



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

**I DISTURBI DEL SONNO POST TRAUMA CRANICO E COLPO DI FRUSTA:
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA SULLE PROPOSTE DI
INTERVENTO NON FARMACOLOGICHE E CREAZIONE DI UN OPUSCOLO
INFORMATIVO PER I PAZIENTI**

Candidata:

Dott.ssa Ft. Lia Rodeghiero

Relatore:

Dott. Ft., OMPT Andrea Colombi

"Se un giorno la mia capacità espressiva
diventasse così vasta da ospitare tutta l'arte,
scriverei un'apoteosi del sonno.

Non conosco maggior piacere del sonno,
la cancellazione totale della vita e dell'anima,
il commiato dall'essere e dagli uomini,
la notte senza memoria e senza illusione,
la mancanza di passato e di futuro."

Fernando Pessoa

Tranquillo, profondo, agitato, inquieto, ristoratore, disturbato. Magico, misterioso.

Vitale.

Nella società dell'efficienza, della frenesia, dell'irrefrenabile produttività, il sonno è quel richiamo ancestrale della nostra fisiologia che ci invita, ci ricorda, ci impone di allentare e di rallentare. Allentare il controllo, rallentare la corsa del "dover fare" che scandisce il tempo della nostra veglia.

Un meccanismo intrinseco alla nostra natura che mai come oggi forse funge da monito: abbandonarsi tra le braccia di Morfeo, fermarsi e rispondere al bisogno di svincolare l'insieme delle nostre facoltà percettive è un'esigenza atavica della specie umana, un'imprescindibile necessità che definisce la nostra salute e permette il florido prosieguo della nostra vita.

La nostra esistenza è "addormentata" per circa un terzo della sua intera durata.

Cosa accade quando la funzionalità di questo ciclico fenomeno viene meno?

Quali possono essere i meccanismi e i fattori causali che ne determinano una disfunzione?

Ma soprattutto, quali soluzioni adottare per ripristinarne l'efficienza?

Solo la ricerca, la scienza, il metodologico studio del fenomeno in tutte le sue complesse sfaccettature possono darci una risposta a queste domande.

ABSTRACT

Background: Oltre il 50% dei pazienti riferisce disturbi del sonno in seguito ad un trauma alla regione collo-testa, in particolare questi problemi sono rilevabili sia nella fase acuta che in quella cronica del lieve trauma cranico (*mTBI*) e del colpo di frusta (*whiplash*). I disturbi del sonno sembrano essere un fattore prognostico negativo per gli *outcome* funzionali e sociali fino ad un anno dopo il trauma e interferiscono con l'umore, le funzioni cognitive, le attività sociali, ricreative e lavorative. Nonostante sia ampiamente riconosciuta la rilevanza di un sonno quantitativamente e qualitativamente adeguato sul processo di recupero e nonostante vi sia evidenza di un esacerbamento degli stessi sintomi da parte di alcuni farmaci, vi è in letteratura una carenza di sintesi di evidenze derivate da studi primari su come affrontare il problema da un punto di vista non farmacologico.

Obiettivi: L'obiettivo di questa Tesi è quello di revisionare sistematicamente la letteratura riguardante le proposte di intervento non farmacologico per il trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti post *mTBI* e/o *whiplash* e di valutarne la qualità, al fine di fornire una revisione integrata dei dati emersi e formulare delle raccomandazioni per le ricerche future in questo ambito. Il secondo scopo è quello di giungere alla creazione di un opuscolo per pazienti con disturbi del sonno, contenente informazioni utili e strategie di *coping* per gestire le diverse problematiche secondo le più recenti evidenze scientifiche.

Metodi: La ricerca sistematica è stata condotta esclusivamente dall'autrice coadiuvata dal Relatore di Tesi da ottobre 2019 all'11 marzo 2020 nei database Medline, Cochrane, PEDro, Web of Science e Scopus, al fine di individuare studi che: 1) includessero adulti con disturbi del sonno insorti o peggiorati in seguito a *mTBI* e/o *whiplash*; 2) indagassero l'efficacia degli interventi non farmacologici predisposti a prevenire, trattare o gestire tali sintomi; 3) fossero randomizzati controllati (RCT). La stringa di ricerca è stata costruita utilizzando termini MeSH e parole chiave correlati a "*whiplash*", "*mTBI*", "*sleep*" e "*treatment*" combinati dagli operatori booleani "OR" e "AND". La qualità metodologica degli studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione è stata valutata utilizzando strumenti di *critical appraisal*, ovvero il *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)* e la versione adattata del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Methodology Checklist 2 for randomized controlled trials*. La sintesi dei risultati, riportati in tabella di contingenza, è stata di carattere qualitativo.

Risultati: Dei 696 studi identificati, cinque RCT rispondevano ai criteri di inclusione e sono stati sottoposti ad estrazione dei dati. La loro qualità metodologica era variabile, ma in tutti è stato individuato un determinato rischio di *bias*. Nessuno dei *trial* inclusi aveva come popolazione di studio i pazienti con *whiplash-associated disorders (WAD)*. Tutte le indagini, tranne una, sono state *targetizzate* sull'insieme degli esiti di commozione cerebrale e non specificatamente sui disturbi del sonno. Tre studi hanno proposto un trattamento di stampo psicologico a distanza (*counselling* o *problem solving*) e due un approccio educativo precoce, con un miglioramento significativo di quantità, qualità ed efficienza del sonno.

Conclusioni: Sebbene i risultati degli studi inclusi offrano prove incoraggianti riguardo l'utilizzo di un approccio psico-educativo nella riduzione dei disturbi del sonno post-*mTBI*, le limitate evidenze disponibili e le distorsioni metodologiche che caratterizzano gli studi primari impediscono di trarre raccomandazioni definitive sull'impiego di tali interventi. Si è concluso provvisoriamente che, rispetto alle cure standard o alla fornitura di consigli generici, nei pazienti con esiti di *mTBI* si osservano miglioramenti del sonno in seguito all'erogazione di un intervento psicologico e/o educativo mirato. L'intervento può essere somministrato dal fisioterapista solo nel caso in cui quest'ultimo sia adeguatamente formato. Infine, non esistono ad oggi studi che indagano l'efficacia di trattamenti non farmacologici sui disturbi del sonno post-*whiplash*, ma prove preliminari sull'utilizzo di educazione all'igiene del sonno, terapia cognitivo-comportamentale ed esercizio terapeutico derivano da studi condotti su popolazioni con altre condizioni muscoloscheletriche. Sono quindi raccomandate future indagini, di adeguata numerosità campionaria e qualità metodologica, mirate specificatamente agli *outcome* relativi al sonno e alla loro gestione nei pazienti con esiti di trauma alla regione collo-testa.

Keywords: *whiplash; mild traumatic brain injury; interventions; non-pharmacological; sleep disorders; insomnia.*

INDICE

1	INTRODUZIONE	1
1.1	I disturbi del sonno	1
1.1.1	La rilevanza della “salute del sonno” per la pratica fisioterapica	3
1.1.2	Screening e valutazione dei disturbi del sonno più comuni	5
1.1.3	Il ruolo del Fisioterapista nel trattamento conservativo dei disturbi del sonno	8
1.2	Disturbi del sonno e colpo di frusta.....	13
1.3	Disturbi del sonno e lieve trauma cranico	15
1.4	Obiettivi	17
2	MATERIALI E METODI.....	18
2.1	Premessa	18
2.2	Protocollo e registrazione	18
2.3	Criteri di eleggibilità e termini di ricerca (PICO)	18
2.4	Fonti di informazione e strategia di ricerca	21
2.5	Processi di selezione degli studi e di raccolta dati e informazioni estratte	21
2.6	Rischio di bias nei singoli studi	22
2.7	Sintesi dei dati principali e dei risultati.....	23
3	RISULTATI	24
3.1	Selezione degli studi	24
3.2	Caratteristiche degli studi	26
3.2.1	Metodi e caratteristiche demografiche del campione.....	26
3.2.2	Definizione di mTBI e criteri di inclusione dei partecipanti	27
3.2.3	Interventi.....	27
3.2.4	Misure di outcome e follow-up	28
3.3	Rischio di bias nei singoli studi	32
3.4	Risultati dei singoli studi	38
3.4.1	Counselling e problem solving treatment (PST) a distanza:	38
3.4.2	Approccio educativo precoce	40

3.5	Altre evidenze reperibili in letteratura	42
3.5.1	La terapia cognitivo-comportamentale nel trattamento dei disturbi del sonno post-TBI	42
3.5.2	Il trattamento farmacologico dei disturbi del sonno post-mTBI secondo le Linee Guida	46
3.5.3	Evidenze disponibili sul trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti con WAD	47
4	DISCUSSIONE	49
4.1	Sintesi delle evidenze.....	49
4.2	Limiti della Revisione Sistemica	51
4.3	Indicazioni per la ricerca futura.....	54
5	CONCLUSIONI	54
5.1	Key & Practice Points:	55
6	FINANZIAMENTO:	56
	BIBLIOGRAFIA	56
	APPENDICE:	65
1.	Protocollo di Revisione Sistemica.....	65
2.	Strategia di ricerca nelle banche dati:	71
3.	Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).....	73
4.	“I disturbi del sonno: guida pratica per la buonanotte”: opuscolo informativo per pazienti	104

1 INTRODUZIONE

1.1 I disturbi del sonno

Gli esseri umani trascorrono circa un terzo della loro vita dormendo. La ricerca nell'ambito della fisiologia del sonno ha vissuto negli ultimi decenni un periodo particolarmente prolifico e le evidenze prodotte continuano tutt'oggi a rivelare che il sonno non è un periodo di inattività fisiologica, ma rappresenta piuttosto una fase critica di recupero che supporta le funzioni cardiovascolari, neurologiche, cognitive e tutta una serie di altri processi biologici vitali¹.

A partire dalla Seconda Rivoluzione Industriale e con lo sviluppo del modello di "società produttiva" nel corso del XX Secolo, la moderna economia di mercato e i nuovi costrutti sociali hanno comportato un cambiamento delle abitudini e dei ritmi di lavoro e di riposo. L'ottimizzazione del tempo coincise con un'ottimizzazione della produzione e di conseguenza implementò il guadagno e il "successo". In questo contesto ha preso piede l'idea che riposo e realizzazione personale siano elementi che, per forza di cose, si escludono mutualmente. Il tempo di sonno ridotto viene spesso equiparato a una maggiore produttività e persino il dormire sembra essere diventata un'attività trascurabile, un vezzo da perdigiorno, un impedimento oggettivo alla compiuta espressione delle potenzialità umane.

Recentemente sembra anche che il sonno sia anche diventato sacrificabile in funzione non solo del lavoro, ma anche dell'intrattenimento, come dimostra il sempre più diffuso fenomeno del *binge-watching*: la pratica di fagocitare la nuova stagione della propria serie televisiva in un'unica sessione notturna è sempre più diffusa e i disturbi del sonno ad essa connessi sono ormai certificati. Secondo uno studio pubblicato sul *Journal of Clinical Sleep Medicine*, i *binge watchers* guadagnano una probabilità di insonnia del 98% superiore agli altri².

Ma il sonno è un'esigenza umana fondamentale e la recente attenzione dedicatogli da parte della ricerca medico-scientifica si sta prodigando nell'aumentare nella popolazione la consapevolezza della sua importanza e nel favorire così un cambiamento positivo negli atteggiamenti e nei comportamenti ad esso legati.

Numerosi sono stati gli sforzi da parte della letteratura scientifica di rendere prioritaria la cosiddetta "salute del sonno" e fra questi rientra addirittura la raccomandazione di considerare il sonno come uno dei segni vitali, in quanto può dare un'idea del funzionamento e della salute dell'intero organismo³.

Nonostante l'importanza riconosciuta della salute del sonno, i disturbi di questa specifica funzione fisiologica sembrano essere endemici nella nostra società contemporanea (circa il 20% della popolazione in Europa e il 30% negli Stati Uniti)⁴. È probabile che la prevalenza di questi disturbi e la percentuale di popolazione che soffre di insufficienza cronica del sonno siano più elevate, poiché si stima che fino al 90% di queste problematiche non vengano diagnosticate di conseguenza non trattate¹. I costi associati all'insonnia, che è il

disturbo del sonno più diffuso, sono oltre 100 miliardi di dollari all'anno e comprendono le spese conseguenti ad assistenza sanitaria, incidenti e ridotta efficienza in ambito lavorativo⁵. A causa delle anche gravi conseguenze sulla salute associate ai disturbi del sonno, i *Centers for Disease Control and Prevention* hanno dichiarato che questi disturbi costituiscono attualmente un significativo problema di salute pubblica, economico e sociale che richiede un attento monitoraggio e prevenzione⁶.

Il sonno è necessario per mantenere un equilibrio fisiologico e psicologico, nonché per l'adattamento omeostatico e ha un ruolo determinante nel corretto funzionamento della maggior parte, se non di tutti, i sistemi corporei⁷.

Un sonno qualitativamente e quantitativamente adeguato è infatti fondamentale per la funzione immunitaria⁸ (diversi studi dimostrano che la privazione del sonno porta ad un aumentato rischio di infezioni, inclusa la polmonite⁹), la guarigione dei tessuti¹⁰, la modulazione del dolore¹¹, la salute cardiovascolare¹², le funzioni cognitive¹³, l'apprendimento e la memoria¹⁴. In caso di una disregolazione del sonno, le persone possono sperimentare una maggiore percezione del dolore¹⁵, perdita di funzionalità e riduzione della qualità della vita¹⁶, depressione¹⁷, aumento dell'ansia¹⁸, deficit dell'attenzione e della concentrazione¹⁹, interruzione dell'elaborazione delle informazioni²⁰, disturbi della memoria, ridotta capacità di apprendere nuove abilità motorie e sono a maggior rischio di incidenti, infortuni e cadute¹.

Le persone dal sonno disturbato lamentano più spesso cambiamenti di umore, deterioramento cognitivo, stanchezza cronica, irritabilità e affaticamento rispetto a quelli che dormono bene⁷.

I disturbi del sonno hanno effetti negativi anche su diversi indici di vita, tra cui la qualità della vita, la funzione e il benessere complessivi²¹. Un'insoddisfacente qualità del sonno è stata associata a difficoltà nell'esercizio di funzioni quali attività lavorative e cura di sé, nonché attività ricreative²¹. Un numero crescente di prove dimostra che il sonno insufficiente cronico contribuisce allo sviluppo di molti problemi di salute, tra cui ipertensione, ictus, malattie cardiovascolari, obesità, depressione e diabete ed è associato ad un aumentato rischio di incidenti, lesioni e cadute, demenza e aumento della mortalità¹. Il sonno contribuisce allo sviluppo di questi numerosi e ingravescenti problemi di salute attraverso numerosi meccanismi, tra cui la modulazione dei neurotrasmettitori, l'espressione genica, il metabolismo e i sistemi immunitario, endocrino, nervoso e cardiovascolare.

Gli indicatori di un'alterazione di questa funzione possono essere molteplici e comprendono, ad esempio, la difficoltà ad addormentarsi entro 15-30 minuti dal momento del coricamento, una durata del sonno inferiore o superiore rispetto alle sette-nove ore raccomandate per notte²², una qualità del sonno insoddisfacente, una sensazione di estrema spossatezza e una spiccata propensione all'addormentamento durante il giorno²³.

In studi controllati, i volontari le cui ore di sonno erano state limitate a 4-5 per alcuni giorni, hanno sperimentato un peggioramento dei parametri neurocognitivi, comportamentali, metabolici e autonomici^{24,25}.

L' *American Academy of Sleep Medicine*, in cooperazione con le diverse società internazionali del sonno, ha pubblicato nel 2014 la terza edizione dell' *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*, che ad oggi rappresenta la principale risorsa diagnostica, epidemiologica e di codifica per clinici e ricercatori nel campo della medicina del sonno²⁶. La ICSD-3 identifica le seguenti sette principali categorie di disturbi del sonno:

1. Insonnia
2. Disturbi respiratori legati al sonno
3. Disturbi centrali di ipersonnolenza
4. Disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia
5. Parasonnie
6. Disturbi del movimento legati al sonno
7. Altri disturbi del sonno

Ad ognuna di queste “sezioni” corrispondono definite sotto-classificazioni e precisi criteri diagnostici, che il lettore può consultare nel relativo documento di riferimento, in quanto una descrizione esauriente delle sopracitate specifiche non è oggetto del presente elaborato.

1.1.1 La rilevanza della “salute del sonno” per la pratica fisioterapica

In un recente articolo, Bezner²⁷ ha proposto che -nell’ambito della promozione della salute e del benessere- le conoscenze sul sonno, le capacità di *screenarne* i relativi disturbi e di promuovere strategie per implementare la qualità del sonno sono componenti importanti delle competenze di cui deve disporre oggi il fisioterapista.

Siengsukon et al.²⁸, in uno studio del 2015, hanno esaminato la percezione e l'atteggiamento nei confronti del sonno di 76 fisioterapisti e gli intervistati hanno concordato in modo preponderante che “il sonno è importante per la salute, una scarsa qualità del sonno inficia le funzioni e affrontare i problemi del sonno nella pratica clinica può influire sugli esiti della fisioterapia”. I medesimi intervistati sono anche nella maggioranza concordi nell’affermare che “i fisioterapisti dovrebbero indagare con i loro pazienti le abitudini e la qualità del loro sonno e dovrebbero consigliare i pazienti su come eventualmente migliorarle”.

È interessante notare che, nonostante la stragrande maggioranza segnalasse la mancanza di un programma di “educazione del sonno” durante il percorso formativo professionale, il 57% degli intervistati hanno riferito di valutare regolarmente le abitudini del sonno dei pazienti o la loro qualità del sonno (il 93% di coloro che

conducevano queste valutazioni di routine affermava di chiedere regolarmente informazioni soggettive e il 98% di solito si serviva di un questionario sul sonno). Nel 43% dei soggetti che ha dichiarato di non valutare abitualmente le abitudini del sonno dei pazienti o la loro qualità del sonno, la ragione più frequentemente riportata era: "Non so come valutare le abitudini del sonno o la qualità del sonno". Inoltre, meno della metà ha riferito di istruire regolarmente i propri pazienti su come migliorare la qualità del sonno.²⁸

Con il supporto dei risultati di questo sondaggio, Bezner²⁷ raccomanda ai fisioterapisti di implementare le proprie conoscenze e abilità per valutare i disturbi del sonno e promuovere sane abitudini del sonno nei loro pazienti.

Prove emergenti e forti sul contributo di un sonno insufficiente agli *outcome* di salute sia in acuto che cronici rafforzano la credenza che tenere in considerazione la "salute del sonno" è fondamentale per la prevenzione delle malattie, la promozione della salute e il benessere. I fisioterapisti dovrebbero essere membri attivi nel team interdisciplinare che guida tale causa²⁹.

Ciò assume valore soprattutto alla luce del fatto che i disturbi del sonno sono probabilmente presenti in molte persone che accedono ai servizi fisioterapici e possono esacerbare o perpetuare le loro condizioni e rallentare il recupero e incidere negativamente sui loro esiti. Queste problematiche si verificano in tutto lo spettro di età, dai bambini agli individui anziani³⁰ e vengono riferite frequentemente da pazienti con le più diverse condizioni cliniche comunemente trattate dai fisioterapisti in svariati contesti clinici. Il sonno è frequentemente alterato in soggetti con patologie neurologiche, come ictus³¹, morbo di Parkinson³², morbo di Alzheimer³³, sclerosi multipla³⁴ e lesioni del midollo spinale³⁵ e può influire sulla loro capacità di apprendimento³⁶ e potenzialmente influenzare il recupero³⁷. I disturbi del sonno sono comuni anche nelle persone con condizioni ortopediche, inclusi cervicalgia e lombalgia³⁸ ed esiti di operazioni chirurgiche³⁹. Poiché il sonno contribuisce alla modulazione del dolore^{11,40} e affrontare nella pratica clinica i disturbi del sonno può potenzialmente influire sull'intensità del sintomo dolore⁴¹, è auspicabile un focus dei fisioterapisti sulla "salute del sonno" nell'approcciarsi a pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico⁴² e in generale negli interventi di promozione della salute e del benessere.

Riassumendo, considerando l'alta percentuale di persone che soffrono di disturbi cronici del sonno e la varietà dei motivi per cui i pazienti decidono di rivolgersi alla figura del fisioterapista (ad es. dolore muscoloscheletrico, riabilitazione post-chirurgica, patologie neurologiche e ortopediche), si sospetta che la prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti presi in carico dai fisioterapisti sia molto elevata, sebbene siano necessari ulteriori studi per verificare questa ipotesi²⁹.

Poiché il sonno è fondamentale per il corretto funzionamento della maggior parte dei sistemi corporei, non sorprende che un riposo notturno insufficiente possa influire sugli *outcome* riabilitativi del paziente. Gli individui con trauma cranico che hanno disturbi del ciclo sonno-veglia (*Sleep-Wake Cycle Disturbances*,

SWCD) rimangono ricoverati nei reparti di acuzie in media 13 giorni in più rispetto a quelli senza SWCD³⁷. Inoltre, il 50% degli anziani sottoposti a riabilitazione ospedaliera ha riferito una peggiore qualità del sonno durante la riabilitazione rispetto a quella premorbo⁴³. Alessi et al.⁴³ hanno riportato che più un eccessivo riposo diurno (che può indicare una scarsa qualità del sonno notturno) è stato associato a un recupero funzionale minore alla dimissione. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per determinare in che modo il sonno influisce in particolar modo sugli esiti della fisioterapia e se fornire interventi mirati per promuovere la salute del sonno avrebbe un impatto su tali *outcome*.

Esiste ad oggi una parte della letteratura scientifica che sembra quindi essere concorde nel fatto che la figura del fisioterapista può svolgere un ruolo attivo nel fornire “un’educazione alla salute del sonno” per ridurre il rischio di disturbi del sonno e potenzialmente ridurre l’insorgenza di condizioni croniche in coloro che già manifestano SWCD²⁹.

1.1.2 Screening e valutazione dei disturbi del sonno più comuni

Come precedentemente esposto, non sempre il percorso di studi e le successive specializzazioni di un fisioterapista prevedono un’adeguata formazione nello *screening*, nell’*assessment* e nel trattamento dei disturbi del sonno. Vengono ora presentati alcuni strumenti che il professionista può utilizzare in tale contesto.

1. Anamnesi: i fisioterapisti dovrebbero valutare regolarmente la salute generale del sonno e fare *screening* per insonnia, apnea ostruttiva del sonno (*Obstructive Sleep Apnea, OSA*) e sindrome delle gambe senza riposo (*Restless Legs Syndrome, RLS*), che sono i tre più comuni disturbi del sonno sperimentati dalla popolazione adulta⁴⁴.

- Insonnia: visto il rapporto bidirezionale esistente tra il dolore cronico muscoloscheletrico e le problematiche legate al sonno⁴², si consiglia in particolar modo nell’approcciarsi a questi pazienti di indagare la loro latenza del sonno e il tempo di veglia durante i risvegli notturni. Ciò può consentire al professionista sanitario di stimare se il disturbo lamentato dal paziente rispetta la definizione di insonnia (ovvero, una condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata da più di 30 minuti di latenza del sonno e/o difficoltà nel mantenere il sonno con diversi minuti di veglia dopo l’inizio del sonno e/o risveglio mattutino precoce per più di 3 giorni alla settimana per più di 3 mesi^{26,45}). Nijs et al.⁴² consigliano di indagare con il paziente se l’insonnia è iniziata prima o dopo la condizione di dolore e considerare come la condizione dolorosa stia influenzando i sintomi dell’insonnia.

- OSA: è raccomandato farsi riferire dal paziente e/o dal suo partner la presenza di sonno agitato e di un eventuale russamento frequente e rumoroso, interrotto da pause della respirazione, che possono sottendere una OSA (ovvero episodi ricorrenti di blocco delle vie aeree superiori durante il sonno che portano a una riduzione della saturazione di ossigeno e ad un maggiore sforzo respiratorio). Il fisioterapista è invitato a riferire il paziente alla figura medica qualora il numero delle apnee (di almeno 10 secondi) fosse superiore a 5 per ogni ora di sonno: al di sotto di tale valore possono essere considerate fisiologiche. Un dato che non deve comunque essere trascurato, anche se le apnee sono scarse, è la sonnolenza diurna. Si tratta di un segno di scarsa ossigenazione e di frequenti “risvegli” (*arousal*) durante il sonno, il quale risulta frammentato e non ben strutturato⁴⁶.
- RSL: è una condizione neurologica caratterizzata da un persistente e travolgente bisogno di muovere le gambe durante il riposo e in genere presenta sintomi concomitanti come bruciore, prurito, pulsazioni o altre sensazioni spiacevoli. Il movimento in genere fornisce un sollievo temporaneo. Se il paziente risponde “sì” alla domanda “Quando tenta di rilassarsi la sera o dormire la notte, ha mai sensazioni spiacevoli e irrequietezza nelle gambe che possono essere alleviati dal camminare o dal movimento?”⁴⁷, è raccomandato riferire il paziente al medico per un ulteriore approfondimento clinico. Una risposta positiva alla precedente domanda ha una sensibilità del 100% e una specificità del 96,8% per la diagnosi di RLS⁴⁷. È bene notare che i pazienti con Sclerosi Multipla possono rispondere “sì” alla domanda a causa della spasticità, dell’alterata sensibilità e di un eventuale dolore agli arti inferiori. Si consiglia il rinvio al medico per determinare se il trattamento per la RLS o per i sintomi di comorbidità che disturbano il sonno può essere indicato.

Bezner et al.²⁷ e Morgenthaler et al.⁴⁸ hanno sviluppato una serie di domande di carattere generale al fine di sondare i problemi del sonno e valutare la qualità generale del sonno e la salute del sonno (*Tabella 1*).

Tabella 1: Domande generali per sondare i problemi del sonno e valutare la qualità generale del sonno e la salute del sonno durante la raccolta anamnestica.

Domande generali da porre durante la raccolta anamnestica per indagare il sonno disturbato: ^{27,48}	
1.	Quante ore dormi in genere?
2.	Ti senti ben riposato quando ti svegli?
3.	La tua condizione [per la quali ti rivolgi al fisioterapista] influenza il tuo sonno? Se sì, come?
4.	Come giudichi la qualità del tuo sonno?
5.	Durante il giorno ti senti assonnato? Se sì, questa sonnolenza interferisce con le tue attività quotidiane?
6.	Hai difficoltà ad addormentarti quando vai a letto alla sera e/o difficoltà a riaddormentarti se ti svegli durante la notte e/o ti svegli troppo presto alla mattina (possibili indicatori di insonnia se la difficoltà dura più di 3 mesi)?
7.	Russi rumorosamente o frequentemente? Qualcuno ha mai notato che smetti di respirare mentre dormi (possibile indicatore OSA)?
8.	Senti un forte bisogno di muovere continuamente le gambe mentre stai cercando di dormire (possibile indicatore di RLS)?

2. Questionari (Patient-reported Outcome Measure, PROM) e diario del sonno: le informazioni raccolte dalle domande presentate nella *Tabella 1* possono indurre il fisioterapista ad approfondire l'indagine attraverso la somministrazione di uno specifico questionario (*Tabella 2*). I fisioterapisti possono anche prendere in considerazione l'uso di strumenti autogestiti dal paziente, come ad esempio il diario del sonno, per monitorare e valutare i diversi parametri individuali legati al ciclo sonno-veglia (a tal proposito si rimanda il lettore alla consultazione di un ottimo strumento fornito dalla *National Sleep Foundation*: <https://www.sleepfoundation.org/narcolepsy/diagnosis/keeping-sleep-diary>).

Tabella 2: PROM di screening per valutare il rischio dei più comuni disturbi del sonno, la qualità del sonno e la sonnolenza diurna.

Questionario	Target	Descrizione	Proprietà psicometriche	Altre considerazioni/raccomandazioni
Insomnia Severity Index (ISI) ⁴⁹	Insomnia cronica	È composto da 7 domande, ciascuna con punteggio da 0 ("nessun problema") a 4 ("problema molto grave").	• Il punteggio varia da 0 a 28; se ≥ 10 suggerisce un'insonnia clinica con una sensibilità dell'86,1% e una specificità dell'87,7%⁵⁰ e merita il rinvio al medico. • La consistenza interna in un campione di sani e uno con insonnia è stata eccellente (alfa di Cronbach 0,90 e 0,91 rispettivamente).⁵⁰ • Sono state dimostrate anche la validità di criterio e la validità convergente.⁵⁰	È necessario considerare se le condizioni attuali del paziente (ad es. un recente intervento chirurgico o una condizione dolorosa muscoloscheletrica) possano contribuire ai sintomi dell'insonnia e se il trattamento della condizione sottostante possa incidere su questi sintomi ²⁹ .
The STOP-Bang questionnaire ⁵¹	OSA	È composto da 8 domande con risposte sì/no. Se risponde "sì" a 3 o più voci, la persona è ad alto rischio per OSA ⁵¹ e deve essere inviata al proprio medico per ulteriori valutazioni.	• La sensibilità varia da 83,6% a 100% a seconda della gravità dell'OSA con maggiore sensibilità osservata in soggetti con OSA⁵¹ più grave. • Il valore predittivo negativo varia da 46% a 90%, aumenta con la gravità di OSA⁵². • Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno concluso che un punteggio ≥ 3 è altamente sensibile nel rilevare l'OSA in vari gruppi di pazienti⁵².	Prestare attenzione quando si consiglia una posizione da adottare durante la notte: dormire supino può aggravare l'OSA ²⁹ .
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ⁵³	Qualità del sonno	19 item; viene calcolato un punteggio globale compreso tra 0 e 21. Un punteggio più alto indica una qualità del sonno peggiore.	• Un punteggio totale > 5 è sensibile (89,6%) e specifico (86,5%) per identificare gli individui con una qualità del sonno "scarsa", rispetto agli individui con una qualità del sonno "buona". • Forte affidabilità e validità in campioni "clinici" e "non clinici"⁵⁴.	• Il fisioterapista deve considerare se il trattamento della condizione di base possa incidere sulla scarsa qualità del sonno o se sia necessario il rinvio al medico. • Strumento appropriato per valutare se l'intervento fisioterapico influisce sulla qualità del sonno²⁹.
Epworth Sleepiness Scale (ESS) ⁵⁵	Sonnolenza diurna	8 domande che indagano il "sonnecchiare" durante varie attività, con un punteggio che va da 0 ("impossibile sonnecchiare") a 3 ("alta probabilità di sonnecchiare"). Il punteggio totale è la somma dei punteggi dei singoli item e va da 0 a 24 con un punteggio più alto che indica un livello più elevato di sonnolenza diurna.	• È necessario considerare un punteggio ≥ 10 come <i>cut-off</i> per indicare un'eccessiva sonnolenza diurna⁵⁵ e un rinvio al medico del paziente. • Buona consistenza interna (alfa di Cronbach 0,73-0,86), ma ci sono evidenze limitate sulla <i>test-retest reliability</i>⁵⁶. • È stato moderatamente correlato con il mantenimento del test di veglia che indica una buona validità di costrutto⁵⁶.	• Il fisioterapista deve considerare se il trattamento della condizione di base possa incidere sulla sonnolenza diurna o se sia necessario il rinvio al medico. • Strumento appropriato per valutare se l'intervento fisioterapico influisce sulla sonnolenza diurna²⁹.

