubowy e A. Sehgal, «Circadian Rhythms and Sleep in Drosophila melanogaster,» *Genetics, Vol. 205, 1373–1397* , April 2017. DOI: https://doi.org/10.1534/genetics.115.185157.

[26] A. Borbély, S. Daan, A. Wirz-Justice e T. Deboer, «The two-process model of sleep regulation: a reappraisal,» *J Sleep Res,* 2016; 25(2):131-143; doi:10.1111/jsr.12371.

[27] A. C. Guyton e J. E. Hall, Fisiologia Medica. Seconda edizione, EdiSES.

[28] J. M. Krueger, M. Frank, J. Wisor e S. Roy, «Sleep Function: Toward Elucidating an Enigma,» *Sleep Med Rev,* 2016 August ; 28: 46–54. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.005.

[29] W. F. Ganong, Fisiologia Medica, PICCIN, Decima edizione italiana condotta sulla ventunesima di lingua inglese a cura di M. Midrio, G. Amato, F. Benfenati e B. De Luca; 2005.

[30] B. M. HITTLE e G. L. GILLESPIE, «Identifying shift worker chronotype: implications for health,» *Industrial health,* 2018 Nov 21;56(6):512-523; doi: 10.2486/indhealth.2018-0018.

[31] [Online]. Available: https://web.archive.org/web/20070704100103/http://web.ukonline.co.uk/bjlogie/larks.htm; Accessed August 13, 2020.

[32] [Online]. Available: Ana Adan. Chronotype; https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097086-8.25046-0; Accessed August 13, 2020.

[33] B. Boari, R. Salmi, M. Gallerani e R. Manfredini, «Ritmi circadiani e patologia cardiovascolare: prospettive cliniche,» *Recenti Progressi in Medicina,* vol. 97, n. 12, pp. 727-732, Dec 2006. ; https://www.recentiprogressi.it/allegati/00191_2006_12/fulltext/10%20727-732.pdf; Accessed August 13, 2020.

[34] A. Culebras, «Sleep and Stroke,» *Semin Neurol,* 2009 Sep;29(4):438-45; doi: 10.1055/s-0029-1237121.

[35] M. Hepburn, P. C. Bollu, B. French e P. Sahota, «Sleep Medicine: Stroke and Sleep,» *Mo Med,* Nov-Dec 2018;115(6):527-532; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312177/ Accessed August 13, 2020.

[36] E. Gottlieb, E. Landau, H. Baxter, E. Werden, M. E. Howard e A. Brodtmann, «The Bidirectional Impact of Sleep and Circadian Rhythm Dysfunction in Human Ischaemic Stroke: A Systematic Review,» *Sleep Med Rev,* 2019 Jun;45:54-69; doi: 10.1016/j.smrv.2019.03.003.

[37] D. L. Brown, D. Feskanich, B. N. Sánchez, K. M. Rexrode, E. S. Schernhammer e L. D. Lisabeth, «Rotating Night Shift Work and the Risk of Ischemic Stroke,» *Am J Epidemiol,* 2009 Jun 1; 169(11): 1370–1377. doi: 10.1093/aje/kwp056.

[38] D. J. Earnest, N. Neuendorff, J. Coffman, A. Selvamani e F. Sohrabji, «Sex Differences in the Impact of Shift Work Schedules on Pathological Outcomes in an

Animal Model of Ischemic Stroke,» *Endocrinology,* 2016 Jul;157(7):2836-43; doi: 10.1210/en.2016-1130.

[39] W. Li, D. Wang, S. Cao, X. Yin, Y. Gong, Y. Gan, Y. Zhou e Z. Lu, «Sleep duration and risk of stroke events and stroke mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective color studies,» *Int J Cardiol,* 2016 Nov 15; 223: 870-876; doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.302.

[40] L. Zhou, K. Yu, L. Yang, H. Wang, Y. Xiao, G. Qiu, X. Liu, Y. Yuan, Y. Bai, X. Li, H. Yang, M. He, C. Wang, T. Wu e X. Zhang, «Sleep duration, midday napping, and sleep quality and incident stroke: The Dongfeng-Tongji cohort,» *Neurology,* 2020 Jan 28; 94 (4): e345-e356; DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008739 Accessed August 13, 2020.

[41] R. L. Gasanov, T. R. Gitlevich, V. N. Lesniak e I. I. Levin, «The Characteristics of the Structure of Night Sleep in Patients Who Have Had a Stroke,» *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova,* 1997;97(4):11-4; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9214181/ Accessed August 13, 2020.

[42] *(MEQ-SA). MORNINGNESS-EVENINGNESS QUESTIONNAIRE Versione Auto-Somministrata.*

[43] J. A. HORNE e O. ÖSTBERG, «A SELF-ASSESSMENT QUESTIONNARIRE TO DETERMINE MORNINGNESS-EVENINGNESS IN HUMAN CIRCADIAN RHYTHMS,» *International Journal of Chronobiology, Vol. 4, 97-110,* 1976; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1027738/ Accessed August 22, 2020.

[44] J. P. Broderick, O. Adeoye e J. Elm, «The Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials,» *Stroke,* 2017 July ; 48(7): 2007–2012; doi:10.1161/STROKEAHA.117.017866.

[45] D. Runde, «Calculated Decisions: Modified Rankin Scale (mRS) for Neurologic Disability,» *Emerg Med Pract,* 2019 Jun 24;21(Suppl 6):CD4-CD5; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31294946/ Accessed August 24, 2020.

[46] H. Masur, Neurologia: scale e punteggi: quantificazione di deficit neurologici, Milano: Edi-ermes s.r.l., edizione italiana a cura di Giovanni Tredici. 1999.

[47] *NIHSS versione italiana a cura del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".*

[48] [Online]. Available: https://www.heart.org/-/media/files/affiliates/gra/gra-qsi/2019-scbc-presentations/5--assessing-stroke--scores--scales-v2.pdf?la=en&hash=ED3F9267A585CFDE7514E8D9A8180B07E0BECA6F; Accessed August 30, 2020.

[49] L. K. Kwah e J. Diong, «National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS),» *Journal of Physiotherapy,* vol. Volume 60, n. numero 1, p. 61, marzo 2014; https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012 Accessed August 30, 2020.