3. **Referral:** se viene identificato il rischio o vi è il sospetto di un disturbo del sonno primario (come ad esempio insonnia, OSA, RLS, ma anche altri disturbi respiratori e/o del movimento legati al sonno, disturbi centrali di ipersonnolenza, disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia, parasonnie o altri disturbi del sonno), è raccomandato un rinvio al Medico di Medicina Generale (MdMG) del paziente in esame, oppure al Medico specialista dei Disturbi del Sonno. Quest'ultimo può usare la polisonnografia (tecnica che combina la misurazione dell'attività cerebrale, dei movimenti oculari e del tono muscolare) per accertare od escludere la presenza di tali disturbi del sonno primari eventualmente sottostanti. Il *referral* per una consultazione specialistica del sonno e la polisonnografia devono essere anche considerati se, in assenza di un disturbo primario, persistono le difficoltà inerenti al sonno riferite dal paziente^{57,58}.

In caso di disturbo del sonno (es. insonnia) diagnosticato o sospetto, i fisioterapisti dovrebbero quindi indagare se questo coesiste con l'esperienza del dolore muscoloscheletrico cronico. Ciò si ottiene accertandosi che la condizione di sonno disturbato venga riferita dal paziente come originata dopo e/o aggravata dall'attuale condizione di dolore^{57,42}.

1.1.3 Il ruolo del Fisioterapista nel trattamento conservativo dei disturbi del sonno

Educazione all'igiene del sonno:

Il primo *step* da compiere per incentivare la salute del sonno è quello di educare i pazienti sulle buone pratiche di igiene del sonno (*Tabella 3*). Una migliore igiene del sonno è stata associata a una migliore qualità del sonno negli studenti universitari e nei pazienti con lombalgia⁵⁹. Il miglioramento di tali pratiche è un obiettivo frequente degli interventi volti a migliorare la qualità del sonno nelle persone con insonnia⁶⁰ e l'educazione all'igiene del sonno si è dimostrata efficace nel migliorare la qualità del sonno e ridurre il dolore e la *fatigue* nelle persone con fibromialgia⁶¹. Ulteriori studi sono necessari per determinare l'impatto e l'efficacia di questo approccio sugli *outcome* dei pazienti che afferiscono al servizio fisioterapico.

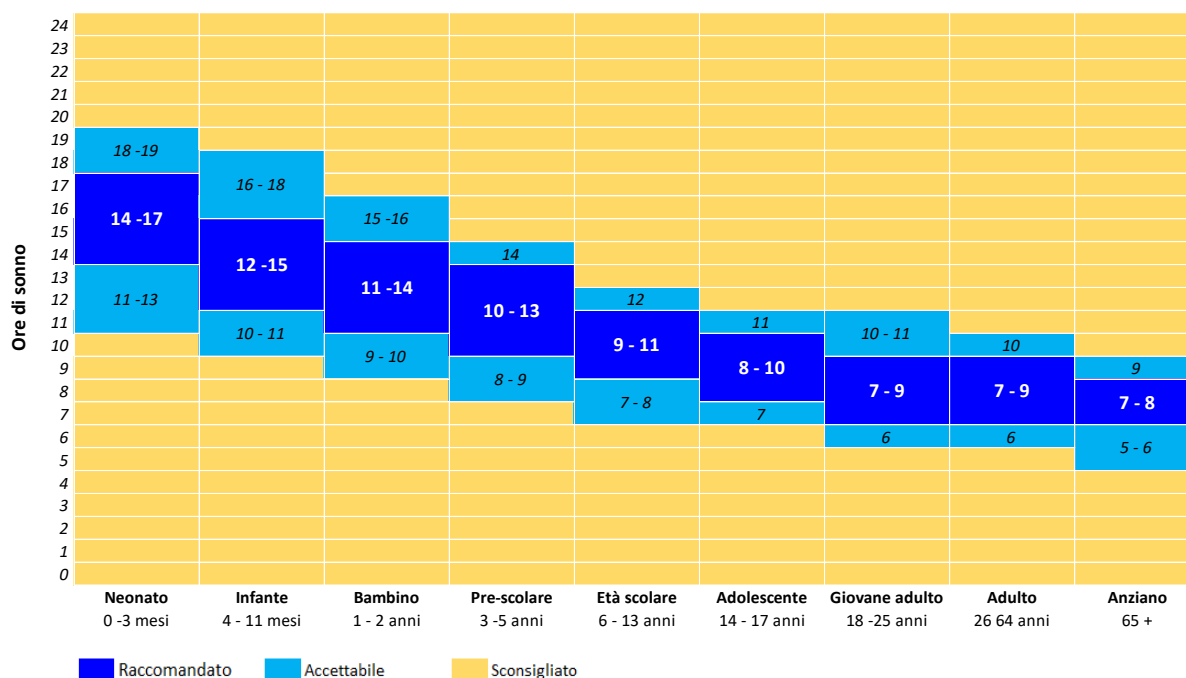
Tabella 3: Educazione all'igiene del sonno per i pazienti.

Educazione all'igiene del sonno ^{61,60,62}	
1.	Una delle più importanti pratiche di igiene del sonno è passare una quantità adeguata di tempo nel letto dormendo, non troppo o troppo poco. Le esigenze di sonno variano in base all'età e vengono particolarmente influenzate dallo stile di vita e dalla salute individuale. Tuttavia, esistono delle raccomandazioni che possono fornirti delle indicazioni generali sul numero di ore di sonno che necessiti (v. <i>Figura 1</i>).
2.	Vai a dormire e svegliati alla stessa ora ogni giorno, anche nel fine-settimana. Ciò contribuirà a regolare il tuo orologio biologico naturale. Anche l'esposizione alla luce naturale intensa al risveglio è utile per impostare tale orologio.
3.	Garantisci al tuo corpo un'adeguata esposizione alla luce naturale. Ciò è particolarmente importante per le persone che non possono uscire di casa frequentemente. L'esposizione alla luce solare durante il giorno, così come l'oscurità durante la notte, aiuta a mantenere un sano ciclo sonno-veglia.
4.	Usa il tuo letto solo per dormire e per l'attività sessuale: ciò contribuirà ad abituare il tuo cervello che se sei nel tuo letto, dovresti dormire. Non mangiare, lavorare o guardare la TV a letto. Fai queste attività fuori dalla tua camera. Alzati dal letto se non riesci ad addormentarti entro 20 minuti e tornaci solo quando hai sonno. Se non riesci a lasciare il letto a causa di

problemi di mobilità o di insufficiente sicurezza, fai qualcosa di rilassante (ad es. esercizi di respirazione) fino a quando non riesci ad addormentarti.

5. Elabora una tua personale e rilassante “routine della buonanotte”: ciò può includere fare un bagno caldo, leggere un libro, fare meditazione o stretching, bere una tazza di latte caldo o una buona tisana rilassante. Cerca di svolgere queste attività lontano da luci intense. Evita attività che possono causarti eccitazione o ansia prima di coricarti, come guardare la TV, discutere di un argomento stressante o fare pagamenti online.
6. Evita di fare esercizi da moderati a intensi almeno 2-3 ore prima di coricarti. Fare attività fisica di intensità sostenuta immediatamente prima di andare a letto stimola il corpo e il cervello, rendendo difficile l'addormentarsi. Vi sono però alcuni studi che dimostrano che fare esercizio fisico regolarmente (preferibilmente da moderato a intenso) durante la giornata può migliorare il riposo notturno. Parla con il tuo fisioterapista per stabilire un programma di esercizi appropriato alla tua condizione!
7. Evita cibi e bevande contenenti caffeina almeno 4 ore prima di coricarti (come, ad esempio, la maggior parte dei tè, il caffè, il cioccolato e alcune bevande analcoliche). Verifica la presenza di caffeina nella tua bibita o nel tuo cibo leggendo l'etichetta. La caffeina può causare difficoltà ad addormentarsi e aumentare il numero di volte in cui ti svegli durante la notte.
8. Astieniti dal bere alcolici o fumare almeno 3-4 ore prima di coricarti. Sebbene le persone possano pensare che bere alcolici possa aiutare a rilassarsi prima di andare a letto, in realtà può interrompere il sonno nella seconda metà della notte e può farti svegliare presto al mattino. La nicotina nelle sigarette agisce come stimolante che può renderti difficile l'addormentamento.
9. Non assumere sonniferi o altri farmaci non prescritti o da banco.
10. Evita di fare un pisolino durante il giorno in modo da essere sufficientemente stanco alla sera per addormentarti facilmente. Se senti il bisogno di riposarti durante il giorno, limita il pisolino a 30 minuti ed evita di farlo alla sera.
11. Rendi l'ambiente in cui dormi confortevole e rilassante. Evita troppa luce e rumori che possono disturbare il tuo sonno. Smetti di usare gli apparecchi elettronici (ad es. televisione, computer, *smartphone*) almeno 30 minuti prima di coricarti, poiché la luce blu emessa può interrompere il sonno sopprimendo la produzione di melatonina. Idealmente, non ci dovrebbero essere apparecchiature elettroniche nella camera da letto. Se ciò è inevitabile, assicurati che tutti i computer, i *tablet*, i telefoni cellulari ecc. siano spenti o almeno in “modalità aereo”. Avere un orologio digitale con i numeri luminosi in camera da letto non è raccomandato. Se c'è, dovrebbe essere allontanato dal letto o girato dalla parte opposta. Se ti svegli durante la notte non guardare l'orologio. Utilizza tappi per le orecchie, tende oscuranti o una maschera per gli occhi, se necessario. Inoltre, mantieni la temperatura della stanza tra i 15°C e i 19°C: l'ambiente deve essere sufficientemente fresco, se hai freddo usa piuttosto una coperta in più. Infine, utilizza un cuscino e un materasso confortevoli e di supporto.
12. Evita di consumare pasti abbondanti, cibi piccanti, grassi o fritti e bevande gassate 2-3 ore prima di andare a letto. Il tuo sistema digestivo rallenta mentre dormi, il che può stimolare le secrezioni acide che causano bruciore di stomaco. Uno spuntino leggero fino a 45 minuti prima di coricarti può essere utile se hai fame. Evita anche eccessive quantità di liquidi 2-3 ore prima di coricarti.
13. Rivolgiti al tuo medico o al tuo fisioterapista se hai ancora difficoltà a dormire. Tenere un “Diario del Sonno” può aiutarti a individuare quegli ostacoli che interferiscono con la tua salute del sonno.

Figura 1: Raccomandazioni sulla durata del sonno della National Sleep Foundation. Tratto da <https://www.sleepfoundation.org/articles/how-much-sleep-do-we-really-need>



Terapia cognitivo-comportamentale (*Cognitive-Behavioral Therapy*, CBT):

La CBT è un intervento psicosociale che mira a modificare pensieri, convinzioni e atteggiamenti sbagliati e controproducenti riguardo una specifica condizione, al fine di migliorare le strategie di *coping* e di autogestione del paziente e ne incentiva un comportamento sano. La CBT è ampiamente usata per il trattamento del dolore cronico e della depressione. Una revisione sistematica ha concluso, con un alto livello di evidenza, che con un'adeguata formazione aggiuntiva, i fisioterapisti possono condurre interventi cognitivo-comportamentali nei pazienti con lombalgia incidendo positivamente negli *outcome*⁶³.

La CBT-I (*Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia*) è il trattamento *evidence-based* di prima istanza raccomandato per l'insonnia primaria cronica⁵⁸. Il vantaggio rispetto ai farmaci sedativi o agli ipnotici classici risiede principalmente nella sostenibilità degli effetti del trattamento e in un minor rischio di effetti collaterali⁵⁸. È stata dimostrata l'efficacia della CBT-I nel miglioramento del tempo di latenza, efficienza, durata e mantenimento del sonno, nella qualità del sonno percepita⁵⁸ e nel ridurre l'interferenza del dolore con le attività quotidiane⁴⁵ nelle persone con dolore cronico. In quest'ultima tipologia di pazienti con insonnia comorbida, la combinazione di CBT per il dolore con CBT-I ha prodotto miglioramenti significativi nel sonno, nella disabilità causata dal dolore, nell'interferenza del dolore con le ADL, nella depressione e nella *fatigue*⁵⁷. È importante sottolineare che la combinazione dei due interventi sembra avere un maggior vantaggio rispetto alla CBT per il solo dolore o alla sola CBT-I nel ridurre la gravità dell'insonnia nelle persone con dolore cronico⁵⁷. I guadagni nella gravità dell'insonnia e nell'interferenza del dolore sono stati mantenuti al *follow-up* di 1- e 6 mesi⁵⁷.

Questa forma specifica di CBT è quindi candidata ad essere presa in considerazione per la "pratica psicologicamente informata" fornita dai fisioterapisti⁶⁵. È importante sottolineare che i professionisti che desiderano somministrare CBT-I dovrebbero considerare una formazione specifica *post-lauream* e sono invitati a frequentare un corso apposito.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione, il trattamento conservativo dei disturbi del sonno si è dimostrato efficace se effettuato "in presenza"⁴⁵, ma anche a distanza (online)⁶⁶.

Nella *Tabella 4* vengono descritti i componenti cardine su cui si basa la CBT-I. Per maggiori dettagli e una guida completa per i professionisti sanitari, i lettori sono inviati a fare riferimento alla specifica segnalata in bibliografia⁶⁷.

Tabella 4: Componenti della Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I)

Principio	Descrizione
Educazione generale sul sonno	Spiegare l'importanza del sonno e le relative neuroscienze comportamentali, incluso il ruolo della melatonina nell'avvio/mantenimento del sonno profondo, il ruolo della luce solare e l'importanza di un numero di ore di sonno regolari.
Terapia di restrizione del sonno (o del tempo trascorso a letto)	Manipolazione del bisogno omeostatico di sonno per consolidare il sonno attraverso una sua restrizione ⁵⁸ : inizialmente limitare la quantità di tempo trascorso a letto a un totale di tempo pari al tempo medio di sonno per una settimana. Una volta che il sonno diventa più efficiente, il tempo di sonno totale viene incrementato progressivamente di settimana in settimana e la durata totale del sonno viene così regolata. * In un senso più ampio, la terapia di restrizione del sonno include anche l'alterazione della regolarità e dell'allineamento circadiani ⁵⁸ : viene imposto un momento della sveglia costante nel tentativo di sincronizzare gli orologi endogeni "forte" (quello insensibile alla luce) e "debole" (quello dipendente dall'esposizione alla luce del giorno) modulando il comportamento.
Istruzioni sul controllo dello stimolo	Applicazione dei principi di condizionamento operante e classico tramite istruzioni di controllo dello stimolo ⁵⁸ , tra cui la limitazione dei comportamenti riservati allo spazio della camera da letto al sonno e al sesso, la limitazione della quantità di tempo trascorso nel letto o nella camera da letto durante la veglia e promozione del controcondizionamento assicurandosi che l'ambiente del letto e della camera da letto siano strettamente associati al sonno.**
Istruzioni sull'igiene del sonno	Sostituzione di comportamenti che interferiscono con il sonno con comportamenti che lo promuovono attraverso l'educazione all'igiene del sonno e il <i>counseling</i> sul cambio di comportamento ⁵⁸ .
Terapia cognitiva specifica per il sonno	Modifica della cognizione maladattativa correlata al sonno ⁵⁸ e cambiamento dei pensieri negativi sul sonno. Include la "decatastrofizzazione" per affrontare la percezione di conseguenze disastrose in seguito alla perdita di sonno ⁴⁵ .
Relaxation training / gestione dello stress	Insegnare ai pazienti come gestire meglio lo stress; includere l'allenamento delle abilità di rilassamento (ad es. respirazione profonda o <i>guided imagery</i>) ⁵⁸ .
Auto-monitoraggio da parte del paziente dei <i>pattern</i> di sonno quotidiani⁵⁸	Auto-monitoraggio quotidiano del tempo trascorso a letto, della latenza dell'insorgenza del sonno, del tempo trascorso dopo l'insorgenza del sonno e tempo totale del sonno ⁵⁸ .

*In caso di ridotta efficienza del sonno (ad esempio, trascorrere 8 ore a letto di cui solo 4 dormendo) e di routine del sonno inappropriata, questo approccio prevede di alzarsi sempre alla stessa ora (o posticipare quest'ultima) come al solito, ma andare a letto più tardi del solito, solo quando si è sufficientemente assonnati, al fine di ridurre la quantità di tempo trascorso a letto e aumentare la pressione omeostatica del sonno, o *sleep drive* (bisogno fisiologico di dormire), all'insorgenza del sonno. Se l'efficienza del sonno aumenta dell'85% o più, si aggiungono 15 minuti al tempo prescritto a letto⁴⁵. Essendo che le persone con insonnia hanno spesso livelli più bassi di pressione del sonno (cioè insorgenza del sonno) e livelli aumentati di *wake drive* (cioè difficoltà a mantenere il sonno e ipervigilanza), interventi che implicano restrizioni del sonno e del tempo trascorso a letto sono finalizzati a migliorare l'omeostasi del sonno, che si verifica con l'espansione dell' "opportunità di dormire", non solo in risposta alla perdita del sonno ma anche come mezzo per gestire il dolore⁴⁵.

**L'igiene del sonno dovrebbe essere migliorata insieme a un miglior controllo dello stimolo al fine di ristabilire un'associazione ottimale tra camera da letto e il sonno, permettendo che il sonno "si verifichi" esclusivamente in associazione con la camera da letto e i relativi parametri controllati (ad esempio: oscurità completa, temperatura della stanza stabile e sufficientemente bassa e ridotti stimoli sensoriali)⁴⁵.

È essenziale che i clinici siano consapevoli del fatto che gli ostacoli che precludono un sonno adeguato nei pazienti possono presentare sostanziali variabilità interindividuali⁶⁸.

Inoltre, le evidenze disponibili sul percorso terapeutico ottimale (in termini di gerarchia, posologia, *timing*) per i problemi legati al sonno nel contesto del dolore cronico sono relativamente poche⁶⁸.

È senz'altro necessaria una migliore comunicazione delle informazioni procedurali che consenta ai fisioterapisti di replicare i risultati degli studi nella routine quotidiana⁶³.

Come precedentemente esposto, la CBT-I non dovrebbe essere un trattamento a sé stante per le persone con dolore cronico e insonnia comorbida, ma dovrebbe preferibilmente essere combinata con altri interventi efficaci, come l'esercizio terapeutico⁶⁹ e la CBT per il dolore⁵⁷.

Esercizio terapeutico:

Una meta-analisi ha riportato che l'esercizio ha un moderato effetto benefico sul sonno, aumentando quello ad onde lente e il tempo di sonno totale e diminuendo la latenza dell'insorgenza del sonno^{70,69}.

L'educazione all'igiene del sonno include in genere la raccomandazione di svolgere attività fisica al mattino o nel primo pomeriggio ma non alla sera. La suddetta raccomandazione si basa su alcuni studi che hanno riportato che un aumento della temperatura corporea troppo vicino all'ora di coricarsi interferisce con il suo naturale abbassamento che si verifica la sera e nel momento in cui vengono attivati i meccanismi fisiologici che inducono il sonno^{70,69}. Tuttavia, l'interferenza del sonno da parte dell'esercizio svolto a tarda sera può dipendere da diversi fattori, tra cui il livello di forma fisica dell'individuo e la presenza o meno di disturbi del sonno⁷¹. Secondo il sondaggio "*Sleep in America*" del 2013⁷², non ci sono differenze in termini di sonno (es. latenza, mantenimento, durata, ecc.) tra gli individui che hanno svolto un'attività vigorosa o moderata entro 4 ore prima di coricarsi e quelli che hanno svolto un'attività vigorosa o moderata più di 4 ore prima di coricarsi. Tale sondaggio conclude quindi sostenendo che l'esercizio fisico ha un effetto benefico indipendentemente dall'ora del giorno in cui viene svolto. Tuttavia, questa raccomandazione dovrebbe essere considerata su base individuale.

Gli studi che hanno valutato l'impatto dell'esercizio fisico sul sonno sono stati spesso condotti in adulti sani senza disturbi del sonno. Più recentemente, sono stati condotti studi su adulti con disturbi del sonno. Una revisione sistematica che ha valutato l'impatto dell'esercizio fisico sulla qualità del sonno negli adulti di mezza età e anziani con tali problematiche ha riferito che l'esercizio ha avuto un moderato beneficio nel migliorare la qualità del sonno riferita, nel ridurre la latenza del sonno e il ricorso ai farmaci⁷³. Considerando che l'esercizio terapeutico è un intervento a basso costo, ampiamente disponibile e ha effetti collaterali minimi se condotto in modo appropriato, dovrebbe essere considerato una possibile alternativa nel trattamento dei disturbi del sonno⁷³.

Poco si conosce sull'efficacia dell'esercizio fisico per migliorare la qualità del sonno in soggetti con patologie neurologiche. In un recente studio pilota randomizzato controllato, i pazienti con Sclerosi Multipla che hanno

partecipato a un programma di esercizi aerobici di intensità moderata e a un programma di camminata e stretching a bassa intensità hanno riportato una migliore qualità del sonno⁷⁴. È indubbio che ulteriori ricerche siano auspicabili, ma ciò fornisce spunti interessanti sul fatto che i benefici dell'esercizio fisico per le persone con patologie neurologiche possano estendersi anche ai miglioramenti del sonno.

Anche il movimento "meditativo", come ad esempio il Tai Chi, il Qi Gong e lo Yoga, sembra migliorare la qualità del sonno in una varietà di popolazioni, ma una recente revisione sistematica suggerisce che sono necessari studi più rigorosi per dimostrare l'efficacia di questi approcci in tal senso⁷⁵.

1.2 Disturbi del sonno e colpo di frusta

La ricerca internazionale ha fatto emergere dati significativi rispetto alla correlazione tra queste problematiche e i disturbi di natura muscoloscheletrica e/o neurologica della regione collo-testa, in particolare i disordini post colpo di frusta (*Whiplash-Associated Disorders*, WAD) e i traumi cranici.

Per quanto riguarda la prevalenza dei disturbi del sonno nella popolazione colpita da WAD, in letteratura vi sono dati piuttosto discordanti e gli studi non sono di elevata qualità metodologica.

Nieto et al.⁷⁶ ha riportato una frequenza del 58,4%. Tra coloro che soffrono di sindrome postconcussione - che nella maggior parte dei casi è il risultato di collisioni di veicoli a motore - i disturbi del sonno sono secondi solo alla fatica in termini di frequenza⁷⁷.

Secondo Obermann et al.⁷⁸, in seguito ad una lesione da colpo di frusta, circa il 90% dei pazienti lamenta dolore alla testa e/o al collo, vertigini, problemi del sonno e ansia. Nella maggior parte dei casi, questi sintomi si risolvono entro pochi giorni o settimane dopo l'incidente. Tuttavia, il 30-50% dei pazienti manifesta sintomi prolungati per più di 6 mesi⁷⁸ e una minima parte di questi non torna mai ad una vita priva di dolore e/o disabilità⁷⁹.

Uno studio *cross-sectional* di Valenza et al.⁸⁰ ha messo in luce rilevanti differenze nella qualità del sonno tra i pazienti con dolore da colpo di frusta (WAD) e i controlli sani per quanto riguarda i parametri di latenza del sonno ($P = 0.005$), efficienza del sonno ($P = 0.002$), disturbi del sonno ($P < 0.001$), uso di farmaci per dormire ($P < 0.001$), disfunzione diurna ($P < 0.001$) e punteggio totale al *Pittsburgh Sleep Quality Index* ($P < 0.001$).

In questo studio il 77% dei pazienti con WAD ha riportato una scarsa qualità del sonno (punteggio totale al *Pittsburgh Sleep Quality Index* > 8) e correlazioni positive significative sono state individuate tra intensità media del dolore in corso e qualità, durata ed efficienza del sonno. Sembra quindi esistere una relazione inversamente proporzionale tra intensità del dolore e qualità del sonno⁸⁰.

Lo studio prospettico di Ettlin et al.⁸¹ ha preso in considerazione la presenza di disturbi del sonno nei pazienti con una storia di colpo di frusta e che non riferivano problematiche di questa natura nel periodo antecedente al trauma: alterazioni della funzione del sonno erano riferite dal 14% dei pazienti nel primo giorno post incidente, dall'86% di loro nel terzo giorno, dal 53% a 3 mesi e dal 6% a un anno.

Altri dati di prevalenza sono riportati nello studio osservazionale di Riss et al.⁸²: in un campione di pazienti con dolore cronico al collo ad esordio traumatico, il sonno era disturbato fino a 3 volte per notte nel 51% dei casi e più di 3 volte per notte nel 16% dei casi. Solo il 33% dei pazienti riferiva una soddisfacente qualità del riposo notturno⁸².

Nello studio controllato di Schlesinger et al.⁸³, i soggetti con colpo di frusta -valutati poco dopo l'infortunio e 3-5 mesi dopo- hanno riportato una latenza del sonno significativamente prolungata e una qualità del sonno significativamente ridotta rispetto ai controlli ($P < .001$ e $P < .04$, rispettivamente). Nei soggetti con colpo di frusta, il numero di risvegli notturni era positivamente correlato con il numero di sintomi e con il numero di segni fisici di danno da colpo di frusta (rispettivamente $P < .01$ e $P < .001$). L'efficienza del sonno era inversamente correlata al numero di segni relativi alla lesione individuati durante l'esame obiettivo ($P < .009$). Interessante è ciò che viene messo in luce da Sivertsen et al.⁸⁴: l'insonnia può essere non solo conseguenza, ma anche causa del colpo di frusta.

Un sonno non ristoratore può portare inoltre a sonnolenza diurna, problematica che viene spesso lamentata da pazienti in seguito a traumi della regione collo-testa e che è stata associata a gradi variabili di compromissione del funzionamento diurno in oltre il 98% di questi pazienti⁸⁵. Nello studio di Guilleminault et al., il dolore notturno era un fattore determinante nella perturbazione del sonno notturno e, di conseguenza, nella sonnolenza diurna. I disturbi respiratori del sonno erano reperti comuni nei pazienti post colpo di frusta con sonnolenza diurna e sembra che la loro insorgenza sia dovuta al trauma. Questi pazienti erano inoltre gravemente compromessi nell'esercizio delle loro attività quotidiane⁸⁵.

Lo stress e le disfunzioni psicologiche post colpo di frusta sono spesso accompagnati da disturbi del sonno, che a loro volta comportano una riduzione dell'efficienza delle funzioni cognitive⁷⁹. Secondo Meeus et al.⁸⁶ infatti, le persone con disturbi associati al colpo di frusta lamentano problematiche legate all'insonnia come difficoltà ad iniziare e a mantenere il sonno, che sono correlate a disturbi cognitivi, come la ridotta velocità di elaborazione delle informazioni. L'autore conclude quindi sostenendo che i problemi cognitivi nei pazienti con WAD cronici potrebbero essere la conseguenza di un sonno alterato.

Lo studio prospettico di Smed⁷⁹ ha preso in esame 29 pazienti classificati come grado III nella *Quebec Task Force* (QTF)⁸⁷. Tutti i pazienti hanno riportato sonno irrequieto o disturbato, difficoltà ad addormentarsi e svegliarsi al mattino presto a uno, sette e nove mesi post trauma. Un altro studio prospettico, questa volta controllato, è stato condotto su pazienti post colpo di frusta classificati da grado I a grado III nella QTF⁸⁸: il 44% e il 41% dei soggetti ha riferito di aver sperimentato un sonno disturbato rispettivamente alla valutazione iniziale e al follow-up un anno dopo.

I disturbi del sonno sembrano essere fattori prognostici negativi per uno scarso recupero in pazienti con colpo di frusta acuto⁸⁹. Uno studio di Radanov et al.⁹⁰ ha fatto emergere che la persistenza dei sintomi a 6

mesi e ad 1 anno dal trauma era significativamente correlata -oltre che alla severità del trauma- ai disturbi del sonno riportati al basale (a 6 mesi $t = 4.381$, $P < 0.0001$ e a 12 mesi $t = 3.097$, $P = 0.0025$), che includevano difficoltà ad addormentarsi o interruzione del sonno a causa del dolore al collo.

Sembra quindi essenziale affrontare non solo il dolore, ma anche i disturbi del sonno come parte integrante del trattamento dei pazienti con WAD^{80,86}.

1.3 Disturbi del sonno e lieve trauma cranico

Il trauma cranico (*Traumatic Brain Injury*, TBI) è una lesione complessa, che è associata ad un'ampia costellazione di sintomi⁹¹. Di tutti i tipi di trauma, il TBI è la principale causa di disabilità in tutto il mondo⁹². Questo si verifica a seguito di un forte colpo o scossa alla testa o al corpo ed è associata a uno stato di coscienza ridotto o alterato⁹³. La gravità del TBI può variare da lieve a grave, con fino all'80-95% di TBI classificati come lievi^{94,95}.

Il lieve trauma cranico (*mild Traumatic Brain Injury*, mTBI) in particolare rappresenta una sfida diagnostica perché non esiste, ad oggi, una classificazione universalmente applicata. La Task Force del Centro di Collaborazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sul lieve trauma cranico ha tentato di sintetizzare le numerose definizioni reperibili in letteratura, per fornire una classificazione operativa comune. Da questo lavoro di ricerca sono emersi dei criteri precisi che deve presentare il paziente traumatizzato per soddisfare una diagnosi clinica. In particolare, è richiesto uno o più tra

1. disorientamento o confusione, perdita di coscienza per 30 minuti o meno, amnesia post-traumatica (PTA) per meno di 24 ore e/o altre anomalie neurologiche transitorie come convulsioni, segni focali e lesioni intracraniche che non richiedono un intervento chirurgico; e
2. Punteggio alla *Glasgow Coma Scale* (GCS) compreso tra 13 e 15 trenta minuti dopo l'infortunio o quando il paziente si presenta al Pronto Soccorso⁹⁶.

Questi sintomi non possono essere il risultato dell'uso di alcol, droghe illecite o altri farmaci, di altre lesioni o del trattamento di altre lesioni o di altri fattori psicologici, medici o contestuali.

In seguito ad un insulto alla testa, una persona può provare nausea, affaticamento, rallentamento cognitivo, mal di testa e scarsa concentrazione. Per lesioni lievi, questi sintomi si risolvono in genere entro 7-10 giorni⁹⁵. Un piccolo sottogruppo di individui, tuttavia, continua a manifestare sintomi persistenti che possono durare mesi o anni^{97,98}. Questi sintomi residui compromettono il funzionamento cognitivo (ad es. scarsa concentrazione, difficoltà di memoria), fisico (ad es. mal di testa, disturbi del sonno, visione doppia) e affettivo (ad es. irritabilità, ansia, depressione).

I sintomi residui che seguono il mTBI sono comunemente indicati come “sintomi persistenti post-commozione cerebrale” (PPCS).

Questi sintomi rappresentano un grave problema di salute pubblica a causa dell'impatto negativo che hanno sulla vita di un individuo, in termini di prolungato assenteismo dal lavoro, posticipato ritorno allo studio e riduzione della partecipazione sociale^{99,100}. Tale compromissione porta ad una riduzione della qualità della vita del paziente e crea costi significativi per la società a causa della perdita di produttività e dei maggiori oneri per il sistema sanitario¹⁰¹.

Nonostante la variabile manifestazione dei PPCS, i disturbi del sonno sono uno dei sintomi più comunemente riportati. Una meta-analisi condotta da Mathias e Alvaro¹⁰² ha studiato i disturbi del sonno in un campione di TBI di diversa entità. La ricerca ha messo in luce che il 50% del campione riportava un sonno genericamente disturbato, mentre fino al 30% presentava un disturbo del sonno diagnosticabile. Più specificamente, nel mTBI, dal 40 al 65% dei soggetti aveva un qualche tipo di disturbo del sonno¹⁰³. Inoltre, Chaput et al.¹⁰⁴ hanno osservato un aumento significativo della prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti da 11 giorni a 6 settimane dopo l'infortunio.

I disturbi del sonno possono presentarsi in acuto dopo l'infortunio o successivamente durante il recupero. Il meccanismo attraverso il quale mTBI influenza il sonno non è ancora del tutto chiaro⁵. Sono state proposte diverse spiegazioni che tengono conto dei cambiamenti fisici e biochimici post-mTBI indotti dal trauma, dell'influenza di comorbidità come ansia e depressione e dei disturbi pre-morbosi del sonno¹⁰⁵. È noto che il disturbo del sonno post-mTBI può potenzialmente compromettere il processo di recupero dei pazienti, causando o esacerbando comorbidità (ad es. ansia, depressione, affaticamento, dolore), impedendo il ritorno ai livelli di attività pre-infortunio e riducendo la qualità di vita.^{106,107}

L'esatta natura dei disturbi del sonno sperimentati in seguito a mTBI è stata tradizionalmente mal caratterizzata, ma negli ultimi anni alcuni studi hanno contribuito a fare più chiarezza sulla questione. Ad esempio, in un'indagine di Orff et al.¹⁰⁸, una combinazione di registrazioni polisonnografiche e auto-valutazioni della qualità del sonno ha mostrato che gli individui che riportavano mTBI avevano un'efficienza del sonno inferiore, un maggiore tempo di veglia notturna e più risvegli notturni che duravano più a lungo di 3 minuti. Coerentemente con questa ricerca, Perlis et al.¹⁰⁹ hanno rivelato che le persone con PCS cronica avevano maggiori difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno e riportavano maggior sonnolenza diurna a 2 anni dall'infortunio. È stato anche suggerito che il cambiamento nel sonno dopo mTBI dovrebbe essere definito in base a più dimensioni, tra cui qualità, quantità e durata del sonno e presenza di compromissione delle attività diurne. A conti fatti, lo studio attento della natura dei disturbi del sonno post-mTBI identifica l'insonnia clinicamente significativa come una delle diagnosi più frequentemente riportate¹⁰⁸; ciò è importante per la gestione e il trattamento di questa popolazione di pazienti.

Nonostante la natura debilitante dei disturbi del sonno e a seguito di mTBI, la ricerca sulla gestione e il trattamento di questi problemi sembra limitata¹¹⁰. Il trattamento più comune è la prescrizione di farmaci da banco.^{110,111} Tuttavia, alcuni farmaci possono causare sonnolenza diurna, vertigini e *impairments* cognitivi, che possono esacerbare i sintomi esistenti negli individui con PCS¹¹². Inoltre, la natura del disturbo del sonno nelle persone con mTBI appare particolarmente complessa e ciò potrebbe suggerire la necessità di approcci non farmacologici, che si sono dimostrati efficaci nel migliorare il sonno nel contesto di altre lesioni¹¹³.

I problemi del sonno possono essere aggravati nelle persone con mTBI a causa di pressioni sociali, economiche ed emotive, che sono diverse dalle pressioni subite da soggetti con lesioni cerebrali moderate o gravi¹⁰³ (come ad esempio le precoci pressioni associate al ritorno al lavoro, all'attività sportiva o allo studio). È stato anche ipotizzato che una scarsa qualità del sonno post-infortunio potrebbe interferire con e prolungare il recupero, rendendo questa problematica una priorità riabilitativa³⁷. Per questi motivi, i soggetti che lamentano disturbi del sonno in seguito a mTBI potrebbero beneficiare di interventi conservativi specifici. Sebbene possano essere prese in considerazione opzioni farmacologiche (come la prescrizione di stimolanti), alcuni autori raccomandano in prima istanza interventi non farmacologici, come l'educazione e i cambiamenti nella dieta e nello stile di vita¹¹⁴.

1.4 Obiettivi

A conoscenza dell'autrice, non sono state condotte precedenti revisioni sistematiche che esaminassero gli interventi non farmacologici predisposti a prevenire, trattare o gestire i sintomi legati al sonno all'interno della popolazione con WAD e post mTBI. Pertanto, l'obiettivo di questa revisione è di valutare l'evidenza degli interventi proposti dagli studi primari per migliorare qualità, quantità ed efficienza del sonno in seguito a *whiplash* e mTBI. Si è cercato di eseguire una vasta ricerca formale della letteratura e valutarne la qualità, fornire una revisione integrata dei dati emersi e formulare delle raccomandazioni per le ricerche future in questo ambito.

La Revisione Sistemica risponderà quindi alla seguente domanda:

“Quali sono le proposte di intervento ad oggi reperibili in letteratura per il trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti post mTBI e/o colpo di frusta?”.

Il secondo scopo di questa tesi sarà giungere alla creazione di un *booklet* per pazienti con disturbi del sonno, contenente informazioni utili e strategie di *coping* per gestire le diverse problematiche secondo le più recenti evidenze scientifiche e le nozioni ricavate dalla presente Revisione Sistemica. L'opuscolo è riportato in *Appendice 4*.

2 MATERIALI E METODI

2.1 Premessa

La Revisione Sistemática è stata condotta secondo le Linee Guida PRISMA (*Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹¹⁵ del 2009, che delineano le metodologie di conduzione della revisione e ne garantiscono la rilevanza dei risultati e la chiarezza di reporting. La strategia di ricerca è stata sviluppata dall'autrice in consultazione con il Relatore di Tesi in data Ottobre 2019.

2.2 Protocollo e registrazione

A partire da Settembre 2019 è stata condotta una *scoping search*, una ricerca estensiva della letteratura, al fine di ottenere una panoramica della gamma e della profondità della ricerca esistente relativamente all'argomento di studio¹¹⁶.

Per certificare che le decisioni prese durante il processo di ricerca non fossero arbitrarie, i metodi di analisi, le strategie di conduzione e i criteri di inclusione sono stati specificati *a priori* e documentati in un Protocollo (v. *Appendice 1*), redatto ad Ottobre 2019 secondo gli standard "*PRISMA for systematic review protocols (PRISMA-P)*"¹¹⁷ del 2015. Alla data odierna il Protocollo di Revisione Sistemática non è registrato in PROSPERO.

2.3 Criteri di eleggibilità e termini di ricerca (PICO)

I criteri di eleggibilità, ovvero i criteri di inclusione e di esclusione degli studi, le parole chiave e i termini utilizzati per la ricerca degli studi nelle diverse banche dati scientifiche (PICO), sono riportati rispettivamente nella *Tabella 5* e *Tabella 6*.

Tabella 5: Criteri di eleggibilità

	Criteri di Inclusione	Criteri di Esclusione
Tipo di pubblicazione	Studi originali pubblicati su riviste peer-reviewed	Revisioni narrative, lettere, editoriali, commenti, manoscritti inediti, dissertazioni, relazioni governative, libri e capitoli di libri, atti di convegni, abstract di riunioni e conferenze e dichiarazioni di consenso (comprese linee guida per la pratica clinica o raccomandazioni).
Disegno di studio	Studi Randomizzati Controllati (RCT) [La durata del follow-up non costituisce criterio di inclusione o esclusione degli studi]	Studi clinici controllati non randomizzati (CCT) o cluster di CCT, studi controllati <i>before-after</i> (CBA), studi non controllati, studi di coorte prospettici e retrospettivi comparativi, studi caso-controllo, studi trasversali, serie di casi e case report, studi qualitativi, revisioni e meta-analisi.
Periodo di pubblicazione	Pubblicati fino al giorno 11 marzo 2020 (inclusi gli articoli in stampa)	Nessuno

	Criteri di Inclusione	Criteri di Esclusione
Lingua di pubblicazione	Qualsiasi lingua	Se una traduzione in inglese, tedesco o italiano non è disponibile dopo aver contattato gli autori o utilizzando i metodi di traduzione disponibili.
Popolazione di studio	Adulti con età superiore ai 16 anni; soggetti con trauma diretto o indiretto nella regione collo-testa da qualsiasi causa e chiaramente definiti all'interno dello studio come - <i>mTBI</i> secondo la definizione del <i>World Health Organisation (WHO) Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*</i>, oppure - soggetti con <i>TBI</i> di ogni entità (lieve, moderato, severo) solo se i risultati sono stratificati per gravità e i soggetti con una lesione lieve possono essere chiaramente identificati, oppure - soggetti post concussione, oppure - soggetti con segni e sintomi corrispondenti a <i>WAD</i> da grado I a grado III sulla scala della Quebec Task Force (QTF) rivista da Sterling**, oppure - soggetti con combinazione di due o più delle sopracitate condizioni; soggetti con una o più delle sopracitate condizioni in qualsiasi stadiazione temporale; soggetti che riferiscono qualsiasi disturbo del sonno.	Età inferiore ai 16 anni; soggetti con disturbi/lesioni alla regione collo-testa di origine non traumatica, lesioni cerebrali non traumatiche, diagnosi primaria per una condizione diversa <i>mTBI</i> e/o <i>WAD</i>; soggetti con disturbi del sonno preesistenti prima del trauma; soggetti sottoposti a precedente terapia farmacologica o di altro tipo per disturbi del sonno; soggetti con diagnosi di disturbi psichiatrici o neurologici gravi (incluso trauma cranico moderato e/o severo), gravidanza, abuso di alcol, condizioni o patologie metaboliche specifiche, mielopatie; soggetti con segni e sintomi corrispondenti a <i>WAD</i> grado IV sulla scala QTF**; soggetti con frattura cervicale o aperta e lesione penetrante; gruppo di soggetti con <i>mTBI</i> e/o colpo di frusta all'interno di un campione di soggetti con altra diagnosi e risultati non riportati separatamente; studi su animali.
Tipo di intervento	Studi che prevedono una qualsiasi modalità di intervento di competenza fisioterapica (es. educazione, <i>counseling</i>, terapia manuale, esercizio terapeutico) e/o psicologica (es. terapia cognitivo-comportamentale) per il trattamento e la gestione dei disturbi del sonno post <i>whiplash</i>/concussione/<i>mTBI</i>. Studi che propongono l'intervento multimodale sono stati presi in considerazione solo se i risultati sono stati stratificati per la componente fisioterapica e psicologica.	Studi che prevedono terapia farmacologica, chirurgica o altre forme di intervento conservativo proposte dalla letteratura che non sono di competenza fisioterapica/psicologica (es. agopuntura, ossigenoterapia iperbarica); interventi multimodali non differenziati, interventi non <i>targetizzati</i> sui sintomi correlati al sonno, intervento applicato più di 3 anni dopo il trauma, periodo in cui è stato applicato l'intervento non chiaro oppure le tempistiche di erogazione del trattamento non sono stratificate.
Outcome di studio	Misure di <i>outcome</i> clinicamente rilevanti (non surrogate) = sintomi e/o disturbi del sonno post <i>whiplash</i> e/o <i>mTBI</i> riferiti dal paziente. Valutati utilizzando una misura di <i>outcome</i> soggettiva (<i>Patient-Reported Outcome Measure, PROM</i>), ovvero questionari standardizzati basati sui sintomi riferiti ai disturbi del sonno o un criterio pertinente per la diagnosi del disturbo del sonno; oppure un singolo item standardizzato per la valutazione dei disturbi del sonno. Può includere misure oggettive per i disturbi del sonno (<i>outcome</i> secondario) derivate da attigrafia, polisonnografia o <i>Dim light melatonin onset (DLMO)</i>, ma non come misura di <i>outcome</i> esclusiva. Può includere altri <i>outcome</i>, ma i risultati devono essere stratificati per <i>outcome</i>.	Valutazioni soggettive o osservazioni non standardizzate dei sintomi da parte di <i>caregiver</i> o di professionisti sanitari. Studi sugli esiti di un preesistente disturbo/diagnosi di disturbo del sonno. Studi su altri <i>outcome</i> (ad es. qualità della vita, adattamento psicosociale, ritorno al lavoro/sport/studio), ovvero utilizzati come misure di <i>outcome</i> esclusive. Studi che prevedono la valutazione obiettiva dei sintomi post <i>mTBI</i>/concussione/<i>whiplash</i> (ad es. risultati di test neurocognitivi), ovvero utilizzati come misure di <i>outcome</i> esclusive. Studi con altri <i>outcome</i> (ad es. neuroimaging, fattibilità, rapporto costo-efficacia), ovvero utilizzati come misure di <i>outcome</i> esclusive.

* I criteri della *WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury* stabiliscono quanto segue¹¹⁸: "il *mTBI* è una lesione cerebrale acuta in seguito ad un'energia meccanica alla testa derivante da forze fisiche esterne. I criteri operativi per l'identificazione clinica includono: (i) 1 o più dei seguenti: confusione o disorientamento, perdita di coscienza per 30 minuti o meno, amnesia post-traumatica per meno di 24 ore e/o altre anomalie neurologiche transitorie come segni focali, convulsioni e lesione intracranica che non richiede intervento chirurgico; (ii) punteggio alla Glasgow Coma Scale di 13-15 dopo 30 minuti post-infortunio o successivamente al momento della presentazione per l'assistenza sanitaria. Queste manifestazioni di *mTBI* non devono essere dovute a droghe, alcol, farmaci, causate da altre lesioni o trattamenti per altre lesioni (ad esempio lesioni sistemiche, lesioni facciali o intubazione), causate da altri problemi (ad esempio traumi psicologici, barriera linguistica o condizioni mediche coesistenti) o causate da lesioni craniocerebrali penetranti".

** I criteri della QTF¹¹⁹ risalgono al 1995, sono stati successivamente ampliati da Sterling nel 2004¹²⁰ e classificano il *WAD* nel modo seguente: *WAD 0* = no sintomi di dolore al collo, no segni fisici; *WAD I* = sintomi di dolore al collo, rigidità e/o dolorabilità. No segni fisici; *WAD II A* = dolore al collo, diminuzione del ROM, alterato reclutamento muscolare (*Cranio Cervical Flexion Test*, CCFT), iperalgesia locale cervicale meccanica; *WAD II B* = dolore al collo, diminuzione del ROM, alterato reclutamento muscolare (CCFT), iperalgesia locale cervicale meccanica, elevati stress psicologici (Tampa scale-GHQ28); *WAD II C* = dolore al collo, diminuzione del ROM, alterato reclutamento muscolare (CCFT), aumento del *Joint Position Error* (JPE), iperalgesia locale cervicale meccanica, ipersensibilità sensoriale generalizzata, elevati stress psicologici (Tampa scale-GHQ28), sintomi di reazione acuta da stress post-traumatico (IES); *WAD III* = tutti i segni e i sintomi del *WAD II C* associati a segni neurologici negativi (decremento/assenza di riflessi osteotendinei, forza, sensibilità); *WAD IV* = presenza di frattura o dislocazione.

Tabella 6: Termini di ricerca (PICO)

P	Whiplash	Whiplash OR "Whiplash Associated Disorder*" OR "Whiplash-Associated Disorder*" OR WAD OR "Whiplash Associated Symptom*" OR "Whiplash Injur*" OR "Whiplash population" OR "Whiplash patient*" OR "Whiplash-related neck pain" OR "Whiplash Syndrome" OR "Whiplash Injuries"[Mesh]
	mTBI	MTBI OR TBI OR "Mild Traumatic Brain Injur*" OR "brain injur*" OR "head injur*" OR "brain contusion" OR "brain damage" OR postconcussion OR postconcussive OR post-concussion OR post-concussive OR concussion OR concussive OR "Commotio Cerebri" OR "Brain Concussion"[Mesh] OR "Post-Concussion Syndrome"[Mesh] OR "Brain Injuries, Traumatic"[Mesh]
I	Interventi	Intervention OR management OR rehabilitation OR therapy OR treatment OR "Physical Therap*" OR Physiotherap*" OR "Physical Therapy Modalities"[Mesh] OR "Therapeutic exercise*" OR "Exercise Therap*" OR "Exercise Therapy"[Mesh] OR exercise OR "Manual Therap*" OR "Therapy, Soft Tissue"[Mesh] OR education OR instruction OR "Patient Education as Topic" [Mesh] OR counselling OR counseling OR "Sleep Hygiene"[Mesh] OR "Sleep Hygiene" OR "Good Sleep Habit*" OR "Stimulus Control" OR "Stimulus Control Therapy" OR SCT OR "Sleep Restriction" OR SRT OR "Bed Time Restriction" OR "bedtime restriction" OR Psychotherapy[Mesh] OR Psychotherap* OR "Psychological Therap*" OR "Psychological intervention*" OR "Cognitive Behavioral Therapy [Mesh]" OR "Behaviour Therapy"[Mesh] OR "Behaviour Therap*" OR "Cognitive Therap*" OR "Cognitive Behavioral Therap*" OR "Cognitive-Behavioral Therap*" OR "Cognitive Behavior Therap*" OR CBT OR mindfulness OR "Mindfulness"[Mesh] OR "bio feedback" OR biofeedback OR "neuro feedback" OR neurofeedback OR relaxation OR "Relaxation"[Mesh] OR "Relaxation Therapy"[Mesh] OR "Muscle Relaxation"[Mesh] OR "Autogenic Training"[Mesh] OR "Autogenic Training" OR "Progressive Relaxation" OR "Progressive Muscle Relaxation" OR "non-surgical" OR "non-pharmacological"
C	/	
O	Disturbi del sonno	Sleep OR "Sleep Disorder*" OR "Sleep Disturb*" OR "Sleep Deprivation" OR "Sleep Quality" OR "Sleep Quantity" OR "Sleep Hygiene" OR "Sleep Habit*" OR "Sleep Efficiency" OR insomnia OR "Insomnia Symptom*" OR dyssomnia OR "Sleep Wake Disorders"[Mesh] OR "Sleep Hygiene"[Mesh] OR "Sleep Initiation And Maintenance Disorders"[Mesh] OR "Dyssomnias"[Mesh] OR "Sleep complain*" OR hypersomnia OR hyposomnia OR parasomnia OR sleepiness OR somnolence OR sleep-wake OR sleep/wake OR drowsiness OR nightmares OR sleepwalking OR somnambulism OR "periodic limb movement" OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome" OR narcolepsy OR "phase shift disorder" OR "restless legs" OR circadian OR apnoea OR apnea
S	Disegno di studio	rct OR "controlled trial" OR "control trial" OR "controled trial" OR "randomised trial" OR "randomized trial"

2.4 Fonti di informazione e strategia di ricerca

Gli studi sono stati identificati mediante ricerca su database elettronici. Questa è stata condotta da Novembre 2019 a Marzo 2020 sui seguenti database: Medline (interfaccia PubMed, 1946 - 2020), Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 1993 - 2020), PEDro (1999 - 2020), Web of Science (1997 – 2020) e Scopus (2004 - 2020). Le sopracitate banche dati sono state selezionate per individuare i singoli studi, in quanto rientrano nel novero dei database più frequentemente utilizzati nel campo della ricerca sul mTBI e sul colpo di frusta^{121,122}.

Il processo di *screening* delle principali banche date biomediche banche dati è stato integrato dalla ricerca di protocolli di studi attraverso il *WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*¹²³. Inoltre, per garantire la saturazione della letteratura, sono stati analizzati gli elenchi bibliografici degli studi inclusi e le revisioni sistematiche pertinenti identificate attraverso la *scoping search*. In ultimo, sono stati consultati il database ProQuest Dissertation and Theses Global e l'Archivio Tesi del sito web del Master in Riabilitazione dei Disordini Muscolo-scheletrici dell'Università degli Studi di Genova¹²⁴ al fine di ricercare tesi di master e dottorato inerenti al tema della Revisione.

Queste fonti, assieme ad altri articoli non selezionati per la revisione o derivanti da correlazioni annesse ai risultati delle ricerche nei database, sono state utilizzate anche per la stesura del capitolo d'introduzione e di discussione.

Le ricerche hanno utilizzato una combinazione di *subject headings* e parole chiave. I termini e la sintassi precisi utilizzati per la ricerca in ciascun database sono forniti in Appendice (v. *Appendice 2*). L'ultima ricerca è stata condotta in data 11 Marzo 2020.

2.5 Processi di selezione degli studi e di raccolta dati e informazioni estratte

Lo screening, la valutazione dell'eleggibilità e la selezione dei singoli studi da inserire nella Revisione Sistemica sono stati effettuati in modo autonomo dall'autrice. Sono state richieste ulteriori informazioni agli autori dello studio ove necessario per la risoluzione dei dubbi sull'eventuale ammissibilità. In caso di incertezza in ogni singola fase di selezione è stato consultato il Relatore di Tesi e i disaccordi sono stati risolti attraverso la discussione tra autrice e Relatore. Quest'ultimi non erano in cieco rispetto ai titoli delle riviste e/o agli autori e/o alle istituzioni dello studio.

L'autrice, attraverso la lettura integrale del *full text* dei singoli studi selezionati, ha infine estrapolato individualmente e in modo indipendente i dati rilevanti per rispondere al quesito della Revisione e il Relatore ha verificato i dati estratti. I disaccordi interpretativi sono stati risolti tramite discussione tra i due. Sono stati

inoltre contattati tre autori per ottenere ulteriori informazioni relativamente ai dati dei rispettivi articoli^{125,126,127}. Tutti hanno risposto e uno¹²⁵ ha fornito dati numerici che erano stati presentati solo graficamente nel documento pubblicato. Per standardizzare il processo di estrazione dati dai report, è stata utilizzata una scheda pre-strutturata (foglio Excell) con una tabella di contingenza, nella quale per ogni studio inserito sono state compilate alcune colonne con le caratteristiche dello stesso ritenute importanti per il quesito in oggetto e di seguito esplicitate.

Da ogni studio incluso sono state estratte le seguenti informazioni: (1) disegno di studio e obiettivi del *trial* (2) numero e caratteristiche dei partecipanti allo studio (inclusi età, genere, comorbidità al baseline, concorrente assunzione di farmaci, stadio e gravità del TBI e/o colpo di frusta, metodo di diagnosi e tempo trascorso dall'evento traumatico) e criteri di inclusione ed esclusione dello studio; (3) tipo di intervento (incluse modalità di somministrazione, dose, durata e frequenza; rispetto al placebo o rispetto a tipo, dose, durata e frequenza di un altro intervento; o rispetto a nessun trattamento di controllo); (4) tipo di misura di *outcome* (incluse misure soggettive su scale validate ed eventuali misure oggettive relative ai disturbi del sonno rilevanti per rispondere al quesito della tesi; altre misure di *outcome* primarie e/o secondarie riportate come il livello di riduzione del dolore, il miglioramento del punteggio della qualità della vita, l'effetto sulle attività quotidiane e sull'assenza dal lavoro o dalla scuola, durata del follow-up, effetti indesiderati del trattamento; altri *outcome* surrogati) e tutti i risultati significanti e non significanti; (5) eventuali fonti di finanziamento e conflitti di interesse.

Se gli articoli eleggibili non includevano la dimensione dell'effetto (solo uno riportava la *d di Cohen*), questa è stata calcolata ove possibile e riportata nella *Tabella 7*. I dati dei singoli studi non sono stati forniti dagli autori in una forma che consentiva meta-analisi o simili metodi di confronto quantitativo.

2.6 Rischio di bias nei singoli studi

Per esaminare la validità degli studi randomizzati controllati ammissibili nella Revisione, l'autrice – in modo indipendente e non in cieco- ha usufruito di un apposito strumento di *critical appraisal*: il *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*¹²⁸. Questo ha permesso di attribuire un giudizio in relazione all'*outcome* "disturbo/i del sonno", oltre che in relazione alla presenza della precisa strategia metodologica nei singoli studi.

È stato così stimato il rischio di bias derivante (1) dal processo di randomizzazione e occultamento di allocazione, (2) dalle deviazioni rispetto agli interventi previsti (effetto dell'assegnazione o adesione all'intervento), (3) dalla mancanza di dati di *outcome*, (4) dalla misurazione dell'*outcome* in esame e (5) da un'eventuale selezione dei dati riportati. Per ogni dominio sono previste alcune "*signalling questions*" le cui risposte (una tra: Sì; Probabilmente sì; Probabilmente no; No; Nessuna informazione; Non applicabile) sono state inserite all'interno di un algoritmo che ha attribuito ad ognuno dei 5 domini un giudizio tra "alto rischio",

“basso rischio” e “alcuni dubbi”. Infine, è stato valutato complessivamente lo studio servendosi delle medesime voci di valutazione dei singoli domini. L’analisi completa del rischio di bias dei singoli studi attraverso *ROB 2* è riportata in *Appendice 3*.

Inoltre, l’autrice ha ritenuto opportuno avvalersi di una versione adattata dello strumento di valutazione della qualità metodologica *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Methodology Checklist 2 for randomized controlled trials*¹²⁹, del quale sono state selezionate alcune voci (come ad esempio, il giudizio sulla validità esterna) per completare la stima del rischio di bias e renderla più accurata. La *checklist* standard è stata modificata per permettere l’inclusione di un numero limitato di item aggiuntivi per l’*assessment* di variabili critiche e sensibili in relazione all’argomento della presente Revisione, come ad esempio la qualità della definizione di mTBI.

L’autrice non aveva precedenti esperienze di valutazione del rischio di bias tramite questo *tool*, né dimestichezza con l’utilizzo di altri strumenti di *critical appraisal*, pertanto l’affidabilità di tale giudizio potrebbe essere considerata non sufficientemente adeguata.

Per la rappresentazione grafica della qualità metodologica dei singoli studi sono state utilizzate delle tabelle, che sono riportate nel capitolo “Risultati”.

Nella conduzione dell’analisi dei risultati e nel discuterli traendo conclusioni, si è ipotizzato che la dimensione dell’effetto possa differire in base alla qualità metodologica dei report e quindi il “peso” che è stato conferito ai singoli risultati è stato definito dal rigore nel metodo di conduzione dei rispettivi studi.

2.7 Sintesi dei dati principali e dei risultati

A causa dell’alto grado di eterogeneità clinica, metodologica e statistica dei *report* non è stato possibile sviluppare una meta-analisi e si è quindi privilegiato un approccio qualitativo. I risultati degli studi eleggibili sono stati presentati in forma narrativa e attraverso l’uso di tabelle sinottiche che riportano il tipo di intervento e le relative caratteristiche, i sottogruppi dei partecipanti, gli *outcome* considerati, ecc. La sintesi qualitativa è stata organizzata e strutturata in paragrafi e sotto-paragrafi di discussione, creati in modo concorde con il quesito della revisione. All’interno di ogni paragrafo sono state descritte brevemente le caratteristiche rilevanti degli studi inclusi e gli aspetti salienti sono stati messi in relazione tra loro, evidenziando elementi di accordo e di disaccordo.

3 RISULTATI

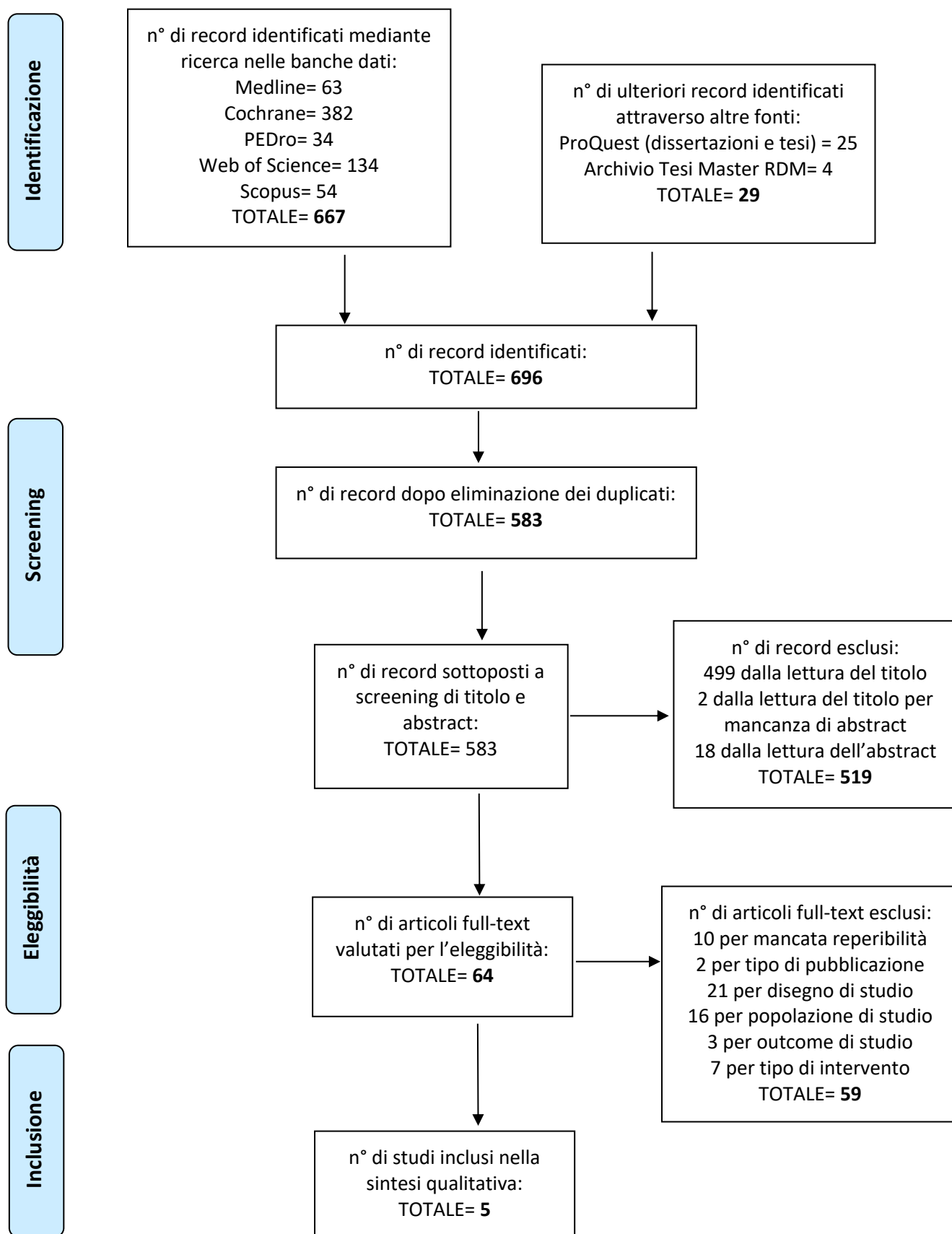
3.1 Selezione degli studi

In totale sono stati identificati 5 studi per l'inclusione nella revisione^{125,126,127,130,131}. La ricerca nei database Medline, Cochrane, PEDro, Web of Science e Scopus ha fornito un totale di 584 citazioni, alle quali sono stati aggiunti 29 record identificati attraverso la ricerca di tesi e dissertazioni di dottorato su ProQuest e l'Archivio Tesi del sito web del Master in Riabilitazione dei Disordini Muscolo-scheletrici dell'Università degli Studi di Genova. Dopo la rimozione dei duplicati tramite il software per la gestione di riferimenti bibliografici Zotero, sono rimasti 583 articoli.

Di questi, 517 studi sono stati scartati perché, dopo aver esaminato i rispettivi titoli e *abstract*, non soddisfacevano i criteri di inclusione e gli obiettivi della revisione. Due studi sono stati scartati perché l'*abstract* non era disponibile e altri 10 sono stati esclusi per mancata reperibilità dei full-text, anche dopo aver contattato personalmente i singoli autori via e-mail.

Il testo completo delle restanti 54 citazioni è stato esaminato in modo più dettagliato ed è emerso che 49 studi non soddisfacevano i criteri di inclusione descritti, al contrario dei cinque studi che sono stati infine inclusi nella Revisione Sistemica. Per concludere, è stata analizzata la bibliografia di questi ultimi articoli ed è stata condotta una ricerca mirata ad individuare altri studi che citassero quelli inclusi. Non sono stati ottenuti studi pertinenti non pubblicati. La *Figura 2* illustra il processo di selezione degli studi.

Figura 2: Reporting della strategia di ricerca secondo il "PRISMA 2009 Flow Diagram", in cui sono stati riportati gli studi inclusi ed i motivi di esclusione di quelli scartati.



3.2 Caratteristiche degli studi

Nella presente Revisione Sistemática sono stati inclusi cinque studi. Nessuno studio rispondente al quesito della ricerca per criteri di inclusione e disegno di studio -e perciò eleggibile- era rivolto alla popolazione con *whiplash*. Pertanto, tutti i report inclusi hanno come popolazione oggetto di studio soggetti con esiti di *mTBI* o post-concussione. Fra questi, solo quelli di Vuletic et al.¹³¹ e Bell et al.¹³⁰ prevedevano interventi mirati specificamente ai sintomi legati al sonno. Nei rimanenti articoli sono state presentate proposte di intervento per tutto un corollario di sintomi post-commozione cerebrale (ad es. mal di testa, irritabilità e vertigini), che includono anche -ma non esclusivamente- disturbi del sonno. Dato che l'obiettivo di questa Revisione era quello di valutare l'evidenza di interventi non farmacologici per intervenire sui disturbi del sonno, sono stati estrapolati dai report solo quei risultati in cui il sonno è stato specificamente valutato da un'apposita misura di *outcome* per rilevare tali disturbi o da uno specifico item sul sonno di una scala di valutazione più generale. Una panoramica di ciascuno dei cinque studi è fornita nella *Tabella 7*, evidenziando le dimensioni del campione, la metodologia e i risultati principali.

3.2.1 Metodi e caratteristiche demografiche del campione

Tutti gli studi inclusi erano randomizzati controllati (RCT), scritti in inglese e pubblicati tra il 2002 e il 2017. Tre studi sono stati condotti negli Stati Uniti^{125,130,131}, uno in Australia¹²⁶ e uno in Svezia¹²⁷.

La dimensione del campione nei singoli studi era moderata: il numero dei soggetti randomizzati variava da 97¹²⁷ (N= 173 contando anche i non randomizzati) a 356^{130,131}. Tutti i partecipanti (N = 1453) avevano un'età pari o superiore a 16 anni e complessivamente includevano una percentuale maggiore di maschi (73%) rispetto alle partecipanti femminili. La fascia di età è stata riportata solo in Matuseviciene et al.¹²⁷ (16–70 anni), Bell et al.¹³⁰ e Vuletic et al.¹³¹ (20–54 anni). Tuttavia, basandosi sulla media delle età e relative deviazioni standard riportate sulle tabelle contenenti i dati demografici dei restanti due studi (33 ± 13 ¹²⁵; $24,1 \pm 9,1$ e $28,1 \pm 12,2$ ¹²⁶), si è concluso che le fasce di età erano comprese tra i 16 e i 70 anni. Il sesso dei partecipanti non è stato riportato in Ponsford et al.¹²⁶

Dei 1453 partecipanti, 654 (45%) sono stati assegnati in modo casuale alla condizione di intervento. Tutti i partecipanti rimanenti sono stati randomizzati nelle condizioni di controllo (trattamento standard^{125,126,127} o esclusivamente educativo^{130,131}). Settantasei pazienti a basso rischio di sviluppare sintomi persistenti non sono stati randomizzati in Matuseviciene et al.¹²⁷ In questo studio sono stati infatti randomizzati solo i pazienti che hanno riportato tre o più sintomi nel questionario RPQ (*Rivermead Postconcussion Symptoms Questionnaire*) a 10 giorni dalla lesione.

I partecipanti sono stati reclutati in Pronto Soccorso^{125,126,127} e dai centri medici dell'esercito^{130,131}. Il campionamento è stato condotto in tre studi nella popolazione generale^{125,126,127}, mentre i partecipanti allo studio di Bell et al.¹³⁰ e di Vuletic et al.¹³¹ comprendevano personale militare e della Guardia Nazionale, tutti reclutati dopo il dispiegamento.

La causa della lesione è stata riportata in tutti gli studi: nella fattispecie gli incidenti stradali (56%¹²⁵, 27%¹²⁶, 23%^{130,131}, 4%¹²⁷), le cadute e i traumi sportivi sono le tre più comunemente riportate nella popolazione generale^{125,126,127}, seguite da aggressioni e incidenti stradali in bicicletta. La maggior parte (85%) dei pazienti in Bell et al.¹³⁰ e Vuletic et al.¹³¹ – tutti facenti parte dell'esercito- ha riportato un'esplosione come causa di lesione. In questi ultimi due studi, i pazienti sono stati in grado di riferire diversi meccanismi traumatici in quanto alcuni di loro avevano subito traumi cranici multipli. L'esplosione non è stata segnalata come causa di lesione in nessun altro studio.

3.2.2 Definizione di mTBI e criteri di inclusione dei partecipanti

Tutti gli studi includevano solo quei partecipanti che avevano subito un lieve trauma cranico. In tre studi, il mTBI è stato definito utilizzando i seguenti dati riportati in seguito alla lesione: perdita di coscienza (LOC) documentata, segnalata o testimoniata inferiore a 30 minuti, periodo di coscienza alterata (come ad esempio confusione) della durata inferiore a 24 ore, amnesia post-traumatica (PTA) inferiore a 1 ora e un punteggio alla Glasgow Coma Scale (GCS) di 13-15.^{125,126,126,127}

Nell'indagine di Vuletic et al.¹³¹, i partecipanti sono stati sottoposti a screening per mTBI in un esame post-dispiegamento. Questo processo comprendeva la compilazione di un questionario di screening per TBI (*"The 2 + 10 Screening Questionnaire"*) e una valutazione di commozione cerebrale acuta militare (*Military Acute Concussion Evaluation*, MACE; www.pdhealth.mil/downloads/MACE.pdf) da parte del personale sanitario.

Negli studi di Bell et al.¹²⁵ e di Vuletic et al.¹³¹ gli autori esplicitano che i criteri per la diagnosi di mTBI sono stati basati sulla definizione concettuale raccomandata dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹³².

Non si può dire che vi sia altrettanta chiarezza nella descrizione dei criteri diagnostici da parte di Bell et al.¹³⁰: i partecipanti di ritorno dalle missioni in Iraq e Afghanistan sono stati valutati nelle cliniche militari specializzate in TBI da un team che includeva neuropsicologi e medici esperti, che hanno diagnosticato il mTBI utilizzando "criteri clinici standard auto-riferiti". Ciò includeva la valutazione del periodo di confusione, nonché la presenza e la durata dell'amnesia retrograda e/o post-traumatica.

3.2.3 Interventi

L'inizio dell'erogazione dell'intervento variava da 2 giorni¹²⁵ a 24 mesi^{130,131} dopo l'infortunio. Nei cinque studi inclusi sono stati utilizzati due approcci di intervento, che possono essere classificati come "psico-educativo"^{126,127} e "consulenza telefonica" (*counseling*).^{125,130,131} Come mostrato nella *Tabella 7*, gli interventi all'interno di ciascuna delle cinque indagini erano altamente variabili, anche in termini di formato, durata, intensità e personale coinvolto. Tutti gli interventi erano rivolti ai singoli pazienti (non c'erano interventi di gruppo, né programmi che includessero gli operatori sanitari o i *care-giver*).

Singolare è stata l'eterogeneità della durata complessiva degli interventi proposti: Ponsford et al.¹²⁶ e Matuseviciene et al.¹²⁷ prevedevano solamente una visita, mentre le telefonate tramite le quali Bell et al.^{125,130} e Vuletic et al.¹³¹ erogavano le consulenze sono state condotte per un periodo di 3 e 6 mesi.^{130,131}

3.2.4 Misure di *outcome* e *follow-up*

I disturbi del sonno sono stati valutati pre- e post-trattamento in tre studi^{127,130,131}, mentre negli altri due^{125,126} sono riportati i risultati solo relativi all'ultima misurazione al termine dell'indagine.

Sono state utilizzate varie misure di *outcome* per evidenziare i risultati, ma ciò che accumuna gli studi è che tutti gli autori si sono avvalsi di *PROM*, anziché di misure oggettive per rilevare i disturbi del sonno. Bell et al.¹³⁰ e Vuletic et al.¹³¹ hanno utilizzato il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)⁵³ come misura principale della qualità del sonno. Tuttavia, è bene notare che solamente nello studio di Vuletic et al., fra tutti i cinque inclusi, l'intervento era mirato specificatamente ai disturbi del sonno ed a tal proposito il PSQI è stato utilizzato come *outcome* primario. Ciò lo distingue dall'indagine di Bell et al., in cui -essendo il target dell'intervento tutto l'insieme dei sintomi fisici e psicologici post concussione- il PSQI rientra fra le misure di *outcome* secondarie. Negli studi rimanenti, gli esiti sono stati riportati usando singoli item di disturbi del sonno tratti da vari questionari post-commozione cerebrale e mTBI, validati nella popolazione in esame e identificati all'interno dell'indagine come *outcome* primari (vale a dire, in Bell et al.¹²⁵ l'item "*sleep trouble*" all'interno della *Head Injury Symptom Checklist*¹³³, in Matuseviciene et al.¹²⁷ l'item "*sleep disturbances*" compreso nel *Rivermead Postconcussion Symptom Questionnaire*¹³⁴, in Ponsford et al.¹²⁶ l'item "*sleeping difficulty*" previsto dalla *Postconcussion Syndrome Checklist*¹³⁵).

La tempistica delle rivalutazioni degli *outcome* era variabile: due autori avevano prefissato un'unica valutazione finale a 3¹²⁷ o a 6¹²⁵ mesi, mentre tutti gli altri avevano stabilito due follow-up, che potevano andare dai 5 giorni dopo il trauma¹²⁶, fino al termine dell'indagine a 12 mesi^{130,131}.

Tabella 7: Sintesi degli studi inclusi che valutano l'efficacia degli interventi conservativi non farmacologici sui disturbi del sonno nei pazienti che hanno subito live trauma cranico.

Autore/i (anno)	Disegno di studio e obiettivi principali	Partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Valutazione del/i disturbo/i del sonno	Follow-up	Risultati sul/i disturbo/i del sonno	Altri outcome
Bell et al. (2008)	RCT (2 gruppi, parallelo, prospettico, monocentrico). Determinare se la consulenza telefonica (intervento educativo individuale) mirata e programmata nei primi 3 mesi dopo mTBI riduce i sintomi e migliora il funzionamento a 6 mesi, rispetto a "usual care".	366 mTBI > 16 anni reclutati in due sedi di PS, entro 24 ore dall'accettazione in PS. Età media = 32,5 deviazione standard $\pm$ 13; 65% maschi. Gruppo di intervento n.° = 146 Gruppo di controllo n.° = 167	5 interventi telefonici programmati in 12 settimane (giorno 2, settimana 2, 4, 8 e 12), durata da <1 minuto a 33 minuti (media 8 minuti), focus su educazione e gestione dei sintomi post mTBI. Responsabili dell'intervento: laurea o master in psicologia, sociologia o antropologia ed esperienza nell'intervista o nella gestione delle crisi telefoniche; addestrati e istruiti su mTBI. + Volantino educativo di istruzioni, biglietto da visita con contatto telefonico e opuscolo sulla concussione, in aggiunta a "usual care".	"Standard of care" per mTBI costituito da un volantino di istruzioni per il paziente fornito in PS e, se prescritto, un trattamento ambulatoriale standard.	Outcome <u>primario</u> = Head Injury Symptom Checklist (comprende 16 sintomi tipicamente associati a mTBI, incluso l'item "disturbi del sonno")	6 mesi	Controlli (n = 166): 65 (39%) Trattati (n = 146): 33 (23%) Difference (%) (95% CI): 17 (6, 26) p Value: 0,002	Primari: Significativo: sintomi post-traumatici a 6 mesi (p = 0.016, d = 0.28). Non significativo: outcome di salute generale a 6 mesi (p = 0.417).
Bell et al. (2017)	RCT (2 gruppi, parallelo). Valutare l'efficacia del PST erogato telefonicamente + TAU sui sintomi psicologici e fisici post concussione rispetto ad EO + TAU in militari con mTBI al follow-up di 6 e 12 mesi. Obiettivo secondario: valutare gli effetti del PST su funzionamento quotidiano, qualità della vita, resilienza, depressione, PTSD, abuso di alcol e insonnia.	356 militari in servizio attivo post-mobilizzazione con mTBI subito durante le missioni in Iraq o Afghanistan al massimo 24 mesi prima dell'inizio dello studio. Ingaggiati nelle cliniche TBI di due centri medici militari. Età compresa tra 20 e 54 anni (età media = 29,35), 93% maschi. Gruppo PST n.° = 178 Gruppo EO n.° = 178	12 sessioni bisettimanali di PST erogato telefonicamente per 6 mesi, durata media di 45 minuti (da 2 a 120 minuti). L'intervento è stato condotto da consulenti specializzati e addestrati sotto la supervisione dei responsabili dello studio. + 12 opuscoli educativi sui problemi più comuni post mTBI e riadattamento dopo il ritorno dalle missioni (baseline). I partecipanti potevano continuare TAU durante lo studio.	EO: 12 opuscoli educativi sui problemi più comuni post mTBI e riadattamento dopo il ritorno dalle missioni (baseline). Una seconda copia degli opuscoli è stata spedita a settimane alterne durante lo studio. I partecipanti potevano continuare TAU durante lo studio.	Outcome <u>secondario</u> = PSQI.	6 mesi (fine trattamento) 12 mesi	PSQI (p = 0.010 ; treatment difference, 1.30; 95% CI, 0.27, 2.32) a 6 mesi . Effetto non mantenuto a 12 mesi (p = 0.947).	Primari: Significativo: sintomi psicologici (BSI-18 p = 0.005, d = 0.30) a 6 mesi. Non significativo: sintomi psicologici a 12 mesi (BSI-18 p = 0.54) e sintomi post-concussione (RPQ) a 6 (p = 0.19) e 12 mesi (p = 0.45).

Autore/i (anno)	Disegno di studio e obiettivi principali	Partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Valutazione del/i disturbo/i del sonno	Follow-up	Risultati sul/i disturbo/i del sonno	Altri outcome
Matuseviciene et al. (2013)	RCT (2 gruppi, parallelo). In soggetti post mTBI con rischio elevato di disturbi a lungo termine, confrontare l'effetto sui sintomi post-concussione di EIV effettuata da un medico specialista in neuroriabilitazione rispetto a TAU. Tutti i pazienti hanno ricevuto informazioni scritte sui sintomi e sugli esiti comuni dopo mTBI.	Pazienti provenienti da sette ospedali regionali e di contea di cinque città svedesi e visitati in PS entro 24 ore dal mTBI. N = 173 (età compresa tra 16 e 70 anni); solo i 97 pazienti ad alto rischio stimato di disabilità persistente (3 o più sintomi nel questionario RPQ a 10 giorni dall'evento traumatico), sono stati randomizzati nel gruppo EIV o TAU. Gruppo EIV n.° = 48 (età media = 41.1 anni; 31% maschi). Gruppo TAU n.° = 49 (età media = 37.5 anni; 47% maschi). Partecipanti a basso rischio non randomizzati: n = 76 (età media = 39.6 anni; 53% male).	EIV: hanno ricevuto informazioni scritte sui sintomi e sugli esiti comuni dopo mTBI alla dimissione dal PS. La visita precoce di intervento è stata eseguita da un medico specialista in medicina riabilitativa dopo 14-21 giorni dalla lesione e includeva: (i) screening per l'ansia e la depressione; (ii) un'intervista dettagliata sui sintomi, sul livello delle attività quotidiane, sulle condizioni psicosociali e sull'occupazione, su altri disturbi e trattamenti somatici e psichiatrici precedenti e in corso; (iii) un esame standard dello stato somatico incluso un esame neurologico; informazioni sul mTBI, sui sintomi comuni e sul risultato favorevole atteso; raccomandazioni sul ritorno graduale alle attività ordinarie. In base alle necessità, sono stati prescritti farmaci per il dolore, l'ansia o la depressione e/o il paziente è stato rinvio ad altri specialisti.	TAU: hanno ricevuto informazioni scritte sui sintomi e sugli esiti comuni dopo mTBI alla dimissione dal PS. Inoltre, poteva comprendere il contatto con un medico generico a discrezione del paziente, ma nessun follow-up di routine.	Outcome <u>primario</u> = RPQ. Comprende i seguenti sintomi legati al sonno: 1. Fatigue 2. Disturbi del sonno.	3 mesi	Gruppo ad alto rischio: fatigue e disturbi del sonno sono diminuiti dalla baseline al follow-up in entrambi i gruppi (i maggiori cambiamenti sono stati osservati in "Fatigue": M = 1,1; SD = 1,12). Tuttavia, non vi sono state differenze significative tra EIV e TAU. Gruppo a basso rischio: il livello dei sintomi RPQ non è cambiato in modo significativo dal basale al follow-up, ma i disturbi del sonno sono aumentati rispetto a baseline.	Primari: Non significativi: HADS= a 3 mesi non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi per quanto riguarda i punteggi di depressione o ansia. I sintomi della scala RPQ sono diminuiti significativamente in entrambi i gruppi randomizzati, ma non erano significativamente diversi nei gruppi a 3 mesi.
Ponsford et al. (2002)	RCT (2 gruppi, parallelo). Stabilire se la valutazione precoce, il fornire un booklet informativo e le strategie di coping in esso suggerite riducono l'incidenza di sintomi riportati, migliorano le prestazioni cognitive e lo stato psicologico tre mesi dopo la lesione in un gruppo di persone con mTBI non ricoverate in ospedale.	Individui >16 anni presentatisi al PS con mTBI. Campione totale: N = 202. Gruppo di intervento n.° = 79, età media = 24,1. Gruppo di controllo n.° = 123, età media 28,1.	Gruppo di intervento: contattati entro 48 ore e visti da 5 a 7 giorni dopo l'infortunio. È stata condotta un'anamnesi dettagliata ed eseguita una valutazione neuropsicologica. Ai partecipanti è stato dato un opuscolo informativo che delineava i sintomi comuni associati a mTBI, il loro probabile decorso temporale e suggeriva strategie di coping. Non è stato fornito alcun feedback specifico in merito ai risultati delle valutazioni condotte. Sono stati rivalutati tre mesi dopo il trauma.	Gruppo di controllo: trattamento standard del PS, non hanno ricevuto l'opuscolo informativo. Sono stati valutati solo a tre mesi dopo il trauma.	Outcome <u>primario</u> = PCSC. Comprende l'item "disturbi del sonno".	Da 5 a 7 giorni post trauma (solo gruppo di intervento) 3 mesi	Il gruppo di controllo aveva maggiori probabilità di riportare sintomi della PCSC a tre mesi rispetto al gruppo di intervento, in particolare per quanto riguarda i disturbi del sonno (F (1) = 6,09, p <0,01). [Le dimensioni dell'effetto non sono state riportate e non è stato possibile calcolarle sulla base dei dati presentati in questo articolo.]	I pazienti nel gruppo di intervento hanno riportato complessivamente un minor numero di sintomi nella scala PCSC ed erano significativamente meno stressati e ansiosi a tre mesi dopo l'infortunio.

RCT= randomized controlled trial, mTBI= mild traumatic brain injury, PS= Pronto Soccorso, PST= problem solving treatment, TAU= treatment as usual, EO= education only, PTSD= post-traumatic stress disorder, PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index, BFI-18= Brief Symptom Inventory, RPQ= Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire, EIV= visita precoce diagnostica e di intervento, HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale, PCSC= Post-Concussion Syndrome Checklist.

Autore/i (anno)	Disegno di studio e obiettivi principali	Partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Valutazione del/i disturbo/i del sonno	Follow-up	Risultati sul/i disturbo/i del sonno	Altri outcome
Vuletic et al. (2016)	RCT (2 gruppi, parallelo). (A) stabilire il tasso di diversi tipi di disturbi del sonno nei membri in servizio attivo con mTBI; (B) valutare il loro sviluppo nel tempo e l'associazione con altri sintomi e disturbi comunemente presenti; (C) valutare l'impatto a lungo termine del PST erogato telefonicamente rispetto a EO sulla qualità del sonno.	356 membri del servizio attivo post-dispiegamento di ritorno dalle missioni in Iraq e Afghanistan con mTBI correlato al combattimento; reclutati per lo studio attraverso due centri medici militari. Età compresa tra 20 e 54 anni (età media = 29,35; 93% maschi). 26% del campione con PTSD. Gruppo PST n.° = 178 Gruppo EO n.° = 178	12 sessioni bisettimanali di PST erogato telefonicamente relative a disturbi individuali selezionati dai partecipanti, per 6 mesi. L'intervento è stato condotto da consulenti specializzati e addestrati sotto la supervisione dei responsabili dello studio. + 12 opuscoli educativi sui problemi più comuni post mTBI e riadattamento dopo il ritorno dalle missioni (<i>baseline</i>).	EO: 12 opuscoli educativi sui problemi più comuni post mTBI e riadattamento dopo il ritorno dalle missioni (<i>baseline</i>). Una seconda copia degli opuscoli è stata spedita una volta ogni due settimane durante lo studio.	Outcome <u>primario</u> = PSQI.	6 mesi (fine trattamento) 12 mesi	Follow-up di 6 mesi : Punteggio PSQI complessivo (Cohen's d = 0,35), qualità del sonno (Cohen's d = 0,32), latenza del sonno (Cohen's d = 0,26), durata del sonno (Cohen's d = 0,26) ed efficienza del sonno abituale (Cohen's d = 0,27) migliorate in modo significativo in PST rispetto a EO. Problemi che hanno interferito con il sonno: svegliarsi nel cuore della notte o al mattino presto (Cohen's = 0,46), non riuscire a dormire entro 30 min (Cohen d = 0,50) e dolore (Cohen d = 0,65) significativamente migliorati in PST rispetto a EO. Miglioramenti clinici nella qualità del sonno per il 30,8% dei partecipanti PST e il 13,7% dei partecipanti EO. Follow-up di 12 mesi: Nessuna differenza significativa nel punteggio totale PSQI o nei singoli item di disturbi del sonno tra PST e EO. Miglioramento clinico della qualità del sonno per il 22,2% dei partecipanti PST e il 20,7% dei partecipanti EO.	Secondari: Scarsa qualità del sonno associata a sintomi di commozione cerebrale, dolore, depressione e disturbo da stress post- traumatico a 6 e a 12 mesi (P < 0,0001).

3.3 Rischio di bias nei singoli studi

Nella *Tabella 8* sono riportati i risultati della valutazione della qualità metodologica dei singoli studi inclusi, ricavati tramite gli algoritmi forniti da un apposito strumento di *critical appraisal*, il *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*¹²⁸. Approcciandosi alla consultazione di questi esiti, è utile ricordare al lettore che il nuovo *RoB tool Cochrane* prevede l'*assessment* del rischio di bias a livello di singolo *outcome*, nel caso specifico "disturbi del sonno".

Essendo lo scopo di tutti i report quello di valutare "l'effetto dell'assegnazione all'intervento" (effetto *intention-to-treat*), è stata completata esclusivamente la sezione dedicata del Dominio 2 ("Rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti") e si è soprasseduto nella compilazione del segmento atto a verificare "l'effetto dell'adesione all'intervento".

La valutazione tramite il sopracitato *tool* ha rivelato che tutti gli studi inclusi avevano un determinato rischio di bias, in particolare i partecipanti erano a conoscenza del gruppo in cui erano stati allocati (errore sistematico che nella versione precedente dello strumento *RoB* veniva definito come "*performance bias*") e il personale che somministrava l'intervento era stato a sua volta reso partecipe del gruppo di appartenenza dei soggetti (distorsione che veniva precedentemente identificata come "*detection bias*"). Va evidenziato però che quest'ultima criticità metodologica era legata al contesto stesso dei *trial* e alla natura degli interventi la cui efficacia terapeutica voleva essere verificata: essendo l'intervento erogato telefonicamente,^{125,130,131} o personalmente attraverso visita specialistica¹²⁷ o consegna di materiale informativo-educativo¹²⁶, il cieco degli operatori era di fatto irrealizzabile.

Coloro che erano addetti alla rilevazione degli *outcome* erano in cieco rispetto all'assegnazione al gruppo sperimentale o di confronto dei partecipanti negli studi di Bell et al.^{125,130} e in Vuletic et al.¹³¹ Nel complesso, anche e soprattutto dopo aver consultato i rispettivi Protocolli di studio, si può affermare che le sopracitate ultime due indagini sono state le più rigorose nella modalità di pianificazione, esecuzione ed esposizione dello studio, tanto è vero che il rischio di bias è stato classificato come "basso" in 4 dei 5 domini. Gli autori non sono però stati altrettanto precisi ed esaustivi nella descrizione del processo di allocazione e poco chiari nel definire se questa fosse stata o meno non rivelata fino all'assegnazione dei partecipanti ai rispettivi gruppi. A causa di questa ambiguità è stato assegnato il giudizio "qualche dubbio" al Dominio 1, che ha inciso pesantemente sulla valutazione finale degli studi, a cui è stata quindi assegnata la voce "qualche dubbio".

Nei restanti *report*¹²⁵⁻¹²⁷, a gravare sul giudizio complessivo è stata l'insufficiente appropriatezza della misura di *outcome* prevista per l'*assessment* dei disturbi del sonno. Questi ultimi, non essendo target specifici degli interventi proposti, sono stati valutati attraverso singoli item di *PROM* validate per obiettivare generici sintomi e disturbi post-concussione e mTBI. Il Dominio di riferimento ("Rischio di bias dovuto a dati di *outcome* mancanti") è stato in tutti giudicato come ad "alto rischio di bias" e così è stato di conseguenza per la valutazione complessiva dei tre *trial*.

In *Appendice 3* è possibile consultare lo strumento completo, così come è stato applicato ad ogni singolo studio: vicino ad ogni giudizio è stata riportata la parte di testo originale che lo giustifica.

La valutazione della qualità metodologica è stata infine integrata dalla versione adattata del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network Methodology Checklist 2 for randomized controlled trials* (v. *Tabella 9*), che presenta alcuni parametri qualificativi della bontà delle indagini non previsti dallo strumento *Cochrane RoB 2* (es. percentuale di *drop-out*, validità esterna, ecc.) e consente di evidenziare i principali punti di forza e di debolezza degli studi.

Tabella 8.1: Valutazione del rischio di bias degli studi inclusi tramite il Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)¹²⁸.

Legenda: S= Sì; PS= Probabilmente Sì; N= No; PN= Probabilmente No; NI= Nessuna Informazione; NA= Non Applicabile.

	Bell et al. (2008)	Bell et al. (2017)	Matuseviciene et al. (2013)	Ponsford et al. (2002)	Vuletic et al. (2016)
Dominio 1: Rischio di bias derivante dal processo di randomizzazione					
1.1 La sequenza di allocazione era randomizzata?	S	S	PS	PN	S
1.2 La sequenza di allocazione è stata nascosta fino a quando i partecipanti sono stati assegnati agli interventi?	PS	NI	NI	NI	NI
1.3 Le differenze tra i gruppi al baseline indicavano un problema nel processo di randomizzazione?	PN	PN	PN	PN	PN
Rischio di bias	BASSO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO
Dominio 2: Rischio di bias dovuto alle deviazioni rispetto ai trattamenti previsti (effetto di assegnazione all'intervento)					
2.1 I partecipanti erano a conoscenza dell'intervento a loro assegnato?	PS	S	PS	PS	PS
2.2 Il personale che erogava l'intervento a conoscenza del gruppo a cui erano assegnati i partecipanti?	S	S	PS	PS	S
2.3 Se S/PS/NI a 2.1 o 2.2: Ci sono state deviazioni dall'intervento previsto che sono insorte a causa del contesto di studio?	S	N	N	N	PN
2.4 Se S/PS a 2.3: È possibile che queste deviazioni abbiano influenzato l'outcome?	PN	NA	NA	NA	NA
2.5 Se S/PS/NI a 2.4: Queste deviazioni dall'intervento previsto erano bilanciate tra i gruppi?	NA	NA	NA	NA	NA

	Bell et al. (2008)	Bell et al. (2017)	Matuseviciene et al. (2013)	Ponsford et al. (2002)	Vuletic et al. (2016)
2.6 È stata utilizzata un'analisi appropriata per stimare l'effetto dell'assegnazione all'intervento?	S	S	PS	NI	S
2.7 Se <u>N/PN/NI</u> a 2.6: C'era potenziale per un impatto sostanziale (nel risultato) del fallimento nell'analizzare i partecipanti nel gruppo in cui erano stati randomizzati?	NA	NA	NA	NI	NA
Rischio di bias	QUALCHE DUBBIO	BASSO	BASSO	ALTO	BASSO
Dominio 3: Rischio di bias dovuto a dati di outcome mancanti					
3.1 I dati per questo outcome erano disponibili per tutti o quasi tutti i partecipanti randomizzati?	PN	PN	PN	N	N
3.2 Se <u>N/PN/NI</u> a 3.1: C'è evidenza che il risultato non sia affetto da bias dalla mancanza di dati di outcome?	PN	S	PN	PN	S
3.3 Se <u>N/PN</u> a 3.2: La mancanza nell'outcome potrebbe essere dipesa dal suo valore vero?	PN	NA	PN	PN	NA
3.4 Se <u>S/PS/NI</u> a 3.3: È possibile che la mancanza nell'outcome sia dipesa dal suo valore vero?	NA	NA	NA	NA	NA
Rischio di bias	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO	BASSO
Dominio 4: Rischio di bias nella misurazione dell'outcome					
4.1 Il metodo di misurazione dell'outcome era inappropriato?	PS	N	PS	PS	N
4.2 La misurazione o l'accertamento dell'outcome potrebbero aver differito tra i gruppi di intervento?	N	N	N	N	N
4.3 Se <u>N/PN/NI</u> a 4.1 e 4.2: Coloro che rilevavano l'outcome erano a conoscenza dell'intervento ricevuto dai partecipanti?	N	N	NI	NI	N
4.4 Se <u>S/PS/NI</u> a 4.3: La valutazione dell'outcome potrebbe essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	NA	NA	PN	PN	NA
4.5 Se <u>S/PS/NI</u> a 4.4: È possibile che la valutazione dell'outcome possa essere stata influenzata dalla conoscenza dell'intervento ricevuto?	NA	NA	NA	NA	NA
Rischio di bias	ALTO	BASSO	ALTO	ALTO	BASSO

	Bell et al. (2008)	Bell et al. (2017)	Matuseviciene et al. (2013)	Ponsford et al. (2002)	Vuletic et al. (2016)
Dominio 5: Rischio di bias nella selezione del risultato riportato					
5.1 I dati che hanno prodotto questo risultato sono stati analizzati in accordo con un piano di analisi pre-specificato?	S	S	NI	NI	S
Il risultato numerico che è stato valutato potrebbe essere stato selezionato, sulla base dei risultati, da...					
5.2 ... molteplici misurazioni possibili dell'outcome (es. scale, definizioni, punti nel tempo) all'interno del dominio dell'outcome?	N	N	NI	NI	N
5.3 ... molteplici possibili analisi dei dati?	NI	PN	NI	NI	N
Rischio di bias	QUALCHE BUBBIO	BASSO	QUALCHE DUBBIO	QUALCHE DUBBIO	BASSO
Rischio di bias complessivo	ALTO	QUALCHE DUBBIO	ALTO	ALTO	QUALCHE DUBBIO
Opzionale: qual è la direzione di bias complessiva prevista per questo outcome?	/	/	/	SOVRASTIMATO	/

Tabella 8.2: Riassunto del Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	RoB complessivo
Bell et al. (2008)						
Bell et al. (2017)						
Matuseviciene et al. (2013)						
Ponsford et al. (2002)						
Vuletic et al. (2016)						

Tabella 9: La valutazione della qualità metodologica è stata integrata dalla versione adattata del Scottish Intercollegiate Guidelines Network Methodology Checklist 2 for randomized controlled trials.

	Bell et al. (2008)	Bell et al. (2017)	Matuseviciene et al. (2013)	Ponsford et al. (2002)	Vuletic et al. (2016)
Chiara definizione di mTBI	Sì	Qualche dubbio	Sì	Sì	Sì
In che percentuale gli individui selezionati hanno acconsentito a partecipare (= tasso di risposta)?	94%	32%	69%	N= 262 (nessuna informazione sul numero degli individui inizialmente selezionati)	Dato non disponibile
In che percentuale i partecipanti hanno abbandonato lo studio prima che fosse completato (= drop-out)?	19%	15% a 6 mesi + 15% (dei valutati a 6 mesi) a 12 mesi	17%	38%	22% a 6 mesi + il 13% (dei valutati a 6 mesi) a 12 mesi
I risultati di questo studio sono direttamente applicabili al gruppo di pazienti in esame?	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
I risultati sono generalizzabili (= validità esterna)?	Sì	Campione militare: potrebbero non essere generalizzabili per pazienti con caratteristiche fisiche e demografiche "standard".	Sì	Sì	Campione militare: potrebbero non essere generalizzabili per pazienti con caratteristiche fisiche e demografiche "standard".

	Bell et al. (2008)	Bell et al. (2017)	Matuseviciene et al. (2013)	Ponsford et al. (2002)	Vuletic et al. (2016)
Principali punti di forza dello studio (<u>tutti gli studi erano RCT e ciò rappresenta un considerevole punto di forza delle ricerche incluse, a livello di grado di evidenza</u>)	Campione numeroso, intervento ben tollerato e a basso costo, facile accesso all'intervento.	Misure di outcome validate e affidabili (sia per outcome primari, che secondari). Trattamento standard: validità ecologica. Rischio di bias "basso" su 4 domini su 5 al ROB 2.	Pazienti separati in "basso rischio" e "alto rischio", analisi condotta in più centri, partecipanti reclutati in setting ospedaliero; misure di outcome validate e affidabili per la valutazione della disabilità post mTBI (sintomi generali). Trattamento standard: validità ecologica. Intervento e follow-up precoce.	Analisi condotta in più sedi, partecipanti reclutati in setting ospedaliero. Misure di outcome validate e affidabili per la valutazione dei sintomi fisici e psicologici post mTBI (sintomi generali). Trattamento standard: validità ecologica. Intervento e follow-up precoce. Criteri di inclusione e di esclusione rigidamente definiti.	Misure di outcome validate e affidabili, con focus specifico sui disturbi del sonno (outcome primario). Trattamento standard: validità ecologica. Rischio di bias "basso" su 4 domini su 5 al ROB 2.
Principali punti di debolezza dello studio	Protocollo di studio modificato durante lo studio. All'inizio dell'indagine predisposto un piccolo campione con caratteristiche non equivalenti. Intervento non diretto in modo specifico ai disturbi del sonno, che sono stati valutati attraverso l'item di una scala più generale.	MTBI non precisamente definito. "Qualità del sonno" come outcome secondario. Inizio del trattamento fino a 2 anni dopo il trauma. Risultati non separati in base al sito di reclutamento/intervento. Popolazione di studio costituita da militari, risultati dubbiamente generalizzabili a pazienti "standard", considerata anche la presenza di PTSD e il meccanismo traumatico (esplosione). No informazioni sul processo di allocazione.	Risultati non separati sulla base della sede di reclutamento/intervento. Disuguaglianza di genere tra i gruppi di controllo/intervento; i partecipanti più giovani avevano maggiori probabilità di rifiutare lo studio. Intervento non diretto in modo specifico ai disturbi del sonno, che sono stati valutati attraverso l'item di una scala più generale.	Informazioni limitate sulla randomizzazione dei soggetti e procedura di intervento. Nessuna informazione sul perché i partecipanti hanno abbandonato lo studio tra il primo e il secondo follow-up (1° settimana e 3° mese). Intervento non diretto in modo specifico ai disturbi del sonno, che sono stati valutati attraverso l'item di una scala più generale.	Inizio del trattamento fino a 2 anni dopo il trauma. Risultati non separati in base al sito di reclutamento/intervento. Popolazione di studio costituita da militari, risultati dubbiamente generalizzabili a pazienti "standard", considerata anche la presenza di PTSD e il meccanismo traumatico (esplosione). No informazioni sul processo di allocazione.

3.4 Risultati dei singoli studi

Tre studi hanno proposto un trattamento di stampo psicologico a distanza (*counselling*¹²⁵ o *problem solving*^{130,131}) e due un approccio educativo^{126,127}.

3.4.1 *Counselling e problem solving treatment (PST) a distanza:*

Bell et al.¹²⁵ hanno testato l'efficacia del *counselling* telefonico, erogato in 5 diverse chiamate calendarizzate preventivamente con i partecipanti. Queste sono state condotte da personale formato nell'ambito delle interviste motivazionali e nelle tecniche di autogestione per il controllo e la riduzione dei sintomi.

I pazienti hanno quindi ricevuto cinque chiamate (entro 2 giorni e 2, 4, 8 e 12 settimane dopo aver subito un mTBI) attraverso le quali venivano fornite diverse informazioni sui sintomi e sul processo di recupero e i soggetti venivano guidati nello sviluppo di un piano individuale di gestione delle singole problematiche. I contatti telefonici erano personalizzati sulle specifiche preoccupazioni dei pazienti e strutturate sulla base di 3 macro-obiettivi: educazione, assicurazione e riattivazione. Ai partecipanti del gruppo di controllo sono state fornite invece cure ospedaliere standard da parte dei professionisti sanitari in Pronto Soccorso.

Il 77% dei soggetti randomizzati nel gruppo di intervento ha partecipato ad almeno 4 delle 5 chiamate programmate e l'86% è stato valutato al follow-up.

A 6 mesi il gruppo di *counselling telefonico* ha avuto un esito significativamente migliore ($p = 0.016$) per i sintomi (misurati tramite uno *score* di sintomi post-traumatici; differenza nella media aggiustata dello score 6,6; intervallo di confidenza al 95% (CI) da 1,2 a 12,0), ma nessuna differenza nell'outcome di salute generale (differenza nella media aggiustata dello *score* funzionale 1,5; 95% CI da 2.2 a 5.2).

In termini di sintomi individuali, rispetto ai controlli, i pazienti che avevano partecipato alle consulenze telefoniche hanno riportato livelli significativamente più bassi di *fatigue* ($p = 0,042$) e disturbi del sonno (differenza in percentuale tra i due gruppi del 17%, con CI al 95% da 6 a 26, $p = 0,002$).

Questo tipo di intervento riduce lo sviluppo di sintomi cronici post-mTBI e i loro effetti dirompenti sul funzionamento quotidiano, la cosiddetta "sindrome post-concussiva".

Riportata in 2 articoli^{130,131}, l'efficacia di un trattamento basato sul *problem solving* (PST) - erogato telefonicamente in 12 sessioni e focalizzato su aree problematiche identificate dai singoli soggetti - è stata valutata relativamente alla sola educazione (EO) per i membri del servizio attivo con mTBI. In entrambe le indagini le telefonate erano condotte da *counselors* con apposita specializzazione e formazione teorico-pratica estensiva e supervisionati settimanalmente dai responsabili dello studio.

L'obiettivo di Vuletic et al.¹³¹ era quello di verificare se tale approccio migliorava la qualità del sonno a 6 mesi (termine dell'intervento) e 12 mesi. I 356 militari in servizio attivo post-mobilitazione sono stati assegnati in

modo casuale alla condizione di sola educazione o alla condizione di PST. Nel primo caso ai partecipanti sono stati forniti, prima al baseline e poi su base bisettimanale via e-mail, opuscoli informativi-educativi sui sintomi del mTBI, ivi inclusi i sintomi legati al sonno. Nel gruppo del *problem solving*, i partecipanti hanno ricevuto lo stesso materiale educativo di quelli nel gruppo esclusivamente educativo, nonché 12 telefonate con cadenza bisettimanale. La qualità del sonno era manifestamente scarsa in entrambi i gruppi al basale (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI = $12,5 \pm 4^*$, il 64% dei partecipanti riportava una severa disfunzione del sonno).

Al follow-up di 6 mesi, i partecipanti che avevano preso parte al trattamento di *problem solving* hanno mostrato miglioramenti significativi nel punteggio totale del PSQI ($p < 0,005$) e nella qualità soggettiva del sonno ($p = 0,003$), nella latenza, nella durata ($5.12 \text{ ore} \pm 1.48$ vs $4.76 \text{ ore} \pm 1.48 \text{ hours}$; $p < 0.05$) e nell'efficienza del sonno abituale ($p < 0,05$), rispetto ai partecipanti nel gruppo educativo. Inoltre, al termine dell'intervento, i soggetti nel gruppo sperimentale hanno mostrato una significativa riduzione dei risvegli nel mezzo della notte o durante le prime ore del mattino, dell'incapacità di addormentarsi entro 30 minuti ($p < 0,05$) e del dolore ($p < 0,005$), rispetto ai partecipanti nel gruppo di sola educazione. Miglioramenti clinicamente significativi (riduzione del punteggio PSQI totale di 1 o più deviazioni standard) del sonno sono stati osservati rispettivamente nel 30,8% e nel 13,7% dei partecipanti al PST e all'intervento educativo ($p < 0,001$).

L'osservazione che il gruppo PST ha migliorato significativamente la qualità del sonno rispetto al gruppo EO post-intervento è stata ulteriormente confermata nell'analisi longitudinale usando l'approccio MMRM (*Mixed-Model Repeated-Measures*). Longitudinalmente, i soggetti assegnati al PST hanno migliorato significativamente la qualità del sonno a 6 mesi ($p = 0.001$), ma non oltre questo follow-up.

Al follow-up di 12 mesi, ovvero 6 mesi dopo il termine dell'intervento, la frequenza e la gravità dei problemi associati alla scarsa qualità del sonno erano simili tra i gruppi PST ed EO e sono stati rilevati in entrambi i gruppi punteggi simili, sia al totale del PSQI che alle singole sezioni costituenti il questionario. A distanza di un anno, il gruppo PST ha solamente mostrato un numero significativamente inferiore di problemi nel rimanere svegli durante le attività diurne rispetto al gruppo EO ($P < 0.05$).

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il trattamento basato sul *problem solving* migliora la qualità del sonno al termine dell'intervento a 6 mesi; tuttavia, i miglioramenti terapeutici si riducono notevolmente a 12 mesi (rispetto a coloro che hanno ricevuto la sola educazione). Inoltre, lo studio ha fatto emergere che una bassa qualità del sonno era associata ad altri sintomi di commozione cerebrale, dolore, depressione e disturbo da stress post-traumatico (PTSD) in tutti i momenti di follow-up ($p < 0.0001$).

* Un punteggio totale al PSQI di 5 o inferiore è associato a una buona qualità del sonno, mentre un punteggio superiore a 5 indica in genere una scarsa qualità del sonno. I punteggi possono essere ulteriormente suddivisi in tre categorie, indicanti una qualità del sonno lievemente (6–8), moderatamente (9–11) e gravemente ridotta (≥ 12)^{136,137}.

Bell et al.¹³⁰, utilizzando lo stesso campione e modalità di intervento di Vuletic et al., ha condotto lo studio per verificare l'efficacia del PST (in aggiunta al trattamento standard, TAU) rispetto al EO (combinato con TAU) su due outcome primari: il disagio psicologico (valutato attraverso il *Brief Symptom Inventory-18*, BSI-18) e i sintomi post-concussione (rilevati tramite il *Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire*, RPQ). L'*assessment* dei disturbi del sonno, *outcome* secondario dello studio, è stato condotto tramite il PSQI. A 6 mesi, il gruppo PST è migliorato significativamente sul punteggio del BSI-18 rispetto al gruppo EO ($p = 0,005$), ma non sul RPQ ($p = 0,19$). Tuttavia, questi effetti non si sono mantenuti al follow-up di 12 mesi (BSI, $p = 0,54$; RPQ, $p = 0,45$). Il gruppo PST ha avuto anche un significativo miglioramento a breve termine sugli *endpoint* secondari, tra cui il sonno ($p = 0,013$), la depressione ($p = 0,03$), il disturbo post-traumatico da stress ($p = 0,04$) e il funzionamento fisico ($p = 0,03$). Anche in questo caso il miglioramento statisticamente significativo sui disturbi e la qualità del sonno ottenuto al termine dell'intervento dopo 6 mesi, non è persistito al follow-up a 12 mesi ($p = 0,947$). Complessivamente quindi, i benefici del PST erogato telefonicamente sono stati riscontrati per il sonno e benessere psicologico a 6 mesi, ma non sono stati mantenuti a un follow-up più lungo.

I partecipanti hanno preferito l'approccio PST a quello EO ($p < 0,001$) e il PST erogato telefonicamente sembra essere un trattamento ben accettato, che si è rilevato promettente per la riduzione del disagio psicologico in seguito a mTBI nella popolazione dei militari e potrebbe essere un utile trattamento aggiuntivo in questa specifica condizione.

3.4.2 Approccio educativo precoce

Nello studio di Matuseviciene et al.¹²⁷, i partecipanti ad alto rischio di disabilità sul lungo termine in seguito a mTBI (cioè coloro che riferivano tre o più sintomi al questionario RPQ 10 giorni dopo l'evento traumatico), sono stati tutti forniti di materiale educativo sui sintomi e sulle sequele post concussione e in seguito randomizzati ad una condizione di intervento precoce (EIV) o al trattamento standard (TAU). Vi era poi un terzo gruppo di pazienti non randomizzati a basso rischio di disabilità. I partecipanti assegnati all'intervento precoce sono stati sottoposti ad una visita medica condotta da uno specialista in Neuroriabilitazione dai 14 ai 21 giorni dopo il trauma. Durante questa visita, dopo una prima parte diagnostico-valutativa, i soggetti hanno ricevuto ulteriori informazioni verbali sui sintomi del mTBI e sono stati informati sulla prognosi favorevole attesa.

Al baseline c'era una differenza significativa nel punteggio RPQ medio [$t(95) = 2,24$, $p = 0,027$], con maggiori sintomi nel gruppo EIV rispetto al TAU. Tuttavia, al follow-up a 3 mesi non vi era alcuna differenza significativa tra i gruppi nel tasso di miglioramento [$F(1, 78) < 1,00$, $p = 0,790$]. I sintomi sono diminuiti in modo significativo in entrambi i gruppi [$F(1, 78) = 58,28$, $p < 0,001$]. Sono state anche analizzate le differenze nel cambiamento dell'intensità dei singoli sintomi nel tempo: tutti sono diminuiti dal basale al follow-up, ma non vi sono state differenze significative tra EIV e TAU. Ciò vale anche per i disturbi del sonno riferiti dai soggetti:

a 3 mesi dal trauma sono diminuiti rispetto al basale in tutti i pazienti ad alto rischio di disabilità persistente, ma non ci sono state differenze significative tra le due condizioni. È interessante notare che nel gruppo non randomizzato a basso rischio (che aveva ricevuto solo le informazioni scritte al momento della dimissione dal Pronto Soccorso), i disturbi del sonno sono al contrario aumentati dopo 3 mesi. Purtroppo, gli autori non hanno fornito i relativi dati numerici.

Analogamente a Matuseviciene et al., Ponsford et al.¹²⁶ hanno esaminato gli effetti dell'intervento precoce sui sintomi riportati in seguito a mTBI. I soggetti del gruppo di controllo, dopo aver ricevuto le cure standard in Pronto Soccorso (PS), sono stati dimessi e rivalutati a 3 mesi dal trauma (misure di adattamento psicologico, *life stresses* concomitanti, sintomi post-commozione cerebrale e test di attenzione, velocità di elaborazione delle informazioni e memoria). Ai partecipanti assegnati casualmente alla condizione di trattamento, oltre le cure standard di cui sopra, è stato fornito un opuscolo informativo da 5 a 7 giorni dopo l'evento traumatico. Questo opuscolo conteneva informazioni sui sintomi post-commozione cerebrale, sul loro andamento nel tempo e sulle strategie di *coping* consigliate. I partecipanti hanno inoltre completato una serie di test neuropsicologici, riguardo ai quali non è stato dato loro alcun *feedback*. Questa valutazione è stata poi ripetuta al follow-up di 3 mesi per rilevare eventuali cambiamenti nei sintomi, nell'attenzione, nella memoria e nell'elaborazione delle informazioni.

Il gruppo di controllo aveva maggiore probabilità di riportare i sintomi della *Post-Concussion Syndrome Checklist* (PCSC) a tre mesi rispetto al gruppo di intervento, in particolare difficoltà a dormire ($F(1) = 6,09, p < 0,01$) e ansia ($F(1) = 4,32, p < 0,04$). I soggetti che non avevano ricevuto l'opuscolo e che non erano stati sottoposti alla visita precoce avevano anche punteggi più alti sulla *Symptom Checklist Global Severity Index Scale* ($F(1) = 6,74, p < 0,01$), in particolare sulle sottoscale della paranoia ($F(1) = 6,25, p < 0,01$) e dell'ostilità ($F(1) = 6,49, p < 0,01$). In sintesi, i pazienti nel gruppo di controllo hanno riportato più sintomi ed erano significativamente più stressati rispetto a quelli nel gruppo di intervento. I due gruppi hanno ottenuto un punteggio simile sulla maggior parte delle misure neuro-psicologiche. I soggetti nel gruppo di intervento, che erano stati testati due volte, hanno ottenuto punteggi più alti (migliori) nel test di apprendimento verbale-uditivo di Rey rispetto al gruppo non di intervento ($F(1) = 21.24, p = 0.000$).

3.5 Altre evidenze reperibili in letteratura

3.5.1 La terapia cognitivo-comportamentale nel trattamento dei disturbi del sonno post-TBI

Nella *Tabella 10* vengono riportati i risultati di alcuni studi che sono emersi dalla ricerca nelle banche dati, ma non inclusi nella Revisione in quanto non aderenti ai criteri di inclusione prestabiliti (v. *Tabella 5* al *Paragrafo 2.3*) relativi al disegno di studio (es. *case study*, studi pilota, ecc.) e alla popolazione (TBI di diversa entità e risultati non stratificati per entità).

Tuttavia, essendo il trattamento basato sui principi della CBT la scelta terapeutica di prima istanza in caso di insonnia primaria secondo le Linee Guida¹³⁸ ed essendo un approccio frequentemente proposto anche nella letteratura relativa al TBI, si è ritenuto opportuno presentare una panoramica degli studi esaminati la CBT nei soggetti con disturbi del sonno post-TBI. Nonostante l'accuratezza metodologica, i disegni di studio e la numerosità dei campioni non permettano di trarre conclusioni relativamente all'efficacia dell'intervento, queste indagini costituiscono prove preliminari di notevole interesse per la pratica clinica e la ricerca futura.

Tabella 10: Sintesi degli studi che valutano l'efficacia degli interventi basati sulla CBT sui disturbi del sonno nei pazienti che hanno subito un trauma cranico.

Studio (anno)	Disegno di studio	Caratteristiche del campione	Misure di outcome principali	Intervento	Controllo	Risultati
Ouellet e Morin (2004)	<i>Single-case study</i>	Uomo sulla trentina, TBI moderato in seguito a incidente stradale, un anno post-trauma, insonnia da quasi un anno, assume farmaci per insonnia e dolore.	Diario del sonno, polisonnografia.	8 sessioni da un'ora di CBT-I adattata al TBI per 8 settimane.	/	1. miglioramento clinico post-trattamento della gravità dell'insonnia, della latenza del sonno e del tempo di veglia dopo l'addormentamento. Le valutazioni tramite polisonnografia hanno confermato i miglioramenti osservati nei dati del diario, mostrando una diminuzione del tempo totale di veglia e del numero di risvegli. I miglioramenti del sonno sono stati mantenuti al <i>follow-up</i> di 1 e 3 mesi in termini di efficienza del sonno, tempo di sonno totale e tempo di veglia totale. 2. nessun miglioramento clinico su affaticamento, depressione e ansia.
Ouellet e Morin (2007)	<i>Single-case experimental design</i>	11 soggetti con TBI da lieve a grave; età media 27,3 anni; 6 maschi e 5 femmine; tempo medio dal trauma 25,64 mesi; durata media dell'insonnia 1,93 anni; 4 assumono farmaci per l'insonnia. Inclusione: età 18-50 anni, TBI <5 anni, disturbo del sonno= insonnia. Esclusione: principali condizioni di comorbidità medica o psichiatrica, difficoltà del sonno prima del trauma, altri disturbi del sonno (ad es. Apnea notturna), dolore significativo che potrebbe essere stabilito come causa dei disturbi del sonno.	Dati del diario del sonno (periodo di latenza di insorgenza del sonno, tempo di veglia dopo l'insorgenza del sonno, tempo di sonno totale, efficienza del sonno, tempo di veglia totale).	8 sessioni da un'ora di CBT-I (controllo dello stimolo, restrizione del sonno, ristrutturazione cognitiva, educazione all'igiene del sonno e gestione della fatica) adattata al TBI per 8-10 settimane.	/	1. miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della gravità dell'insonnia, del tempo totale di veglia e di sonno e dell'efficienza del sonno. Miglioramento mantenuto al <i>follow-up</i> a 1 e 3 mesi. Remissione clinica: post-trattamento 7/11 e al follow-up 6/11. 2. miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della <i>fatigue</i> . Nessun miglioramento significativo della depressione.
Lu et al. (2016)	<i>Multiple case report</i>	3 soggetti con TBI da lieve a grave; età media 53,66 anni; 2 femmine e un maschio; tempo medio dal trauma e durata media dell'insonnia 3 anni. Inclusione: sintomi clinicamente significativi di insonnia, affaticamento, depressione e dolore.	ISI e PSQI	4 sessioni da un'ora erogate in 4-8 settimane di CBT-I seguendo il manuale "Overcoming Insomnia" di Edinger and Carney, 2008.	/	1. nessun miglioramento significativo o clinico sulla gravità dell'insonnia e sulla qualità del sonno post-trattamento e al <i>follow-up</i> di 1-3 mesi. 2. miglioramento significativo di ansia, depressione e affaticamento.

Studio (anno)	Disegno di studio	Caratteristiche del campione	Misure di <i>outcome</i> principali	Intervento	Controllo	Risultati
Nguyen et al. (2017)	RCT pilota	24 soggetti con TBI da lieve a grave; età media 43.87 +/- 12.95 anni; 8 femmine e 16 maschi; tempo medio dal trauma 3,81 anni. Inclusion: età 16-65, PSQI> 5 e/o FSS> 4. Esclusione: altri disturbi neurologici, sintomi psichiatrici acuti, apnea notturna (screening per il rischio con il questionario di Berlino).	Primario: PSQI Secondario: ISI, ESS, FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>), BFI (<i>Brief Fatigue Inventory</i>).	CBT (psicoeducazione, attivazione comportamentale, esperimenti comportamentali, modifica di pensieri errati, <i>problem solving</i> , tecniche di rilassamento, prevenzione delle ricadute) adattata al TBI.	11 soggetti; TAU (terapia occupazionale, fisioterapia, farmacoterapia e psicoterapia per l'umore)	1. <i>interaction effect</i> significativo tempo x gruppo per insonnia e qualità del sonno post-trattamento e al <i>follow-up</i> di 2 mesi a favore del gruppo CBT. Effetto terapeutico molto ampio al <i>follow-up</i> di 2 mesi sulla qualità del sonno (Hedges g = 1,71) e gravità dell'insonnia (Hedges g = 2,50). Cambiamento clinicamente importante post-trattamento: il 70% del gruppo CBT e il 27% del gruppo TAU. 2. nessuna differenza significativa tra i gruppi sulla sonnolenza diurna. <i>Interaction effect</i> significativo tempo x gruppo per la depressione post-trattamento e al <i>follow-up</i> di 2 mesi, a favore del gruppo CBT (Hedges g = 1,93). Tendenza all' <i>interaction effect</i> per l'ansia post-trattamento. Effetto terapeutico significativo e molto ampio sulla fatica post-trattamento e al <i>follow-up</i> solo su BFI (Hedges g = 1.14), non su FSS.
Theadom et al. (2017)	RCT pilota	24 soggetti con TBI lieve o moderato; età media 35.9 +/- 11.8 anni; 5 femmine e 9 maschi; tempo medio dal trauma 1,07 anni. Inclusion: tra 3 mesi e 3 anni dopo TBI lieve o moderato, età compresa tra 18 e 60 anni, difficoltà ad iniziare e / o mantenere il sonno < 3 mesi. Esclusione: disturbo del sonno non trattato (ad es. apnee notturne), lavoro a turni, abuso di alcol, condizioni mediche instabili.	Primario: PSQI e actigrafia Secondario: <i>Rivermead Post-concussion Symptoms Questionnaire</i> , <i>CNS Vital Signs on-line neuropsychological assessment</i> , <i>Quality of Life after Brain Injury questionnaire</i> .	CBT-I (psicoeducazione, addestramento al rilassamento, restrizione del sonno, terapia cognitiva, educazione sulla relazione ambiente-sonno, <i>mindfull meditation</i>) on-line, per 6 settimane, sedute da 20 minuti.	12 soggetti; educazione on-line (informazioni su TBI, relazione TBI-sonno, routine del sonno, dieta, ambiente, abuso di sostanze ed esercizio fisico)	1. entrambi i programmi hanno dimostrato la fattibilità per il loro uso per i pazienti post-TBI, con l'83,3% dei partecipanti che ha completato gli interventi. Il gruppo CBT ha subito riduzioni significative (F = 5,47, p = 0,04) del disturbo del sonno (variazione individuale media = -4,00) rispetto ai controlli in seguito all'intervento (variazione individuale media = -1,50) con una moderata dimensione dell'effetto di 1,17. 2. no differenze significative tra i gruppi sulla qualità del sonno oggettiva, sul funzionamento cognitivo, sui sintomi post-commozione cerebrale o sulla qualità della vita. No follow-up.

Cinque studi (due studi pilota randomizzati controllati^{139,140}, un *case report*¹⁴¹ e due *case series*^{142,143}) hanno esaminato l'efficacia della CBT-I nella popolazione con TBI. Il trattamento negli studi consisteva in 4-8 sedute settimanali in un periodo da 4 a 12 settimane, combinando tecniche comportamentali, educative e cognitive (ad es. controllo dello stimolo, restrizione del sonno, terapia cognitiva ed educazione all'igiene del sonno). La CBT-I è stata adattata alle lesioni cerebrali fornendo ai pazienti informazioni sui fattori che contribuiscono all'insonnia dopo il trauma. Il trattamento è stato somministrato interamente on-line in uno studio¹⁴⁰ e in presenza negli altri quattro studi.

Gli studi pilota sono stati valutati con un basso rischio di bias con il *tool* della *Cochrane RoB 2*. Nello studio di Nguyen et al.¹³⁹, 24 soggetti sono stati randomizzati nel gruppo CBT-I o nel gruppo del trattamento standard: i primi hanno mostrato significativi miglioramenti della qualità del sonno e della gravità dell'insonnia al termine del trattamento, miglioramenti rimasti anche al *follow-up* di due mesi. Theadom et al.¹⁴⁰ hanno condotto l'indagine su 24 pazienti, confrontando la CBT-I erogata da remoto con la semplice educazione, anch'essa trasmessa on-line. È stato riscontrato un miglioramento significativo della qualità del sonno al termine del trattamento, ma non è stata condotta alcuna rivalutazione di *follow-up*. Nei restanti 3 studi il rischio di bias variava da 8^{141,143} a 13¹⁴² sui 30 criteri della scala RobINT. Il miglioramento sugli *outcome* del sonno è stato riscontrato tanto al termine del trattamento, quanto al *follow-up* in entrambi gli studi di Ouellet e Morin^{141,142}. Solo uno studio¹⁴³ non riportava miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi. È da evidenziare il fatto che il campione di quest'ultimo studio era piccolo (3 partecipanti) ed eterogeneo e il trattamento offerto consisteva in quattro sessioni di CBT-I, anziché dalle sei alle otto sessioni proposte nelle altre indagini indaganti l'efficacia del medesimo trattamento.

In ogni caso, i risultati di questi studi sollevano una serie di implicazioni interessanti. In primo luogo, la CBT-I coinvolge una serie di componenti, tra cui la ristrutturazione cognitiva dei pensieri disadattivi e le convinzioni sull'insonnia. È interessante notare che, a parte i cambiamenti nei *outcome* del sonno, quattro studi hanno osservato una riduzione dell'ansia e della depressione tra i partecipanti. Questo risultato è coerente con le evidenze che suggeriscono che il sonno può svolgere un ruolo cruciale nella promozione della regolazione psichica ed emotiva^{17,18}. Come tale, la CBT-I potrebbe fungere da efficace trattamento di prima scelta per gli individui con TBI, insonnia comorbida e difficoltà emotive.

In secondo luogo, alcuni studi hanno incluso pazienti con uno spettro di deficit cognitivi, suggerendo che la CBT-I può essere efficace anche tra gli adulti con TBI e vari disturbi cognitivi associati. Se da una parte le indagini presentati siano clinicamente promettenti, la loro inclusione di soli partecipanti con insonnia diagnosticata solleva la questione se la CBT-I sarebbe adatta per altre forme di disturbi del sonno comunemente osservati tra i pazienti con TBI, come ad esempio i precoci risvegli mattutini e/o la sonnolenza diurna. Sono auspicabili ulteriori ricerche che esaminano l'efficacia della CBT-I su varie forme di disturbi del sonno, usando una varietà di scale di misura e nel contesto di disegni di studio più significativi (RCT).

3.5.2 Il trattamento farmacologico dei disturbi del sonno post-mTBI secondo le Linee Guida

Il trattamento dei disturbi del sonno tramite terapia farmacologica esula dagli obiettivi di questa Tesi, ma per conoscenza del lettore verranno di seguito brevemente illustrate le raccomandazioni fornite da alcune delle più recenti Linee Guida (LG)^{144,145,146,147} al riguardo. Per approfondimenti in merito, si consiglia la consultazione delle suddette LG e la relativa bibliografia.

Un'indicazione comune di tutte le LG è quella di perseguire la via farmacologica, solamente dopo aver constatato il fallimento dell'approccio non farmacologico ed in ogni caso i farmaci dovrebbero essere utilizzati solo a breve termine e in parallelo con l'implementazione di strategie comportamentali.

In fase valutativa, è indicato verificare se i farmaci attualmente assunti dal paziente (prescritti o non prescritti) hanno un impatto negativo sul sonno a causa del tipo di farmaco inadeguato, del dosaggio o dei tempi di somministrazione non corretti (Grado di Evidenza C*).

Alcuni benefici della melatonina sono stati documentati per l'insonnia (se assunta 2 ore prima di coricarsi in combinazione con un'esposizione serale alla luce ridotta e terapia della luce al mattino), la vigilanza diurna o i disturbi del ritmo circadiano in seguito a mTBI¹⁴⁷, tuttavia le recenti Linee Guida per il trattamento dell'insonnia¹³⁸ non incoraggiano l'uso della melatonina per favorire l'insorgenza del sonno o per i problemi di mantenimento del sonno. Oltre alla melatonina, un'altra opzione di trattamento non farmacologico che viene ritenuta utile nel trattamento dell'insonnia è l'integrazione a base di magnesio e zinco (Grado C).

Esistono ancora dati molto limitati sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci per il sonno su pazienti con *impairments* neurologici e sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati per trarre conclusioni definitive¹⁴⁷. Pertanto, la letteratura raccomanda cautela nella prescrizione dei farmaci per il sonno.

Quando si prescrivono farmaci, si deve avvisare il paziente di non guidare dopo averli assunti ed è sconsigliato effettuare lunghi spostamenti in auto anche nelle prime ore del giorno seguente. I pazienti devono anche essere informati di non assumere alcol insieme ai farmaci¹⁴⁷.

Quando vengono utilizzati interventi farmacologici, l'obiettivo dovrebbe essere quello di stabilire un più regolare ciclo sonno-veglia utilizzando agenti con un rischio minimo di dipendenza ed effetti avversi -in particolare ripercussioni ingravescenti sulla cognizione- nei pazienti con commozione cerebrale/mTBI (Grado C).

I farmaci da prendere in considerazione includono Trazodone a basso dosaggio e antidepressivi triciclici (ad es. Amitriptyline, Doxepine) e Mirtazapina. La Prazosina può essere presa in considerazione in pazienti con incubi e PTSD. Le benzodiazepine dovrebbero generalmente essere evitate; tuttavia, i farmaci non

* Le evidenze di Grado A comprendono raccomandazioni supportate da almeno una meta-analisi, revisione sistematica o uno studio randomizzato controllato con campione di dimensioni appropriate e gruppo di controllo adeguato. Le evidenze di Grado C comprendono raccomandazioni basate principalmente sull'opinione degli esperti, studi non controllati, *case series* senza gruppo di controllo e *case report*.

benzodiazepinici (ad es. Zopiclone, Exzopiclone) possono avere meno effetti collaterali e possono essere considerati per un uso a breve termine (Grado C).

L'uso di Modafinil e Armodafinil può essere considerato in pazienti con sonnolenza diurna eccessiva (Grado A*).

3.5.3 Evidenze disponibili sul trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti con WAD

La recente ricerca nell'ambito del *mTBI* e nella gestione dei sintomi ad esso associati può essere definita notevolmente prolifica, ma altrettanto non si può dire di quella indagante i disturbi del sonno insorti in seguito colpo di frusta. Le prove di efficacia di intervento reperibili in letteratura per ciò che riguarda le problematiche riguardanti il sonno in questa specifica popolazione, sono numericamente e qualitativamente insufficienti per trarre qualsivoglia conclusione. Viste le criticità metodologiche e i disegni di studio inappropriati di queste indagini, non è stato possibile inserirle nella presente Revisione Sistemica, ma verranno qui di seguito esposte in forma esclusivamente descrittiva.

Nello studio osservazionale di Matsui et al.¹⁴⁸ un totale di 194 pazienti ospedalizzati con WAD e “sintomi variabili e indefiniti su tutto il corpo” (inclusi disturbi del sonno) resistenti alle cure ambulatoriali, sono stati sottoposti a trattamento fisioterapico che consisteva in stimolazione elettrica a bassa frequenza e irradiazione ad infrarossi dei muscoli cervicali due volte al giorno per 15 minuti. Al momento del ricovero il 76% dei pazienti lamentava disturbi del sonno e questa percentuale si è significativamente ridotta ($p=0,011$) al 19% alla dimissione. L'autore conclude sostenendo che, avendo la terapia fisica intensiva agito a livello tissutale-periferico, è verosimile il coinvolgimento dei muscoli cervicali nella patogenesi di questi sintomi. Ciò si scontra con un consistente corpo di letteratura scientifica nell'ambito del colpo di frusta, che considera questa tipologia di disturbi parte dell'insieme delle sofferenze psicologiche conseguenti al trauma, la cui eziopatogenesi e il cui mantenimento non sembrano essere giustificabili esclusivamente dalla componente periferica^{149,150}.

Un approccio basato sulla terapia fisica è stato considerato anche nello studio retrospettivo di Chua et al.¹⁵¹ condotto su 45 pazienti consecutivi con colpo di frusta, cefalea cervicogenica e disturbi del sonno comorbidi. Il campione di soggetti è stato sottoposto a trattamento a radiofrequenza pulsata a livello dell'articolazione atlantoassiale antero-laterale (AA PRF). Questo è stato condotto sotto guida fluoroscopica, a 45 V con una frequenza pulsata di 4 Hz e una larghezza pulsata di 10 ms per 4 minuti. I pazienti sono stati poi invitati a compilare un questionario, all'interno del quale era compresa anche la “*Medical Outcome Scale-Sleep Scale*” (MOS-SS). Sono stati poi classificati in “*reponder*” o “*non responder*” in base alla risposta al trattamento sull'*outcome* “dolore” (“*responder*” se riportavano un miglioramento percentuale del dolore maggiore del 50% rispetto alla situazione pre-trattamento).

I domini della MOS-SS “risvegli notturni a causa del mal di testa”, “problemi del sonno Indice I” (6 item) e “problemi del sonno Indice II” (9 item) sono stati tutti significativamente più bassi nel gruppo di “*reponder*” rispetto al gruppo “*non responder*”. Nessuna differenza è stata riscontrata negli item “disturbi del sonno”, “russare”, “sonnolenza diurna” e “adeguatezza del sonno”. Inoltre, il punteggio relativo alla disabilità del collo inferiore nel gruppo “*reponder*” era significativamente correlato ad una diminuzione dei problemi del sonno e dei risvegli a causa del mal di testa (6 item: $r = 0,36$, $P < 0,05$; 9 item: $r = 0,44$, $P < 0,01$) nel MOS-SS. Analogamente, un trattamento con *focus* sul tratto cervicale è stato proposto anche dal *case report* di Marshall et al.¹⁵²: in questo studio un paziente di 19 anni, presentatosi 14 settimane dopo aver subito una commozione cerebrale in un incidente d'auto, è stato sottoposto ad un ciclo di sedute fisioterapiche. Il paziente riferiva in anamnesi un sonno disturbato con una latenza del sonno fino a 4 ore ed altri sintomi post-concussione (mal di testa frontale, problemi visivi, difficoltà di concentrazione, dolore al collo, irritabilità e labilità emotiva). Il trattamento della colonna cervicale consisteva in una terapia di “rilasciamento attivo”, manipolazioni, esercizi di resistenza dei flessori profondi del collo profondo, oltre ad esercizi oculomotori eseguiti al domicilio. Alla quarta seduta, al termine della seconda settimana di trattamento, il paziente riferiva di dormire meglio la notte e all’ottava seduta una completa risoluzione dei sintomi. A differenza degli studi precedentemente descritti, Lamb et al.¹⁵³ ha proposto un approccio educativo. Gli autori hanno condotto due studi pragmatici, randomizzati e controllati, dimostrando l’efficacia -nella riduzione dei sintomi post-traumatici- della somministrazione di un opuscolo informativo (*The Whiplash Book*) contenente informazioni pratiche per l’autogestione di tali sintomi. Tra queste vi erano inclusi consigli e strategie per ristabilire un sano ciclo sonno-veglia e migliorare qualità ed efficienza del sonno. I risultati dello studio non sono stati presentati stratificati per *outcome*, perciò non è possibile valutare e quantificare l’effetto dell’intervento sui disturbi del sonno.

Per quanto riguarda le proposte di competenza non strettamente fisioterapica, è stato identificato un RCT in doppio cieco¹⁵⁴ in cui gli autori hanno valutato l’efficacia della melatonina (5 mg, somministrata per 4 settimane 5 ore prima dell’inizio del rilascio endogeno di melatonina) in 81 pazienti con sindrome da colpo di frusta cronica (*Chronic whiplash syndrome*, CWS) e rilascio ritardato della melatonina. Questo trattamento, rispetto al placebo, è risultato efficace nel far avanzare il rilascio di melatonina e il ritmo sonno-veglia.

Di stampo farmacologico è la proposta di Curatolo¹⁵⁵, secondo il quale gli antidepressivi possono essere considerati in pazienti con WAD che presentano iperalgesia clinicamente rilevante, disturbi del sonno associati al dolore o depressione. L’autore sostiene infatti che questi farmaci, oltre alla depressione, migliorano anche il sonno e l’umore, il che può indirettamente portare a un migliore controllo del dolore ed è ipotizzabile che queste modalità di azione possano favorire i pazienti con WAD.

Infine, si segnala un *case report* di Rojas-Ramirez et al.¹⁵⁶ che evidenzia la rilevanza di un approccio multidisciplinare nel trattamento dei quadri clinici complessi. L’autore riporta un caso di cefalea neuronale

uniforme unilaterale secondaria di breve durata a seguito di un trauma alla testa e al collo causato da un'aggressione. Gli attacchi di cefalea erano accompagnati da iniezione congiuntivale omolaterale, lacrimazione, ptosi dell'occhio sinistro, visione sfocata e rinorrea occasionale. Significativi miglioramenti del sonno, dei sintomi autonomici e del dolore sono stati osservati con un trattamento combinato di melatonina 10 mg al giorno, gabapentin 300 mg due volte al giorno, fisioterapia e psicoterapia.

È bene notare che in quest'ultimo studio, come in quelli precedentemente descritti in cui veniva erogato un trattamento fisioterapico, l'intervento del fisioterapista era mirato alla riduzione degli *impairments* cervicali (dolore, riduzione del *range of motion* e della forza, presenza di *trigger points* miofasciali, ecc.) e non direttamente ai disturbi del sonno, che infatti venivano soggettivamente riferiti dai pazienti come disturbi comorbidi ai sintomi cervicali, la cui riduzione era obiettivo degli interventi^{152,153,156}. I disturbi del sonno o le problematiche ad esso associate erano *outcome* primario solamente in uno studio¹⁵⁴, che proponeva la somministrazione di melatonina, terapia peraltro non raccomandata dalle Linee Guida del 2017 dell'*American Academy of Sleep Medicine* nel trattamento dell'insonnia cronica nella popolazione generale a causa della relativa mancanza di prove di efficacia e sicurezza¹³⁸.

I risultati di questi studi sono da considerare con cautela, in quanto derivanti da indagini metodologicamente insufficienti per trarre conclusioni di applicabilità clinica. Gli interventi non erano direttamente *targetizzati* sui disturbi del sonno e nessuno di questi prevedeva un approccio *evidence-based*, la cui efficacia è stata provata nella popolazione con disturbi del sonno primari¹⁵⁷ (non comorbidi a problematiche muscoloscheletriche) e/o associati ad altre condizioni muscoloscheletriche⁴² (*low back pain*, LBP¹⁵⁸).

4 DISCUSSIONE

4.1 Sintesi delle evidenze

Questa Revisione Sistemica di RCT mirava a valutare le prove di efficacia disponibili in letteratura per ciò che concerne gli interventi conservativi atti a migliorare il sonno in seguito ad un lieve trauma cranico e ad un colpo di frusta. Circa il 50% dei pazienti adulti con WAD⁷⁶⁻⁸² e mTBI¹⁰² riportano disturbi del sonno insorti o peggiorati dopo l'evento traumatico. Questi descrivono i problemi del sonno tra i più debilitanti dei sintomi che manifestano¹¹¹, eppure la letteratura non ha ad oggi prodotto sintesi di evidenze di intervento di alta qualità, lasciando un vuoto per i fisioterapisti che si interfacciano con queste particolari popolazioni di pazienti e che hanno bisogno di raccomandare loro un trattamento efficace.

Per quanto riguarda la popolazione dei pazienti con WAD, nessuno studio emerso dalla ricerca nelle banche dati rispondeva ai criteri di inclusione previsti dalla presente Revisione e perciò i risultati delle relative indagini sono stati esposti solo in forma descrittiva (v. *Paragrafo 3.6*). Ad oggi non vi sono prove sufficienti per determinare quale sia un trattamento efficace e non è quindi possibile trarre alcun tipo di conclusione

per quanto riguarda l'efficacia dell'intervento conservativo non farmacologico nei disturbi del sonno insorti nei pazienti in seguito a trauma cervicale, in quanto gli studi presentati non avevano come preciso *target* di intervento i disturbi del sonno, non prevedevano l'utilizzo di misure di *outcome* validate per l'*assessment* di tali disturbi e sono stati costruiti su criteri metodologici e disegni di studio inadeguati per rispondere al quesito della Tesi. Tuttavia, in letteratura sono riportate prove preliminari incoraggianti sull'utilizzo di un approccio basato su educazione all'igiene del sonno, terapie cognitivo-comportamentali ed esercizio terapeutico, ovvero quelle proposte terapeutiche per i disturbi del sonno validate però su popolazioni con altre condizioni muscoloscheletriche (dolore cronico⁴², LBP¹⁵⁸). Tali proposte sono state descritte nel *Paragrafo 1.1.3* come spunto di trattamento, ma si invita il fisioterapista che voglia farne uso di valutarne criticamente l'applicabilità e "trasferibilità" nei pazienti con WAD, in quanto -pur essendo a basso rischio, basso costo e non invasive- non rappresentano ad oggi un intervento *evidence-based* in tale popolazione.

Per ciò che concerne il mTBI, è stato identificato solo un piccolo corpo di letteratura consistente in cinque studi randomizzati controllati; fra questi solo un RCT prevedeva un intervento specifico sui problemi legati al sonno. L'approccio più comune negli altri studi identificati è stato quello di attuare un intervento generale per i sintomi post-commozione cerebrale e riportare i risultati degli item specifici sul sonno estratti da un questionario generale sui sintomi. Dato che i cambiamenti del sonno successivi ad un trauma sono misurabili su numerose dimensioni (ad es. qualità, quantità, numero di risvegli per notte)¹¹⁴, l'uso di un singolo item per misurare le disfunzioni del sonno potrebbe sottovalutare o addirittura non essere in grado di rilevare l'effetto dell'intervento. Studi futuri trarrebbero beneficio dall'adozione di un approccio simile a quello adottato da Vuletic et al.¹³¹ che ha utilizzato più misure (soggettive e oggettive) per testare l'effetto dell'intervento su una serie di parametri del sonno. Questo approccio multidimensionale nella valutazione del sonno migliorerebbe la comprensione del modo in cui il sonno disturbato post-trauma possa essere migliorato.

Nonostante la relativa scarsità di indagini consenta di trarre solo conclusioni provvisorie, l'evidenza disponibile suggerisce che interventi educativi e psicologici possono essere efficaci nel trattamento delle problematiche legate ad un sonno disturbato nei pazienti con mTBI. L'approccio basato sul *counseling*¹²⁵ e sul *problem solving*^{130,131} erogato attraverso consulenze telefoniche è stato applicato con successo per la risoluzione dei problemi del sonno. Nonostante queste conclusioni derivino solamente da tre RCT nei quali le modalità di intervento venivano descritte solo genericamente e nonostante vi sia chiaramente necessità di ulteriori ricerche in merito, questi risultati appaiono incoraggianti per un loro effettivo impiego nella pratica clinica, soprattutto alla luce del fatto che gli interventi psicologici e comportamentali sono ritenuti efficaci e raccomandati nel trattamento dell'insonnia secondaria dalle più recenti Linee Guida¹³⁸. Inoltre, l'utilizzo di una modalità "a distanza" per l'erogazione di tali interventi è supportato dall'*American Academy of Sleep Medicine*¹⁵⁹ e anche da Ownsworth et al.¹⁶⁰ che in una Revisione Sistemica ha identificato l'intervento telefonico come il più comunemente usato per fornire la riabilitazione da remoto agli adulti con TBI: in questo studio è stato riscontrato che il supporto telefonico programmato migliora determinati

outcome (fra cui di disturbi del sonno) nei pazienti con TBI da lieve a grave, rispetto alle cure standard. Tuttavia, la durata di questi effetti non è stata dimostrata o non è stata esaminata dagli studi inclusi nella Revisione. Questa modalità di erogazione è quindi da prendere in considerazione come possibile procedura terapeutica, previa valutazione individuale della specifica condizione paziente, delle sue caratteristiche e preferenze.

Con un'eccezione¹²⁷, gli effetti dei trattamenti educativi precoci sui disturbi del sonno erano generalmente più favorevoli del trattamento standard o della fornitura di informazioni generiche sui sintomi post-commozione cerebrale. Tali effetti sembrano essere potenziati e rafforzati dall'aggiunta di una valutazione neuropsicologica¹²⁶. A proposito degli interventi educativi, questi meriterebbero di essere considerati nella pratica fisioterapica, tenendo conto del fatto che secondo le Linee Guida per il trattamento dell'insonnia¹³⁸, non esistono ad oggi prove sufficienti a dimostrazione dell'efficacia dell'educazione all'igiene del sonno come terapia singola. Potrebbe invece essere efficace se utilizzata in combinazione con altri approcci specifici, ma attualmente ciò non può essere determinato con certezza in base ai dati disponibili in letteratura^{138,147}.

Sfortunatamente, i dati sulla dimensione dell'effetto spesso non sono stati riportati o non sono stati calcolati nei singoli studi; tuttavia, almeno uno studio ha dimostrato potenziali benefici di dimensioni medio-piccole di un intervento mirato sui disturbi del sonno su una serie di parametri del sonno (ad es. qualità, durata, efficienza e latenza dell'insorgenza del sonno), con gli effetti più decisivi per i problemi che interferiscono con il sonno (come il risveglio notturno). Come riportato precedentemente, questa conclusione è solo provvisoria e non esaustiva dato il numero di studi su cui si basa. Questa revisione dovrebbe quindi essere aggiornata quando saranno disponibili ulteriori studi, per poterne trarre delle indicazioni precise e trasferibili direttamente nella pratica clinica.

4.2 Limiti della Revisione Sistemática

Questa Revisione presenta numerosi limiti. In primis gli studi inclusi non riportavano una chiara definizione dei disturbi del sonno lamentati dai pazienti, solo uno degli studi inclusi proponeva un trattamento mirato specificamente ai disturbi del sonno e nessuno è stato valutato come a basso rischio bias. Altro importante limite della Revisione è dettato dal fatto che nessuno fra gli studi che hanno risposto ai criteri di inclusione prendeva in esame la popolazione di pazienti con WAD o proponeva un intervento specificatamente definito come "CBT-I", dimostratosi efficace nella popolazione generale e nei pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico e con LBP. Ulteriori ricerche sarebbero auspicabili in questa direzione. Due degli studi presentati sono verosimilmente poco generalizzabili e la loro trasferibilità nella pratica clinica quotidiana dovrebbe essere considerata con cautela, dal momento che il campione di indagine era costituito da militari, soggetti con delle particolari caratteristiche demografiche e con cui difficilmente il fisioterapista avrà modo di stabilire una relazione terapeutica in un *setting* "standard". Altro ostacolo che potrebbe presentarsi nel processo di trasferimento dal "sapere" derivato dalla ricerca, al "saper fare" nella pratica clinica è

rappresentato dal fatto che in tutti gli studi inclusi -così come nei relativi Protocolli- il trattamento veniva descritto solamente in modo generico: mancano indicazioni precise sui “contenuti” degli approcci educativi e/o psicologici, rendendo ostico per il fisioterapista trarre delle nozioni direttamente trasferibili ad un contesto pratico-clinico.

È doveroso anche sottolineare che su 3 dei 5 studi inclusi, il trattamento di carattere psicoeducativo era somministrato da consulenti specializzati e addestrati o da professionisti con un curriculum formativo che prevedeva una laurea o specializzazione in psicologia, sociologia o antropologia. Tuttavia, nel panorama internazionale è pratica comune del fisioterapista fare uso anche di terapie cognitivo-comportamentali all'interno del percorso terapeutico multidimensionale^{42,63} e la letteratura recente invita i fisioterapisti ad adottare una “pratica psicologicamente informata” nel trattamento di diverse condizioni di loro competenza⁶⁵. Il fisioterapista che si dovesse trovare nella condizione di affrontare i disturbi del sonno dei pazienti con WAD e/o mTBI può, secondo le indicazioni della letteratura e nel rispetto delle competenze previste dal suo Profilo Professionale¹⁶¹, integrare un approccio anche di carattere psicoeducativo se appositamente formato nell'erogazione di tali pratiche. Nel caso il fisioterapista non abbia integrato una specializzazione di carattere psicoterapeutico nel proprio percorso formativo, si consiglia di educare il paziente sulle buone pratiche di igiene del sonno²⁹ e di riferirlo successivamente ad un collega che abbia conseguito tale specializzazione oppure al professionista di riferimento (es. Psicologo, Psicoterapeuta).

Le indagini non analizzavano gli effetti degli interventi sui sintomi cronici (con la probabile eccezione di due studi,^{130,131} gli interventi erano somministrati "precocemente" per intervenire sui sintomi sub-acuti) o degli interventi per i disturbi del sonno dei bambini (età < 15 anni) o dei trattamenti farmacologici (per maggiori informazioni sulla farmacoterapia vedere *Paragrafo 3.5.2*). Il lasso di tempo trascorso tra lesione e inizio dell'intervento è stato sia variabile che più ampio di quanto inizialmente proposto nei singoli studi e ciò potrebbe influire sull'interpretazione dei risultati. Il limite di 3 mesi è ben definito nella letteratura sul mTBI e la maggior parte del recupero avviene entro questo lasso di tempo. Tuttavia, anziché trattare i pazienti che riportano ancora sintomi più di 3 mesi dopo l'infortunio, uno studio ha mirato a prevenire i sintomi prolungati¹²⁷. Poiché il trattamento dell'intera popolazione di mTBI potrebbe non essere considerato conveniente in considerazione della bassa percentuale di pazienti che sviluppano PCS, potrebbe essere più vantaggioso indirizzare i sottogruppi di pazienti che si presume siano a rischio di sviluppare sintomi prolungati¹²⁷.

Inoltre, tutti gli studi inclusi non hanno fatto distinzione tra l'insorgenza dei disturbi del sonno pre- e post-trauma; pertanto, la forza dei potenziali benefici potrebbe essere sottovalutata perché gli interventi potrebbero "correggere" un problema del sonno antecedente al trauma, rispetto ad un sintomo con una relazione causale alla lesione. Si raccomanda vivamente perciò che gli studi futuri facciano questa distinzione. Un altro problema correlato alla trasferibilità dei risultati nella pratica clinica è che solo uno tra gli studi identificati ha utilizzato un intervento specifico per il sonno e per quanto riguarda i trattamenti proposti in

tutte le indagini c'era un'alta variabilità negli approcci. È possibile che l'uso di interventi non specifici abbia sottovalutato i potenziali benefici. Ad esempio, studi su interventi individuali, di gruppo e *online* per l'insonnia (es. CBT-I, *Paragrafo 3.5.1*) hanno mostrato miglioramenti nella qualità del sonno mantenuti anche nel lungo termine nelle persone con questa condizione. Questi interventi mirati possono dimostrare un vantaggio superiore rispetto agli interventi più generali qui esaminati.

Vi sono poi da considerare quelle limitazioni che potrebbero aver generato *publication bias*: in primis non sono stati identificati studi non in inglese, italiano e/o tedesco e in secondo luogo non è stato possibile accedere ad alcune banche dati (es. Embase, Cinahl, PsycInfo) che avrebbero potuto offrire altre indagini interessanti e di una certa rilevanza clinica da includere nella presente Revisione. In particolare, è importante sottolineare che il database PsycInfo è tra quelli più frequentemente utilizzati e consultati nel campo della ricerca dei disturbi del sonno e non aver avuto la possibilità di usufruirne può aver comportato l'esclusione di studi significativi rispetto agli obiettivi dell'elaborato.

Questa Revisione era focalizzata solo sul mTBI (quindi sono stati esclusi tutti gli studi i cui trattamenti erano indirizzati al TBI moderato e severo) e questo può essere interpretato come eccessivamente specifico. Tuttavia, questo approccio è stato utilizzato anche in altre revisioni^{162,163} ed è stato ritenuto fondamentale per ridurre l'eterogeneità degli studi primari.

Inoltre, la Revisione è stata condotta esclusivamente dall'autrice con la collaborazione e la supervisione del Relatore di Tesi, pertanto, potrebbero essersi verificati errori nella conduzione della ricerca, come l'esclusione di studi potenzialmente promettenti.

Questa Revisione dimostra che ad oggi esistono pochi RCT di alta qualità di interventi per il sonno disturbato in seguito a mTBI e nessun RCT relativo alla popolazione con WAD. Ciò limita inevitabilmente la qualità delle evidenze su cui si possono basare le Linee Guida di trattamento. Nonostante una ricerca approfondita e sistematica della letteratura pubblicata, sono stati infatti identificati solo cinque studi.

Inoltre, gli interventi per altri tipi di disturbi del sonno (tra cui apnea ostruttiva del sonno, narcolessia e disturbi della fase circadiana) hanno una base di evidenza, ma il loro valore nel mTBI e WAD è attualmente limitato dalla mancanza di definizione della natura del disturbo del sonno. Ciò significa che se i pazienti lamentano un problema del sonno a seguito di mTBI e/o WAD, si dovrebbe condurre una valutazione clinica approfondita e, se giustificata, una valutazione oggettiva (polisonnografia e/o actigrafia) del problema.

Infine, questa Revisione Sistematica non ha incluso una meta-analisi in quanto la quantità e la qualità degli studi inclusi erano insufficienti per permettere *funnel plots* e sintesi quantitative.

Tuttavia, si può ancora concludere provvisoriamente che gli interventi psico-educativi sembrano promettenti per i disturbi del sonno insorti in seguito a mTBI. Nulla di definitivo si può affermare per quanto riguarda i pazienti con WAD, sebbene esistano delle prove di efficacia solide per i medesimi interventi psico-educativi in pazienti con insonnia comorbida ad altre condizioni muscoloscheletriche.

4.3 Indicazioni per la ricerca futura

Questa Revisione ha messo in luce la necessità di ulteriori ricerche nell'ambito delle problematiche correlate al sonno che possono insorgere dopo un mTBI o un colpo di frusta. In particolare, in questa ultima categoria di pazienti non esistono ad oggi studi mirati al trattamento non farmacologico dei sopracitati disordini. Dovrebbe essere presa in considerazione l'elaborazione di studi di intervento che prevedano lo studio dell'efficacia degli approcci *evidence based* (ad es. educazione all'igiene del sonno, CBT) anche nella popolazione di pazienti con WAD. In particolare, dovrebbe essere predisposti studi primari metodologicamente rigorosi che esplorino i potenziali benefici del trattamento basato su approcci cognitivo-comportamentali nei pazienti che hanno subito un trauma alla regione collo-testa: questi trattamenti sono stati proposti in numerosi studi non controllati, *case report*, *case series*, studi pilota nella popolazione post TBI ed hanno offerto dei risultati incoraggianti. Le indagini future dovranno adottare disegni di studio adeguati (RCT), includere *trial* pragmatici e dovrebbero includere quanto segue: una migliore descrizione del campione (inclusa la distinzione tra sintomi precoci o cronici e il periodo trascorso tra il trauma e l'intervento), la stratificazione dei risultati per demografia, ove appropriato), valutazione multidimensionale del sonno, applicazione di criteri diagnostici standardizzati, misure di *outcome* comuni e validate, misure dei costi (con analisi costo-beneficio, ove opportuno) e una migliore aderenza ai criteri degli strumenti di *reporting* nella costruzione e descrizione degli studi (come ad esempio il *Consolidated Standards Of Reporting Trials*, CONSORT). Inoltre, fra le priorità di ricerca futura dovrebbero essere inclusi studi che confrontino -a livello di efficacia clinica, di rapporto costo-beneficio e di coinvolgimento e apprezzamento dei pazienti- il trattamento dei disturbi del sonno "in presenza" e attraverso le diverse piattaforme disponibili di telereabilitazione.

I disturbi del sonno correlati al trauma cranico e al colpo di frusta possono essere associati a una miriade di altre condizioni cliniche, inclusa la depressione. Queste problematiche, se non trattate, possono ostacolare il recupero e la riabilitazione e ridurre la qualità della vita. Trovare soluzioni efficaci per questi disturbi è una priorità crescente e importante, perché un loro trattamento efficace ed *evidence based* offre benefici specifici e potrebbe accelerare il processo di recupero successivo al trauma prevenendo un'eventuale persistenza dei sintomi.

5 CONCLUSIONI

Questa Revisione ha sistematicamente analizzato la letteratura sugli interventi non farmacologici volti a migliorare e/o gestire i disturbi del sonno insorti o peggiorati dopo un colpo di frusta e/o un lieve trauma cranico. Ciò che è principalmente emerso è che pochi studi sono stati condotti in tale direzione e la qualità metodologica complessiva di quelli reperibili è tutt'altro che ottimale. Pertanto, è prematuro formulare raccomandazioni cliniche decisive per il trattamento delle problematiche legate ad un sonno disturbato nelle

sopracitate popolazioni. Vi sono però prove incoraggianti in merito all'utilizzo di un approccio psico-educativo, che comprenda un'educazione precoce e strategie psicologiche e comportamentali (es. *counselling*, *problem solving treatment* e CBT, anche se quest'ultima è stata testata solo su campioni di numerosità molto limitata). Vi è urgente necessità di studi clinici metodologicamente validi al fine di fornire indicazioni basate sull'evidenza scientifica per implementare la pratica clinica nella gestione dei pazienti con WAD e mTBI. Data la natura complessa dei meccanismi associati ai disturbi del sonno in seguito ad un trauma della regione collo-testa, questo dovrebbe essere uno sforzo collaborativo multidisciplinare.

5.1 Key & Practice Points:

1. L'elevata prevalenza e le gravi conseguenze dei disturbi del sonno a seguito del trauma cranico e del colpo di frusta sottolineano la necessità di opzioni terapeutiche efficaci non farmacologiche.
2. L'*assessment* dei disturbi del sonno da parte del fisioterapista andrebbe eseguito attraverso un'approfondita raccolta anamnestica, questionari validati e diario del sonno gestito dal paziente.
3. Non esistono ad oggi studi di intervento indaganti l'efficacia di un approccio non farmacologico per i disturbi del sonno nei pazienti con WAD. Educazione con contenuti specifici sull'igiene del sonno, terapia cognitivo-comportamentale ed esercizio terapeutico si sono rivelate opzioni terapeutiche efficaci nelle popolazioni di soggetti con altre condizioni muscolo-scheletriche (es. dolore cronico, LBP).
4. Per quanto riguarda i pazienti con disturbi del sonno post-mTBI vi sono prove incoraggianti in merito all'utilizzo di un approccio psico-educativo, che comprenda un'educazione precoce e strategie psicologiche e comportamentali (es. *counselling*, *problem solving treatment*), ma la letteratura in merito non è quantitativamente e qualitativamente sufficiente per formulare raccomandazioni cliniche definitive. La CBT-I sembra essere il trattamento di prima istanza per l'insonnia primaria e comorbida ad altra condizione medica o psichiatrica e prove di efficacia promettenti riguardo il suo impiego nei pazienti con TBI derivano da studi pilota.
5. Il fisioterapista che si dovesse trovare nella condizione di affrontare i disturbi del sonno dei pazienti con WAD e/o mTBI può, secondo le indicazioni della letteratura e nel rispetto delle competenze previste dal suo Profilo Professionale, integrare un approccio di carattere psicoeducativo se appositamente formato e specializzato nell'erogazione di tali pratiche. Per l'erogazione dei sopracitati trattamenti la letteratura suggerisce di prendere in considerazione anche la modalità a distanza (es. online, consulenze telefoniche).
6. Il *referral* al MdMG o ad un Medico specialista del sonno ed eventuale polisonnografia dovrebbero essere considerati se persistono disturbi del sonno o se in fase valutativa vi è il sospetto di disturbi respiratori legati al sonno, convulsioni notturne, movimenti periodici degli arti o narcolessia.

6 FINANZIAMENTO:

L'autrice dichiara che non esistono interessi finanziari concorrenti. La sintesi delle evidenze su cui si basa questa Revisione non è stata finanziata da alcuna fonte.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. (Colten HR, Altevogt BM, eds.). National Academies Press (US); 2006. Accessed April 15, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19960/>
2. Exelmans Liese, Van den Bulck Jan. Binge Viewing, Sleep, and the Role of Pre-Sleep Arousal. *J Clin Sleep Med*. 13(08):1001-1008. doi:10.5664/jcsm.6704
3. Reeve K, Bailes B. Insomnia in Adults: Etiology and Management. *J Nurse Pract*. 2010;6(1):53-60. doi:10.1016/j.nurpra.2009.09.013
4. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):61-73. doi:10.1016/j.smr.2013.01.004
5. Wickwire EM, Shaya FT, Scharf SM. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev*. 2016;30:72-82. doi:10.1016/j.smr.2015.11.004
6. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of Healthy Sleep Duration among Adults--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):137-141. doi:10.15585/mmwr.mm6506a1
7. Garbarino S, Lanteri P, Durando P, Magnavita N, Sannita WG. Co-Morbidity, Mortality, Quality of Life and the Healthcare/Welfare/Social Costs of Disordered Sleep: A Rapid Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8). doi:10.3390/ijerph13080831
8. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):121-137. doi:10.1007/s00424-011-1044-0
9. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A Prospective Study of Sleep Duration and Pneumonia Risk in Women. *Sleep*. 2012;35(1):97-101. doi:10.5665/sleep.1594
10. Kahan V, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S. Stress, immunity and skin collagen integrity: evidence from animal models and clinical conditions. *Brain Behav Immun*. 2009;23(8):1089-1095. doi:10.1016/j.bbi.2009.06.002
11. Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13(6):447-454. doi:10.1007/s11916-009-0073-2
12. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484-1492. doi:10.1093/eurheartj/ehr007
13. Couyoumdjian A, Sdoia S, Tempesta D, et al. The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. *J Sleep Res*. 2010;19(1 Pt 1):64-70. doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00774.x
14. Al-Sharman A, Siengsukon CF. Sleep enhances learning of a functional motor task in young adults. *Phys Ther*. 2013;93(12):1625-1635. doi:10.2522/ptj.20120502
15. Azevedo E, Manzano GM, Silva A, Martins R, Andersen ML, Tufik S. The effects of total and REM sleep deprivation on laser-evoked potential threshold and pain perception. *Pain*. 2011;152(9):2052-2058. doi:10.1016/j.pain.2011.04.032
16. Kyle SD, Morgan K, Espie CA. Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev*.

2010;14(1):69-82. doi:10.1016/j.smr.2009.07.004

17. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):329-336.

18. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, Reidel BW, Bush AJ. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005;28(11):1457-1464. doi:10.1093/sleep/28.11.1457

19. Killgore WDS, Grugle NL, Reichardt RM, Killgore DB, Balkin TJ. Executive functions and the ability to sustain vigilance during sleep loss. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(2):81-87. doi:10.3357/asm.2396.2009

20. Soffer-Dudek N, Sadeh A, Dahl RE, Rosenblat-Stein S. Poor sleep quality predicts deficient emotion information processing over time in early adolescence. *Sleep*. 2011;34(11):1499-1508. doi:10.5665/sleep.1386

21. Strine TW, Chapman DP. Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep Med*. 2005;6(1):23-27. doi:10.1016/j.sleep.2004.06.003

22. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-43. doi:10.1016/j.sleh.2014.12.010

23. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and Other Central Hypersomnias. *Contin Minneap Minn*. 2017;23(4, Sleep Neurology):989-1004. doi:10.1212/CON.0000000000000492

24. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 1997;20(4):267-277.

25. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet Lond Engl*. 1999;354(9188):1435-1439. doi:10.1016/S0140-6736(99)01376-8

26. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970

27. Bezner JR. Promoting health and wellness: implications for physical therapist practice. *Phys Ther*. 2015;95:1433-1444. *Phys Ther*. 2016;96(1):123. doi:10.2522/ptj.20140271.cx

28. Siengsukon CF, Al-dughmi M, Sharma NK. A Survey of Physical Therapists' Perception and Attitude About Sleep. *J Allied Health*. 2015;44(1):41-50.

29. Siengsukon CF, Al-dughmi M, Stevens S. Sleep Health Promotion: Practical Information for Physical Therapists. *Phys Ther*. 2017;97(8):826-836. doi:10.1093/ptj/pzx057

30. Stone KL, Ensrud KE, Ancoli-Israel S. Sleep, insomnia and falls in elderly patients. *Sleep Med*. 2008;9 Suppl 1:S18-22. doi:10.1016/S1389-9457(08)70012-1

31. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005;25(1):19-32. doi:10.1055/s-2005-867073

32. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25 Suppl 1:S117-122. doi:10.1002/mds.22788

33. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med*. 2005;6(4):347-352. doi:10.1016/j.sleep.2004.12.005

34. Brass SD, Li C-S, Auerbach S. The underdiagnosis of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2014;10(9):1025-1031. doi:10.5664/jcs.4044

35. Jensen MP, Hirsh AT, Molton IR, Bamer AM. Sleep problems in individuals with spinal cord injury: frequency and age effects. *Rehabil Psychol*. 2009;54(3):323-331. doi:10.1037/a0016345

36. Siengsukon CF, Boyd LA. Sleep to learn after stroke: implicit and explicit off-line motor learning. *Neurosci Lett*. 2009;451(1):1-5. doi:10.1016/j.neulet.2008.12.040

37. Makley MJ, English JB, Drubach DA, Kreuz AJ, Celnik PA, Tarwater PM. Prevalence of sleep disturbance in closed head injury patients in a rehabilitation unit. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(4):341-347. doi:10.1177/1545968308315598

38. Auvinen JP, Tammelin TH, Taimela SP, et al. Is insufficient quantity and quality of sleep a risk factor for neck, shoulder and low back pain? A longitudinal study among adolescents. *Eur*

- Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2010;19(4):641-649. doi:10.1007/s00586-009-1215-2
39. Rosenberg J. Sleep disturbances after non-cardiac surgery. *Sleep Med Rev.* 2001;5(2):129-137. doi:10.1053/smr.2000.0121
 40. Heffner KL, France CR, Trost Z, Ng HM, Pigeon WR. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. *Clin J Pain.* 2011;27(1):35-41. doi:10.1097/ajp.0b013e3181eef761
 41. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004;8(2):119-132. doi:10.1016/S1087-0792(03)00044-3
 42. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther.* 2018;98(5):325-335. doi:10.1093/ptj/pzy020
 43. Alessi CA, Martin JL, Webber AP, et al. More daytime sleeping predicts less functional recovery among older people undergoing inpatient post-acute rehabilitation. *Sleep.* 2008;31(9):1291-1300.
 44. Olejniczak PW, Fisch BJ. Sleep disorders. *Med Clin North Am.* 2003;87(4):803-833. doi:10.1016/s0025-7125(03)00006-3
 45. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med.* 2010;11(3):302-309. doi:10.1016/j.sleep.2009.05.018
 46. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(5):273-285. doi:10.1177/2040622315590318
 47. Ferri R, Lanuzza B, Cosentino FII, et al. A single question for the rapid screening of restless legs syndrome in the neurological clinical practice. *Eur J Neurol.* 2007;14(9):1016-1021. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01862.x
 48. Morgenthaler TI, Croft JB, Dort LC, Loeding LD, Mullington JM, Thomas SM. Development of the National Healthy Sleep Awareness Project Sleep Health Surveillance Questions. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2015;11(9):1057-1062. doi:10.5664/jcs.5026
 49. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4
 50. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep.* 2011;34(5):601-608.
 51. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-821. doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4
 52. Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143697. doi:10.1371/journal.pone.0143697
 53. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
 54. Mollaveva T, Thurairajah P, Burton K, Mollaveva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52-73. doi:10.1016/j.smr.2015.01.009
 55. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
 56. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev.*

2014;18(4):321-331. doi:10.1016/j.smr.2013.08.002

57. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther*. 2012;50(11):685-689. doi:10.1016/j.brat.2012.07.005

58. Finan PH, Buenaver LF, Coryell VT, Smith MT. Cognitive-Behavioral Therapy for Comorbid Insomnia and Chronic Pain. *Sleep Med Clin*. 2014;9(2):261-274. doi:10.1016/j.jsmc.2014.02.007

59. Cho S, Kim G-S, Lee J-H. Psychometric evaluation of the sleep hygiene index: a sample of patients with chronic pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:213. doi:10.1186/1477-7525-11-213

60. Maness DL, Khan M. Nonpharmacologic Management of Chronic Insomnia. *Am Fam Physician*. 2015;92(12):1058-1064.

61. Orlandi AC, Ventura C, Gallinaro AL, Costa RA, Lage LV. Improvement in pain, fatigue, and subjective sleep quality through sleep hygiene tips in patients with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(5):666-678.

62. Sleeping Tips & Tricks - National Sleep Foundation. Accessed April 21, 2020. <https://www.sleepfoundation.org/articles/healthy-sleep-tips>

63. Hall A, Richmond H, Copsey B, et al. Physiotherapist-delivered cognitive-behavioural interventions are effective for low back pain, but can they be replicated in clinical practice? A systematic review. *Disabil Rehabil*. 2018;40(1):1-9. doi:10.1080/09638288.2016.1236155

64. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. - Abstract - Europe PMC. Accessed April 17, 2020. <https://europepmc.org/article/med/22982083>

65. Main CJ, George SZ. Psychologically informed practice for management of low back pain: future directions in practice and research. *Phys Ther*. 2011;91(5):820-824. doi:10.2522/ptj.20110060

66. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, et al. Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(2):e0149139. doi:10.1371/journal.pone.0149139

67. Perlis ML, Benson-Jungquist C, Smith MT, Posner DA. *Cognitive Behavioral Treatment of Insomnia: A Session-by-Session Guide*. Springer New York; 2005. doi:10.1007/0-387-29180-6

68. Daly-Eichenhardt A, Scott W, Howard-Jones M, Nicolaou T, McCracken LM. Changes in Sleep Problems and Psychological Flexibility following Interdisciplinary Acceptance and Commitment Therapy for Chronic Pain: An Observational Cohort Study. *Front Psychol*. 2016;7:1326. doi:10.3389/fpsyg.2016.01326

69. Driver HS, Taylor SR. Exercise and sleep. *Sleep Med Rev*. 2000;4(4):387-402. doi:10.1053/smr.2000.0110

70. Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, Han M. The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med Auckl NZ*. 1996;21(4):277-291. doi:10.2165/00007256-199621040-00004

71. Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA. Is sleep disturbed by vigorous late-night exercise? *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(6):864-869. doi:10.1097/00005768-199906000-00015

72. 2013 Sleep in America Poll – Exercise and Sleep. *Sleep Health*. 2015;1(2):e12. doi:10.1016/j.sleh.2015.04.012

73. Yang P-Y, Ho K-H, Chen H-C, Chien M-Y. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother*. 2012;58(3):157-163. doi:10.1016/S1836-9553(12)70106-6

74. Siengsukon CF, Aldughmi M, Kahya M, et al. Randomized controlled trial of exercise interventions to improve sleep quality and daytime sleepiness in individuals with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2016;2:2055217316680639. doi:10.1177/2055217316680639

75. Wang F, Eun-Kyoung Lee O, Feng F, et al. The effect of meditative movement on sleep quality: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2016;30:43-52. doi:10.1016/j.smr.2015.12.001
76. Nieto R, Miró J, Huguet A. Disability in subacute whiplash patients: usefulness of the neck disability index. *Spine*. 2008;33(18):E630-635. doi:10.1097/BRS.0b013e31817eb836
77. Stålnacke BM. Postconcussion symptoms in patients with injury-related chronic pain. *Rehabil Res Pract*. 2012;2012:528265. doi:10.1155/2012/528265
78. Obermann M, Naegel S, Bosche B, Holle D. An update on the management of post-traumatic headache. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):311-315. doi:10.1177/1756285615605699
79. Smed A. Cognitive function and distress after common whiplash injury. *Acta Neurol Scand*. 1997;95(2):73-80. doi:10.1111/j.1600-0404.1997.tb00072.x
80. Valenza MC, Valenza G, González-Jiménez E, De-la-Llave-Rincón AI, Arroyo-Morales M, Fernández-de-Las-Peñas C. Alteration in sleep quality in patients with mechanical insidious neck pain and whiplash-associated neck pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(7):584-591. doi:10.1097/PHM.0b013e31823c757c
81. Ettlin TM, Kischka U, Reichmann S, et al. Cerebral symptoms after whiplash injury of the neck: a prospective clinical and neuropsychological study of whiplash injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):943-948. doi:10.1136/jnnp.55.10.943
82. Ris I, Juul-Kristensen B, Boyle E, Kongsted A, Manniche C, Søgaard K. Chronic neck pain patients with traumatic or non-traumatic onset: Differences in characteristics. A cross-sectional study. *Scand J Pain*. 2017;14:1-8. doi:10.1016/j.sjpain.2016.08.008
83. Schlesinger I, Hering-Hanit R, Dagan Y. Sleep disturbances after whiplash injury: objective and subjective findings. *Headache*. 2001;41(6):586-589. doi:10.1046/j.1526-4610.2001.041006586.x
84. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res*. 2014;23(2):124-132. doi:10.1111/jsr.12102
85. Guilleminault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology*. 2000;54(3):653-659. doi:10.1212/wnl.54.3.653
86. Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, et al. Interrelationships between pain processing, cortisol and cognitive performance in chronic whiplash-associated disorders. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):545-553. doi:10.1007/s10067-013-2446-5
87. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, et al. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine*. 1995;20(8 Suppl):1S-73S.
88. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(8):1084-1091. doi:10.14219/jada.archive.2007.0320
89. Hendriks EJM, Scholten-Peeters GGM, van der Windt DAWM, Neeleman-van der Steen CWM, Oostendorp RAB, Verhagen AP. Prognostic factors for poor recovery in acute whiplash patients. *Pain*. 2005;114(3):408-416. doi:10.1016/j.pain.2005.01.006
90. Radanov BP, Sturzenegger M, De Stefano G, Schnidrig A. Relationship between early somatic, radiological, cognitive and psychosocial findings and outcome during a one-year follow-up in 117 patients suffering from common whiplash. *Br J Rheumatol*. 1994;33(5):442-448. doi:10.1093/rheumatology/33.5.442
91. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(6):544-548. doi:10.1097/00001199-200611000-00009
92. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-353.
93. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic

- brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(5):375-378.
doi:10.1097/00001199-200609000-00001
94. Feigin VL, Theadom A, Barker-Collo S, et al. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):53-64. doi:10.1016/S1474-4422(12)70262-4
 95. Williams WH, Potter S, Ryland H. Mild traumatic brain injury and Postconcussion Syndrome: a neuropsychological perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1116-1122. doi:10.1136/jnnp.2008.171298
 96. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG, WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;(43 Suppl):113-125. doi:10.1080/16501960410023877
 97. McMahon P, Hricik A, Yue JK, et al. Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):26-33. doi:10.1089/neu.2013.2984
 98. Theadom A, Parag V, Dowell T, et al. Persistent problems 1 year after mild traumatic brain injury: a longitudinal population study in New Zealand. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2016;66(642):e16-23. doi:10.3399/bjgp16X683161
 99. Heskestad B, Waterloo K, Baardsen R, Helseth E, Romner B, Ingebrigtsen T. No impact of early intervention on late outcome after minimal, mild and moderate head injury. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:10. doi:10.1186/1757-7241-18-10
 100. Rees RJ, Bellon ML. Post concussion syndrome ebb and flow: longitudinal effects and management. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(3):229-242.
 101. Guérin F, Kennepohl S, Léveillé G, Dominique A, McKerral M. Vocational outcome indicators in atypically recovering mild TBI: a post-intervention study. *NeuroRehabilitation.* 2006;21(4):295-303.
 102. Mathias JL, Alvaro PK. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2012;13(7):898-905.
doi:10.1016/j.sleep.2012.04.006
 103. Beetar JT, Guilmette TJ, Sparadeo FR. Sleep and pain complaints in symptomatic traumatic brain injury and neurologic populations. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(12):1298-1302.
doi:10.1016/s0003-9993(96)90196-3
 104. Chaput J-P, Després J-P, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obes Silver Spring Md.* 2007;15(1):253-261. doi:10.1038/oby.2007.512
 105. Ouellet M-C, Morin CM. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med.* 2006;7(6):486-497.
doi:10.1016/j.sleep.2006.03.017
 106. Chan LG, Feinstein A. Persistent Sleep Disturbances Independently Predict Poorer Functional and Social Outcomes 1 Year After Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(6):E67-75. doi:10.1097/HTR.0000000000000119
 107. Watson NF, Dikmen S, Machamer J, Doherty M, Temkin N. Hypersomnia Following Traumatic Brain Injury. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2007;3(4):363-368.
 108. Orff HJ, Ayalon L, Drummond SPA. Traumatic Brain Injury and Sleep Disturbance: A Review of Current Research. *J HEAD TRAUMA Rehabil.* Published online 2009:11.
 109. Perlis ML, Artiola L, Giles DE. Sleep complaints in chronic postconcussion syndrome. *Percept Mot Skills.* 1997;84(2):595-599. doi:10.2466/pms.1997.84.2.595
 110. Orff HJ, Ayalon L, Drummond SPA. Traumatic brain injury and sleep disturbance: a review of current research. *J Head Trauma Rehabil.* 2009;24(3):155-165.
doi:10.1097/HTR.0b013e3181a0b281
 111. Viola-Saltzman M, Watson NF. Traumatic Brain Injury and Sleep Disorders. *Neurol Clin.*

- 2012;30(4):1299-1312. doi:10.1016/j.ncl.2012.08.008
112. Larson EB, Zollman FS. The effect of sleep medications on cognitive recovery from traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010;25(1):61-67. doi:10.1097/HTR.0b013e3181c1d1e1
 113. Sullivan KA, Edmed SL, Allan AC, Karlsson LJE, Smith SS. Characterizing self-reported sleep disturbance after mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2015;32(7):474-486. doi:10.1089/neu.2013.3284
 114. Morse AM, Garner DR. Traumatic Brain Injury, Sleep Disorders, and Psychiatric Disorders: An Underrecognized Relationship. *Med Sci.* 2018;6(1). doi:10.3390/medsci6010015
 115. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
 116. Boland A, Cherry G, Dickson R. Doing a Systematic Review: A Student's Guide. :506.
 117. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349(jan02 1):g7647-g7647. doi:10.1136/bmj.g7647
 118. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG, WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med.* 2004;(43 Suppl):113-125. doi:10.1080/16501960410023877
 119. Cassidy JD. The Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders:: Implications for Clinical Management and Future Directions for Research. *J Musculoskelet Pain.* 1996;4(4):5-10. doi:10.1300/J094v04n04_02
 120. Sterling M. A proposed new classification system for whiplash associated disorders—implications for assessment and management. *Man Ther.* 2004;9(2):60-70. doi:10.1016/j.math.2004.01.006
 121. Ford ME, Groet E, Daams JG, Geurtsen GJ, Van Bennekom CAM, Van Someren EJW. Non-pharmacological treatment for insomnia following acquired brain injury: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2020;50:101255. doi:10.1016/j.smrv.2019.101255
 122. Sarraimi P, Armstrong E, Naylor JM, Harris IA. Factors predicting outcome in whiplash injury: a systematic meta-review of prognostic factors. *J Orthop Traumatol Off J Ital Soc Orthop Traumatol.* 2017;18(1):9-16. doi:10.1007/s10195-016-0431-x
 123. ICTRP Search Portal. Accessed March 9, 2020. <http://apps.who.int/trialsearch/>
 124. Master RDM - Archivio Tesi. Accessed March 9, 2020. <http://www.masteromt.unige.it/index.php/archivio-tesi>
 125. Bell KR, Hoffman JM, Temkin NR, et al. The effect of telephone counselling on reducing post-traumatic symptoms after mild traumatic brain injury: A randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1275-1281. doi:10.1136/jnnp.2007.141762
 126. Ponsford J. Impact of early intervention on outcome following mild head injury in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(3):330-332. doi:10.1136/jnnp.73.3.330
 127. Matuseviciene G, Borg J, Stålnacke B-M, Ulfarsson T, de Boussard C. Early intervention for patients at risk for persisting disability after mild traumatic brain injury: A randomized, controlled study. *Brain Inj.* 2013;27(3):318-324. doi:10.3109/02699052.2012.750740
 128. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. Accessed March 30, 2020. </handbook/current/chapter-08>
 129. Checklists and notes. Accessed April 2, 2020. <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes>
 130. Bell KR, Fann JR, Brockway JA, et al. Telephone Problem Solving for Service Members with Mild Traumatic Brain Injury: A Randomized, Clinical Trial. *J Neurotrauma.* 2017;34(2):313-321. doi:10.1089/neu.2016.4444
 131. Vuletic S, Bell KR, Jain S, et al. Telephone Problem-Solving Treatment Improves Sleep Quality in Service Members With Combat-Related Mild Traumatic Brain Injury: Results From a

- Randomized Clinical Trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31(2):147-157. doi:10.1097/HTR.0000000000000221
132. US Department of Health & Human Services; Centers for Disease Control (CDC); National Center for Injury Prevention and Control. Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem: (371602004-001). Published online 2003. doi:10.1037/e371602004-001
 133. McLean A, Dikmen SS, Temkin NR. Psychosocial recovery after head injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74(10):1041-1046. doi:10.1016/0003-9993(93)90059-J
 134. King NS, Crawford S, Wenden FJ, Moss NE, Wade DT. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. *J Neurol.* 1995;242(9):587-592. doi:10.1007/bf00868811
 135. Sawchyn JM, Brulot MM, Strauss E. Note on the use of the Postconcussion Syndrome Checklist. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 2000;15(1):1-8.
 136. Reinsel RA, Starr TD, O'Sullivan B, Passik SD, Kavey NB. Polysomnographic Study of Sleep in Survivors of Breast Cancer. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2015;11(12):1361-1370. doi:10.5664/jcsm.5264
 137. Tello-Velásquez JR, Díaz-Llanes BE, Mezones-Holguín E, et al. [Poor quality of sleep associated with low adherence to highly active antiretroviral therapy in Peruvian patients with HIV/AIDS]. *Cad Saude Publica.* 2015;31(5):989-1002. doi:10.1590/0102-311X00010014
 138. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;04(05):487-504. doi:10.5664/jcsm.27286
 139. Nguyen S, McKay A, Wong D, et al. Cognitive Behavior Therapy to Treat Sleep Disturbance and Fatigue After Traumatic Brain Injury: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(8):1508-1517.e2. doi:10.1016/j.apmr.2017.02.031
 140. Theadom A, Barker-Collo S, Jones K, Dudley M, Vincent N, Feigin V. A pilot randomized controlled trial of on-line interventions to improve sleep quality in adults after mild or moderate traumatic brain injury. *Clin Rehabil.* 2018;32(5):619-629. doi:10.1177/0269215517736671
 141. Ouellet M-C, Morin CM. Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(8):1298-1302. doi:10.1016/j.apmr.2003.11.036
 142. Ouellet M-C, Morin CM. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single-case experimental design. *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88(12):1581-1592. doi:10.1016/j.apmr.2007.09.006
 143. Lu W, Krellman JW, Dijkers MP. Can Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia also treat fatigue, pain, and mood symptoms in individuals with traumatic brain injury? - A multiple case report. *NeuroRehabilitation.* 2016;38(1):59-69. doi:10.3233/NRE-151296
 144. Marshall S, Bayley M, McCullagh S, et al. Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Inj.* 2015;29(6):688-700. doi:10.3109/02699052.2015.1004755
 145. Silverberg ND, Iaccarino MA, Panenka WJ, et al. Management of Concussion and Mild Traumatic Brain Injury: A Synthesis of Practice Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(2):382-393. doi:10.1016/j.apmr.2019.10.179
 146. Cifu D, Hurley R, Peterson M, et al. Clinical practice guideline: Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Res Dev.* 2009;46(6):CP1. doi:10.1682/JRRD.2009.06.0076
 147. Home // Ontario Neurotrauma Foundation. Accessed May 4, 2020. <https://braininjuryguidelines.org/concussion/>
 148. Matsui T, Iwata M, Endo Y, et al. Effect of intensive inpatient physical therapy on whole-body indefinite symptoms in patients with whiplash-associated disorders. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):251. doi:10.1186/s12891-019-2621-1

149. Sterling M, Jull G, Kenardy J. Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post-whiplash injury. *Pain*. 2006;122(1-2):102-108. doi:10.1016/j.pain.2006.01.014
150. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain*. 2005;114(1-2):141-148. doi:10.1016/j.pain.2004.12.005
151. HL Chua N, Halim W, WM Evers A, Vissers KC. Whiplash Patients with Cervicogenic Headache After Lateral Atlanto- Axial Joint Pulsed Radiofrequency Treatment. *Anesthesiol Pain Med*. 2012;1(3):162-167. doi:10.5812/kowsar.22287523.3590
152. Marshall CM, Vernon H, Leddy JJ, Baldwin BA. The role of the cervical spine in post-concussion syndrome. *Phys Sportsmed*. 2015;43(3):274-284. doi:10.1080/00913847.2015.1064301
153. Lamb S, Williams M, Williamson E, et al. Managing Injuries of the Neck Trial (MINT): a randomised controlled trial of treatments for whiplash injuries. *Health Technol Assess*. 2012;16(49). doi:10.3310/hta16490
154. van Wieringen S, Jansen T, Smits MG, Nagtegaal JE, Coenen AML. Melatonin for Chronic Whiplash Syndrome with Delayed Melatonin Onset: Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Clin Drug Investig*. 2001;21(12):813-820. doi:10.2165/00044011-200121120-00003
155. Curatolo M. Pharmacological and Interventional Management of Pain After Whiplash Injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016;46(10):845-850. doi:10.2519/jospt.2016.6906
156. Rojas-Ramirez M, Bertoli E, Smith J. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing Secondary to Head and Neck Trauma: Literature Review and Case Report. *J Oral Facial Pain Headache*. 2016;30(1):68-72. doi:10.11607/ofph.1549
157. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;04(05):487-504. doi:10.5664/jcsm.27286
158. Morelhão PK, Kim LJ, Pinto RZ, Tufik S, Andersen ML. Should Physical Therapists Assess Sleep Quality in Patients Seeking Care for Low Back Pain? *Phys Ther*. 2019;99(8):961-963. doi:10.1093/ptj/pzz058
159. Singh Jaspal, Badr M. Safwan, Diebert Wendy, et al. American Academy of Sleep Medicine (AASM) Position Paper for the Use of Telemedicine for the Diagnosis and Treatment of Sleep Disorders. *J Clin Sleep Med*. 11(10):1187-1198. doi:10.5664/jcsm.5098
160. Ownsworth T, Arnautovska U, Beadle E, Shum DHK, Moyle W. Efficacy of Telerehabilitation for Adults With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(4):E33-E46. doi:10.1097/HTR.0000000000000350
161. D.M. 14 settembre 1994, n. 741 - Profilo professionale del fisioterapista - Wikisource. Accessed April 28, 2020. https://it.wikisource.org/wiki/D.M._14_settembre_1994,_n._741_-_Profilo_professionale_del_fisioterapista
162. Sullivan KA, Blaine H, Kaye S-A, Theadom A, Haden C, Smith SS. A Systematic Review of Psychological Interventions for Sleep and Fatigue after Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(2):195-209. doi:10.1089/neu.2016.4958
163. Sullivan KA, Kaye S-A, Blaine H, et al. Psychological approaches for the management of persistent postconcussion symptoms after mild traumatic brain injury: a systematic review. *Disabil Rehabil*. Published online February 11, 2019:1-9. doi:10.1080/09638288.2018.1558292

APPENDICE:

1. Protocollo di Revisione Sistemática

PROTOCOLLO DI REVISIONE SISTEMATICA secondo

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist

INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE:

Titolo: I disturbi del sonno post-trauma cranico e colpo di frusta: proposte di intervento. Protocollo per una Revisione Sistemática (no update).

Registrazione: non registrato in PROSPERO o in altro database di protocolli.

Autori:

Lia Rodeghiero, Dott.ssa in Fisioterapia, Studentessa del Master di I livello in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici (Università degli Studi di Genova – Campus di Savona). E-mail: lia.rodeghiero94@gmail.com
Relatore e Garante della Revisione: Andrea Colombi, Dott. in Fisioterapia, *Orthopaedic Manipulative Physical Therapist*, Dott. in Science Motorie, Assistente alla didattica "Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici" (Università degli Studi di Genova - Campus di Savona). E-mail: andreacolombi@me.com

Modifiche: assenti modifiche di Protocollo preesistente.

Fonti di supporto e sponsor: assenti.

INTRODUZIONE:

Razionale:

È stato ampiamente riconosciuto che i disturbi del sonno rappresentano un grave problema di salute pubblica, con effetti avversi sia fisici che psicologici che possono persistere nel tempo e minare notevolmente la qualità della vita delle persone, le quali risultano gravemente compromesse nell'esercizio delle loro attività diurne²¹.

Sebbene la letteratura fornisca dati discordanti riguardo la loro prevalenza, queste problematiche sembrano essere rilevabili con una certa frequenza nei pazienti post lieve trauma cranico¹⁰² e/o colpo di frusta⁸⁰. Un'alterazione o disregolazione della funzione del sonno in questa popolazione sembra essere un fattore prognostico negativo per il recupero e pare concorra al mantenimento dei sintomi anche sul lungo termine, causando o esacerbando comorbidità (ad esempio ansia, depressione, affaticamento, dolore) e impedendo il ritorno ai livelli di attività pre-infortunio, con una complessiva riduzione della qualità della vita¹⁰⁶.

Nonostante vi sia evidenza sull'importanza di una certa regolarità del ciclo sonno-veglia e di un sonno efficace sia in termini quantitativi che qualitativi per permettere un adeguato processo di recupero, risultano essere assenti revisioni sistematiche e linee guida internazionali riguardo le possibili modalità di intervento sui disturbi del sonno *targetizzate* sulla popolazione di pazienti con disturbi associati a colpo di frusta. Studi primari hanno avanzato proposte di stampo farmacologico¹⁵⁴, ma la letteratura nell'ambito degli interventi fisioterapici e/o altre modalità non farmacologiche rimane limitata e di scarsa qualità.

Per quanto riguarda i disturbi del sonno all'interno della popolazione dei soggetti affetti da lievi traumi cranici (*mTBI*), risulta ancora ostico definire un *grading* di efficacia degli interventi, in primis per una scarsa uniformità di base nella classificazione diagnostica dei traumi cranici.

Inoltre, il meccanismo attraverso il quale il trauma cranico influisce sul sonno non è ancora del tutto chiaro e vi è poca chiarezza sulla validità degli strumenti diagnostici per rilevare questo tipo di problematiche (registrazioni polisonnografiche, actigrafia, auto-valutazioni della qualità del sonno, *Pittsburgh Sleep Quality Index*, *Insomnia Severity Index*, singoli item di scale come la *Rivermead Postconcussion Symptom Questionnaire* e la *Postconcussion Syndrome Checklist*, interviste strutturate, ecc.) e sulla sovrapponibilità e concordanza tra le misure di *outcome* oggettive e quelle soggettive. Sarebbero necessari, oltre alla valutazione multidimensionale del sonno, l'applicazione di criteri diagnostici *standardizzati* e misure di *outcome* comuni.

Nonostante la natura debilitante dei disturbi del sonno a seguito di un trauma cranico -che possono interferire con e prolungare il recupero rendendoli una priorità all'interno del processo riabilitativo- la ricerca sulla gestione e il trattamento di questi problemi sembra limitata. Sebbene un approccio comune sembri essere quello farmacologico, alcuni autori hanno dimostrato che i farmaci possono comportare effetti avversi che vanno ad aggravare il quadro sintomatologico dei pazienti¹⁴².

Trovare soluzioni efficaci per i disturbi del sonno è una priorità crescente e importante perché un loro trattamento efficace offre vantaggi specifici e potrebbe accelerare il recupero dal trauma cranico e dal colpo di frusta, prevenendo la persistenza dei sintomi.

Obiettivi:

Lo scopo di questa revisione è fare una ricerca sistematica della letteratura sulle varie proposte di intervento per i disturbi del sonno nella popolazione di pazienti post lieve trauma cranico e/o colpo di frusta.

Infine, la Revisione Sistematica risponderà alla seguente domanda:

“Quali sono le proposte di intervento ad oggi reperibili in letteratura per il trattamento dei disturbi del sonno nei pazienti post trauma cranico e/o colpo di frusta?”.

Il secondo scopo di questa tesi sarà creare un *booklet*/opuscolo informativo per i pazienti della popolazione target, contenente le informazioni ricavate dalla Revisione Sistematica.

METODI:

Criteri di ammissibilità: gli studi saranno selezionati in base ai criteri indicati di seguito.

Tipo di pubblicazione:

- Criteri di inclusione: studi originali pubblicati su riviste peer-reviewed.
- Criteri di esclusione: revisioni narrative, lettere, editoriali, commenti, manoscritti inediti, tesi di laurea, relazioni governative, libri e capitoli di libri, atti di convegni, abstract di riunioni e conferenze e dichiarazioni di consenso (comprese linee guida per la pratica clinica o raccomandazioni).

Disegni di studio:

- Criteri di inclusione: studi randomizzati controllati (RCT), tra cui cluster di RCT.
- Criteri di esclusione: studi clinici controllati (non randomizzati) (CCT) o cluster di CCT, studi controllati prima-dopo (CBA), studi di coorte prospettici e retrospettivi comparativi, studi caso-controllo, studi trasversali, serie di casi e case report, studi qualitativi, recensioni e meta-analisi.

Partecipanti:

- Criteri di inclusione: adulti con età superiore ai 18 anni, soggetti con trauma diretto o indiretto nella regione collo-testa da qualsiasi causa, soggetti con segni e sintomi corrispondenti a WAD da grado 1 a grado 3 sulla scala QTF (dolore al collo senza segni fisici, dolore al collo con segni muscoloscheletrici e con segni neurologici, rispettivamente), soggetti con trauma cranico di qualsiasi entità e in qualsiasi stadiazione temporale chiaramente definiti, soggetti con combinazione di colpo di frusta grado I-III e trauma cranico, soggetti che riferiscono qualsiasi disturbo del sonno.
- Criteri di esclusione: età inferiore ai 18 anni, trauma alla regione collo-testa precedente di qualsiasi entità, disturbi/lesioni alla regione collo-testa di origine non traumatica, lesioni cerebrali non traumatiche, diagnosi primaria per una condizione diversa TBI e/o WAD, disturbi del sonno preesistenti prima del trauma, precedente terapia farmacologica o di altro tipo per disturbi del sonno, disturbi psichiatrici o neurologici gravi (escluso trauma cranico), gravidanza, abuso di alcol, condizioni o patologie metaboliche specifiche, mielopatie, soggetti con segni e sintomi corrispondenti a WAD grado 4 sulla scala QTF (fratture o dislocazioni della colonna cervicale), campione di soggetti con trauma cranico e/o colpo di frusta miscelato con altri campioni e risultati non riportati separatamente, studi su animali.

Outcome:

- Criteri di inclusione: sintomi o disturbi del sonno post trauma cranico e/o colpo di frusta riportati dal paziente (misure di *outcome* soggettive: i disturbi sono valutati utilizzando una misura standardizzata, come un “questionario basato sui sintomi” o un criterio pertinente per la diagnosi del disturbo del sonno. Può includere una misura standardizzata o un singolo item standardizzato per valutare i sintomi correlati al sonno). Possono essere incluse misure di outcome oggettive per i disturbi del sonno derivate da actigrafia, polisonnografia o

Dim light melatonin onset (DLMO). Possono essere incluse altre misure di outcome, ma i risultati devono essere stratificati per outcome.

- Criteri di esclusione: studi su outcome di disturbo del sonno preesistente. Studi su altri outcome (ad es. qualità della vita, adattamento psicosociale, ritorno al lavoro/sport/studio) o valutazione obiettiva dei sintomi post trauma cranico e/o colpo di frusta (ad es. risultati dei test neurocognitivi). Studi con altri *outcome*: ad es. neuroimaging, rapporto costo-efficacia.

Intervento:

- Criteri di inclusione: qualsiasi modalità di intervento per il trattamento dei disturbi del sonno (es. terapia farmacologica, interventi chirurgici, attività fisica, esercizio fisico, fisioterapia, terapia manuale, riposo, ossigenoterapia, agopuntura, dieta, counselling, igiene del sonno, terapia cognitivo-comportamentale, educazione, interventi psicologici, educazione del care-giver, terapie di gruppo, ecc.)
- Criteri di esclusione: interventi multimodali non differenziati, interventi non riguardanti i sintomi correlati al sonno, intervento applicato più di 3 anni dopo il trauma, periodo in cui è stato applicato l'intervento non chiaro oppure i tempi non sono stratificati.

Periodo di pubblicazione: studi pubblicati fino ad aprile 2020 (inclusi quelli in corso di stampa).

Lingua di pubblicazione: studi pubblicati in inglese, tedesco, francese, italiano.

Setting: non ci saranno restrizioni per tipo di setting.

Fonti d'informazione:

Le strategie di ricerca della letteratura saranno sviluppate utilizzando termini e medical subject headings (MeSH) relativi alle proposte di intervento per i disturbi del sonno nella popolazione post trauma cranico e/o colpo di frusta.

Le banche dati consultate saranno:

- MEDLINE (interfaccia Pubmed, 1946-2019)
- Scopus (2004-2019)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library)
- PEDro
- PsycINFO (EBSCOhost 1887-2019)

La ricerca nei database elettronici sarà integrata dalla ricerca di protocolli di studi attraverso metaRegister (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>).

Per garantire la saturazione della letteratura, verranno analizzati gli elenchi bibliografici degli studi inclusi e le revisioni sistematiche pertinenti identificate attraverso la ricerca.

Strategia di ricerca:

P= popolazione adulta post trauma cranico e/o colpo di frusta (qualsiasi stadiazione temporale)

Whiplash	"Traumatic Brain Injur*"	"Mild Traumatic Brain Injur*"
"Whiplash Associated Disorder*"	"Acute Traumatic Brain Injur*"	MTBI
"Whiplash-Associated Disorder*"	"Sub-acute Traumatic Brain Injur*"	"Mild Brain Injur*"
"Acute Whiplash-Associated Disorder*"	"Subacute Traumatic Brain Injur*"	"Brain Contusion*"
"Sub-acute Whiplash-Associated Disorder*"	"Post-Acute Traumatic Brain Injur*"	postconcussion
"Subacute Whiplash-Associated Disorder*"	"Chronic Traumatic Brain Injur*"	postconcussive
"Chronic Whiplash-Associated Disorder*"	"Traumatic Encephalopath*"	"post-concussion"
WAD	TBI	"post- concussive"
"Whiplash Associated Symptom*"	TBIs	concussion
"Whiplash Injur*"	"Brain Injur*"	concussive
"Acute Whiplash Injur*"	"Brain Trauma*"	"Traumatic brain damage"
"Whiplash population"	"Craniocerebral Trauma*"	"Head Injur*"
"Whiplash patient*"	"Postconcussion Syndrome*"	"Closed Head Injur*"
"Whiplash-related neck pain"	"Post Concussion Syndrome*"	"Head Trauma*"
"Chronic whiplash syndrome"	"Post-Concussive Symptom*"	"Closed Head Injur*"
"Late Whiplash Syndrome"	"Post Concussive Symptom*"	"Nonpenetrating Head Injur*"
"Neck Injur*"	"Post-Concussion Symptom*"	"Closed Head Trauma*"
"Neck Trauma*"	"Post-Concussive Syndrome*"	"Blunt Head Injur*"
"Traumatic Neck Pain"	"Post Concussive Syndrome*"	"Contrecoup Injur*"
"Whiplash Injuries"[Mesh]	"Chronic Post-Concussive Syndrome*"	"Contre-coup Injur*"
	"Chronic Post Concussive Syndrome*"	Brain Injuries, Traumatic [Mesh]
	"Postconcussion Symptom*"	Brain Concussion [Mesh]

	PCS "Persistent postconcussion Symptom*" "Persistent post-concussion Symptom*" PPCS "Brain Concussion*" "Cerebral Concussion*" "Intermediate Concussion*" "Severe Concussion*" "Mild Concussion*" "Commotio Cerebri"	Post-Concussion Syndrome [Mesh] Head Injuries, Closed [Mesh] Craniocerebral Trauma [Mesh] Contrecoup Injury [Mesh] Head Injuries, Penetrating [Mesh] Brain Injuries [Mesh] Brain Injury, Chronic [Mesh] Cerebrovascular Trauma [Mesh]
--	---	--

I= qualsiasi intervento conservativo non farmacologico

Therapeutics [Mesh] Remedial Treatment* Treat* Therap* Group Therap* Therapeutic Use Therapeutic* Remed* Cure Curative Method Of Healing Healing Treatment* Intervention* Intervention Modalit* Intervention Strateg* Intervention Technique* other intervention* Program Management Conservative Treatment [Mesh] Conservative Treatment* Conservative Management* Conservative Therap* Patient Care [Mesh] Patient Care Informal Care* Physical Therapy Modalities [Mesh] Physical Therapy Modalit* Physical Therapy Technique* Group Physiotherap* Physiotherap* Neurological Physiotherapy Neurophysiotherapy Exercise Movement Techniques [Mesh] Exercise Movement Technique* Exercise Movement Technic* Pilates-Based Exercise* Pilates Based Exercise* Pilates Training Breathing Exercise* Qigong Dance Therap* Tai Ji Yoga	Exercise Therapy [Mesh] Remedial Exercise* Exercise Therap* Rehabilitation Exercise* Manual Therap* Applied Kinesiology Therapy, Soft Tissue [Mesh] Soft Tissue Therap* Massage* Trigger Point* Tender Point* Myofunctional Therapy [Mesh] Myofunctional Therap* Myofunctional Therap* Placebos [Mesh] Placebo* Sham Therap* Rehabilitation [Mesh] Rehabilitation Non-Pharmacological Intervention* Non-Pharmacological Therap* Non Pharmacological Intervention* Non Pharmacological Therap* Non- Surgical Intervention* Non Surgical Therap* Non- Surgical Therap* Psychotherapy [Mesh] Psychotherap* Psychological Therap* Psychology Cognitive Behavioral Therapy [Mesh] Behaviour Therapy [Mesh] Behaviour Therap* Cognitive Therap* Cognitive Behavioral Therap* Cognitive-Behavioral Therap* Cognition Therap* Cognitive Psychotherap* Cognitive Therap* Cognitive Behavior Therap* Sleep Hygiene [Mesh] Sleep Hygiene Good Sleep Habit*	Relaxation [Mesh] Relaxation* Relaxation Therapy [Mesh] Relaxation Therap* Relaxation Technique* Relaxation Technics Meditation [Mesh] Meditation Muscle Relaxation [Mesh] Muscle Relaxation Autogenic Training [Mesh] Autogenic Training Progressive Relaxation Progressive Muscle Relaxation Rest Mindfulness [Mesh] Mindfulness Stimulus Control Sleep Restriction Bed Time Restriction Physical Activit* Sport* Light Therapy Exercise and Mindfulness-Based Stress Reduction Counselling Counseling Education Instruction* "Bio feedback" biofeedback "neuro feedback" neurofeedback prevention remediation psychoeducation psychosocial biopsychosocial bibliotherapy "rational emotive" self-instruction self- management self-attribution "self attribution"
--	---	---

C= assente

O= qualsiasi tipo di disturbo del sonno.

Sleep Disorder* Sleep Problem* Sleep Disturbance* Sleep Dysfunction* Sleep Wake Disorders [Mesh] Sleep Wake Disorder* Subwakefulness Syndrome* Sleep-Related Neurogenic Tachypnea* Sleep Related Neurogenic Tachypnea* Long Sleeper Syndrome* Short Sleeper Syndrome*	Hypersomnia* Hypersomnolence Parasomnia* Parasomnia [Mesh] Dysfunction of Internal Sleep Mechanisms Sleep-Related Medical Disorder Sleep Apnea Post-Traumatic Sleep Disorders Intrinsic Sleep Disorder* Sleep State Misperception* Post-Traumatic Hypersomnia*	Sleep Duration Sleep Adequacy Sleep Deprivation Sleep Arousal Disorders [Mesh] Sleep Arousal Disorder* Number of Arousals Night-Time Awake* Disorders of Excessive Somnolence [Mesh] Daytime Sleepiness Daytime Somnolence Sleepiness
---	--	---

Short Sleep Phenotype* Sleep-Wake Disturbance* Sleep Wake Disturbance* Sleep-Wake Cycle Disturbance* SWCD Irregular Sleep-Wake Pattern Disorder* Irregular Sleep Wake Pattern Disorder* Sleep-Wake Transition Disorders [Mesh] Sleep-Wake Transition Disorder* Sleep Wake Transition Disorder* Sleep Initiation and Maintenance Disorder* Sleep Initiation and Maintenance Disorders [Mesh] Disorders of Initiating and Maintaining Sleep DIMS Early Awakening Nonorganic Insomnia Primary Insomnia Transient Insomnia Rebound Insomnia Secondary Insomnia Sleep Initiation Dysfunction* Sleeplessness Insomnia Disorder* Chronic Insomnia Psychophysiological Insomnia Sleep Disorders, Intrinsic [Mesh] Dyssomnia* Insomnia* Hyposomnia*	Posttraumatic Hypersomnia* Sleep Disorders, Circadian Rhythm [Mesh] Disruption of The Normal 24 Hour Sleep Wake Cycle Disturbed Nyctohemeral Rhythm* Circadian Rhythm Sleep Disorder* Sleep-Wake Schedule Disorder* Sleep Wake Schedule Disorder* Sleep-Wake Cycle Disorder* Sleep Wake Cycle Disorder* Non-24 Hour Sleep-Wake Disorder* Non 24 Hour Sleep Wake Disorder* Advanced Sleep Phase Syndrome* Delayed Sleep Phase Syndrome* Delayed Sleep-Phase Syndrome* Dyssomnias [Mesh] Extrinsic Sleep Disorder* Limit-Setting Sleep Disorder* Limit Setting Sleep Disorder* Nocturnal Eating-Drinking Syndrome* Nocturnal Eating Drinking Syndrome* Adjustment Sleep Disorder* Environmental Sleep Disorder* Circadian Rhythm Disturbance* Neurasthenic Syndromes Sleep Quality Sleep Latency Sleep Efficiency Use of Sleeping Medication* Pittsburgh Sleep Quality Index Score	Somnolence Narcolepsy"[Mesh] Narcolepsy Periodic Limb Movement Disorder* Periodic Limb Movement Restless Legs Syndrome [Mesh] Restless Legs Syndrome Restless Legs Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder REM Sleep Parasomnias [Mesh] REM Sleep Behavior Disorder [Mesh] Sleep Apnea Syndromes [Mesh] Sleep Apnea, Central [Mesh] Sleep Apnea, Obstructive [Mesh] Sleep Apnea Syndromes [Mesh] Sleep Apnea Syndrome* Apnoea Apnea Obstructive Sleep Apnea Central Sleep Apnea Complex Sleep Apnea Sleep-Disordered Breathing Snoring Drowsiness Nightmares Sleepwalking Somnambulism [Mesh] Somnambulism Nocturnal Myoclonus Syndrome"[Mesh] Nocturnal Myoclonus Syndrome Phase Shift Disorder
---	--	---

+ AND ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR ((rct OR controlled trial OR control trial OR controlled trial OR randomised trial OR randomized trial))

Record degli studi:

- Gestione dei dati: i risultati della ricerca in letteratura non verranno caricati su Distiller Systematic Review (DSR). I singoli studi verranno selezionati dall'autrice e verranno in seguito revisionati da una seconda persona (Relatore di Tesi).
- Processo di selezione: l'autrice della revisione selezionerà i titoli e gli abstract ottenuti dalla ricerca rispetto ai criteri di inclusione. Verranno ottenuti i full text di tutti gli articoli i cui titoli sembrano soddisfare i criteri di inclusione o in caso di incertezza. L'autrice selezionerà quindi i full text e deciderà se questi soddisfano i criteri di inclusione. Verranno richieste ulteriori informazioni agli autori dello studio ove necessario per la risoluzione dei dubbi sull'eventuale ammissibilità. Per ogni fase finora descritta verrà richiesta la collaborazione del Relatore di Tesi, se necessario. Non vi sarà una terza persona per giudicare i disaccordi irrisolti attraverso la discussione tra autrice e Relatore. Verranno riportati i motivi dell'esclusione dei singoli studi. Né l'autrice, né il revisore saranno in cieco rispetto ai titoli delle riviste e/o agli autori e/o alle istituzioni dello studio. Quindi lo screening degli studi inclusi verrà effettuato seguendo questi step chiave:
 - 1) Rimozione dei record duplicati
 - 2) Selezione degli studi per titolo
 - 3) Selezione degli studi per lettura di abstract
 - 4) Selezione degli studi per lettura del full text
 - 5) Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA Diagram) in cui verranno riportati gli inclusi ed i motivi di esclusione degli studi scartati.
- Processo di estrapolazione dei dati: non verrà utilizzato alcun programma online di estrazione dei dati (es. DistillerSR). I dati degli studi inclusi nella revisione verranno estratti solamente dall'autrice e non in duplicato; verrà richiesta la collaborazione del Relatore di Tesi se necessario. Non verranno condotte esercitazioni per l'extrapolazione di dati. I dati ricavati includeranno informazioni sulla popolazione target, informazioni metodologiche, dettagli dell'intervento e tutti i risultati con riferimento alle misure di *outcome* prestabilite. Verranno contattati gli autori dello studio per risolvere qualsiasi incertezza.

Item dei dati:

Verranno estratte le caratteristiche dell'intervento sperimentale e il tipo di controllo utilizzato (se presente), ovvero tipo di trattamento, modalità di applicazione, dosaggio, frequenza e durata del trattamento. Verranno estratte le caratteristiche dei pazienti (età media, sesso, durata media dei sintomi, problematica post colpo di frusta e/o trauma cranico, stadiazione temporale e gravità della problematica), la misura di *outcome* correlata alla funzione del sonno utilizzata, il disegno di studio, le dimensioni del campione, la durata del follow-up, il tipo e la fonte del sostegno finanziario e stato della pubblicazione.

Outcome e prioritizzazione:

Patient reported outcome measures che indagano il sonno e le sue caratteristiche, item inerenti al sonno di scale non specifiche per i disturbi ad esso correlati, eventualmente misure di *outcome* oggettive (es. polisonnografia) se non considerate come *outcome* clinicamente significativo.

Rischio di bias nei singoli studi:

Per facilitare la valutazione dei possibili rischi di bias per ogni singolo studio, verranno raccolte informazioni utilizzando il *Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias* (Table 8.5.a in "*The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*" <https://training.cochrane.org/handbook/PDF/v6>), che comprende: generazione delle sequenze, occultamento dell'allocazione, *blinding*, dati di *outcome* incompleti (ad esempio abbandoni e ritiri) e rendicontazione selettiva degli *outcome*.

Per ciascun dominio dello strumento, verranno descritte le procedure intraprese per ogni studio, comprese le citazioni testuali. Dalle informazioni estratte verrà espresso un giudizio sul possibile rischio di bias su ciascuno dei sei domini e verrà classificato come "ad alto rischio" o "a basso rischio".

Se nello studio saranno riportati dettagli insufficienti, il rischio di bias verrà giudicato come "poco chiaro" e verranno eventualmente contattati gli autori dello studio per ulteriori informazioni. Il giudizio verrà espresso solo da una persona (l'autrice), con eventuale consulto del Relatore. I disaccordi saranno risolti tramite discussione e non consultando una terza persona. Verranno ripotate le rappresentazioni grafiche del potenziale bias all'interno e tra i singoli studi usando RevMan 5.1 (Revisione Manager 5.1). Nella valutazione del rischio di bias sarà preso in considerazione ogni singolo item in modo indipendente, senza assegnare un punteggio complessivo.

Sintesi dei dati:

Non verrà effettuata una sintesi quantitativa dei dati (metanalisi). Verrà fornita una sintesi sistematica narrativa attraverso le informazioni presentate nel testo e nelle tabelle per riassumere e spiegare le caratteristiche e i risultati degli studi inclusi. La sintesi narrativa esplorerà la relazione e i risultati sia all'interno che tra gli studi inclusi, in linea con la guida del *Centre for Reviews and Dissemination*.

Meta-bias:

Al fine di determinare se sia presente un *reporting bias*, si verificherà se il protocollo dell'RCT è stato pubblicato prima che fosse avviato il reclutamento di pazienti per lo studio. Per gli studi pubblicati dopo il 1° luglio 2005, verrà *screenato* il *Clinical Trial Register nell'International Clinical Trials Registry Platform* dell'OMS (<http://apps.who.int/trialssearch>). Verrà valutato se gli *outcome* sono riportati selettivamente (*outcome reporting bias*).

Confidenza nelle evidenze cumulative:

La qualità delle evidenze per tutti gli *outcome* sarà valutata usando il *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group methodology*. La qualità delle *evidence* sarà valutata attraverso tutti i domini di rischio di *bias*, coerenza, immediatezza, precisione e *bias* di pubblicazione. Domini aggiuntivi possono essere considerati ove appropriato.

La qualità sarà giudicata elevata (è improbabile che ulteriori ricerche cambino la confidenza nella stima dell'effetto), moderata (è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla confidenza nella stima dell'effetto e possano modificare la stima), bassa (è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sulla confidenza nella stima dell'effetto ed è probabile che cambino la stima) o molto basso (molto incertezza sulla stima dell'effetto).

2. Strategia di ricerca nelle banche dati:

Database	Strategie di ricerca	Risultati
Medline	#1 = (((("Brain Injuries" OR "Brain Injuries, Traumatic" OR "Head Injuries, Closed" OR "Brain Concussion" OR "Post-Concussion Syndrome" OR "Neck Injuries" OR "Whiplash Injuries"[MeSH Terms])) OR (mtbi[Title/Abstract] OR TBI[Title/Abstract] OR "brain injury"[Title/Abstract] OR "brain injuries"[Title/Abstract] OR "head injury"[Title/Abstract] OR "head injuries"[Title/Abstract] OR "brain contusion"[Title/Abstract] OR "brain damage"[Title/Abstract] OR postconcussion[Title/Abstract] OR postconcussive[Title/Abstract] OR post-concussion[Title/Abstract] OR post-concussive[Title/Abstract] OR concussion[Title/Abstract] OR concussive[Title/Abstract] OR "commotio cerebri"[Title/Abstract] OR whiplash[Title/Abstract] OR WAD[Title/Abstract] OR "neck injury"[Title/Abstract] OR "neck injuries"[Title/Abstract] OR "neck trauma"[Title/Abstract] OR "traumatic neck pain"[Title/Abstract])) AND (((("Sleep Initiation and Maintenance Disorders" OR "Disorders of Excessive Somnolence" OR "Dyssomnias" OR "Parasomnias" OR "Sleep" OR "Sleep-Wake Transition Disorders" OR "Sleep Stages" OR "Somnambulism" OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome" OR "Narcolepsy" OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm" OR "Restless Legs Syndrome" OR "Sleep Apnea Syndromes"[MeSH Terms])) OR (insomnia[Title/Abstract] OR hypersomnia[Title/Abstract] OR hypersomnia[Title/Abstract] OR dyssomnias[Title/Abstract] OR parasomnia[Title/Abstract] OR sleepiness[Title/Abstract] OR somnolence[Title/Abstract] OR sleep[Title/Abstract] OR sleep-wake[Title/Abstract] OR sleep/wake[Title/Abstract] OR drowsiness[Title/Abstract] OR nightmares[Title/Abstract] OR sleepwalking[Title/Abstract] OR somnambulism[Title/Abstract] OR "periodic limb movement"[Title/Abstract] OR "nocturnal myoclonus syndrome"[Title/Abstract] OR narcolepsy[Title/Abstract] OR "phase shift disorder"[Title/Abstract] OR "restless legs"[Title/Abstract] OR circadian[Title/Abstract] OR apnoea[Title/Abstract] OR apnea[Title/Abstract])) AND (((("Physical Therapy Modalities" OR "Exercise Therapy" OR "Therapy, Soft Tissue" OR "Patient Education as Topic" OR "Sleep Hygiene" OR "Counseling" OR "Cognitive Behavioral Therapy" OR "Cognitive Therapy" OR "Behaviour Therapy" OR "Psychotherapy" OR "Education" OR "Rehabilitation" OR "Biofeedback, Psychology" OR "Neurofeedback" OR "Relaxation Therapy" OR "Psychology" OR "Psychotherapy, Rational-Emotive" OR "Mindfulness" OR "Diffuse Noxious Inhibitory Control" OR "Muscle Relaxation" OR "Autogenic Training"[MeSH Terms])) OR (management[Title/Abstract] OR counselling[Title/Abstract] OR counseling[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR "physical therap*" [Title/Abstract] OR physiotherapy[Title/Abstract] OR "therapeutic exercise*" [Title/Abstract] OR "exercise therap*" [Title/Abstract] OR exercise[Title/Abstract] OR "manual therap*" [Title/Abstract] OR "psychological therap*" [Title/Abstract] OR "psychological intervention*" [Title/Abstract] OR CBT[Title/Abstract] OR chti[Title/Abstract] OR "behaviour therap*" [Title/Abstract] OR "cognitive therap*" [Title/Abstract] OR "cognitive behavioral therap*" [Title/Abstract] OR "cognitive-behavioral therap*" [Title/Abstract] OR "cognitive behavior therap*" [Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR psychotherapy[Title/Abstract] OR education[Title/Abstract] OR instruction[Title/Abstract] OR mindfulness[Title/Abstract] OR rehabilitation[Title/Abstract] OR "bio feedback" [Title/Abstract] OR biofeedback[Title/Abstract] OR "neuro feedback" [Title/Abstract] OR neurofeedback[Title/Abstract] OR relaxation[Title/Abstract] OR remediation[Title/Abstract] OR psychology[Title/Abstract] OR psychoeducation[Title/Abstract] OR "rational emotive" [Title/Abstract] OR self-instruction[Title/Abstract] OR self-management[Title/Abstract] OR selfattribution[Title/Abstract] OR "self attribution" [Title/Abstract] OR non-surgical[Title/Abstract] OR non-pharmacological[Title/Abstract] OR "sleep hygiene" [Title/Abstract] OR "good sleep habit*" [Title/Abstract] OR mindfulness[Title/Abstract] OR "stimulus control" [Title/Abstract] OR "sleep restriction" [Title/Abstract] OR "bed time restriction" [Title/Abstract] OR "bedtime restriction" [Title/Abstract] OR "autogenic training" [Title/Abstract] OR "progressive relaxation" [Title/Abstract] OR "progressive muscle relaxation" [Title/Abstract])) #2 = (("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR (rct OR "controlled trial" OR "control trial" OR "controlled trial" OR "randomised trial" OR "randomized trial")) #1 AND #2 Filters activated: Humans	1637 74 63
Cochrane Central Register of Controlled Trials	whiplash OR WAD OR "neck injury" OR "neck injuries" OR MTBI OR TBI OR "brain injury" OR "brain injuries" OR "head injury" OR "head injuries" OR "brain contusion" OR "brain damage" OR postconcussion OR postconcussive OR post-concussion OR post-concussive OR concussion OR concussive OR "commotio cerebri" in Title Abstract Keyword AND insomnia OR hypersomnia OR hyposomnia OR dyssomnia OR parasomnia OR sleepiness OR somnolence OR sleep OR sleep-wake OR drowsiness OR nightmares OR sleepwalking OR somnambulism OR "periodic limb movement" OR "nocturnal myoclonus syndrome" OR narcolepsy OR "phase shift disorder" OR "restless legs" OR circadian OR apnoea OR apnea in Title Abstract Keyword AND management OR counselling OR counseling OR intervention OR therapy OR "physical therapy" OR physiotherapy OR exercise OR "manual therapy" OR "soft tissue therapy" CBT OR CBTi OR "cognitive behavioral therapy" OR treatment OR psychotherapy OR "psychological therapy" OR education OR instruction OR mindfulness OR rehabilitation OR "bio feedback" OR biofeedback OR "neuro feedback" OR neurofeedback OR relaxation OR remediation OR psychology OR psychoeducation OR "rational emotive" OR self-instruction OR self-management OR self-attribution OR "self attribution" OR "non-pharmacological" OR "autogenic training" OR "stimulus control" OR "sleep restriction" OR "bedtime restriction" OR "sleep hygiene" OR "good sleep habit" in Title Abstract Keyword AND rct OR "controlled trial" OR "control trial" OR "controled trial" OR "randomised trial" OR "randomized trial" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	382

3. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)

TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group

Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference

Bell KR, Hoffman JM, Temkin NR, et al. The effect of telephone counselling on reducing post-traumatic symptoms after mild traumatic brain injury: A randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1275-1281. doi:10.1136/jnnp.2007.141762.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: usual ED standard of care for MTBI consisting of a patient instruction handout and standard outpatient treatment, if prescribed.	Comparator: scheduled telephone contacts over the first 3 months after injury, along with the standard patient instruction handout, a wallet card with the study's toll-free telephone number, and the CDC booklet "Facts about Concussion and Brain Injury and Where to Get Help", in addition to usual care.
---	---

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)

☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

☐ occurrence of non-protocol interventions

☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome

☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

☒ Journal article(s) with results of the trial

☐ Trial protocol

☐ Statistical analysis plan (SAP)

☒ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)*

☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)

☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)

☐ Conference abstract(s) about the trial

Sleep trouble

Controlli (n = 166): 65 (39%)
 Trattati (n = 146): 33 (23%)
 Difference (%) (95% CI): 17 (6, 26)
 p Value: 0,002

* Telephone Follow-Up on Outcome After Mild Traumatic Brain Injury - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00483444>. Accessed April 1, 2020.

☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomisation was stratified on gender, race (non-Hispanic White vs. other) and age (<40 vs. >40 years) and blocked. The study coordinator entered identifying and stratification information into a password-protected website running an Access program that selected and returned the next assignment from a set of concealed, computer-generated lists compiled by one of the study biostatisticians (JKB).	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	The groups were well-balanced with respect to demographic and injury characteristics (table 1). The group assigned to receive the telephone intervention had more people with injury to other body systems besides the head and more with Glasgow Coma Scale score of 15 in the ED. There were some differences between the intervention and control groups, with more individuals in the intervention group having a GCS of 15 and having associated injuries. However, regression models adjusted for these differences in groups, along with age, gender and race.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Notification of group assignment was done in person or by mail if the subject had been discharged.	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>L'intervento era basato su consulenza telefonica e il controllo su consegna di materiale educativo, perciò – vista la natura di entrambi i trattamenti somministrati- il cieco degli operatori non è stato applicabile.</u>	Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	The study was initiated with a third group that consisted of persons receiving only the patient education handout, the toll-free telephone number card and the CDC booklet. This arm was discontinued 6 months after enrollment was begun when the number of cases enrolled was lower than expected. The cases were folded into the usual care group. We did alter the study protocol during the course of the study, changing from the original plan of three groups to two groups. Because identification and enrollment were less than we had originally predicted, the group receiving an educational pamphlet at the time of enrollment and baseline assessment were folded into the usual care group.	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	The cases were folded into the usual care group.	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	If a subject was deemed ineligible following randomisation when the full extent of the injuries became known, the person was notified by mail and were considered lost to follow-up. All analyses were intent to treat.	Y / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	86% of subjects randomised to receive telephone intervention were assessed for outcome. Five cases were randomised in error and were not followed for outcome.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	V. Figure 1. CONSORT figure (later found ineligible, unable to contact, incarcerated, refused outcome)	NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	L'outcome "disturbo del sonno" è solo uno dei 16 item della Head Injury Symptom Checklist	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N /PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before	ClinicalTrials.gov, #NCT00483444	Y / PY / PN / N / NI

unblinded outcome data were available for analysis?		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Item "sleep trouble" misurato a 6 mesi. There is clear evidence (through examination of trial protocol) that all eligible reported results for the outcome domain correspond to all intended outcome measurements.	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N /NI
Risk-of-bias judgement		Low / High /Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High /Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null /Away from null / Unpredictable

PROTOCOLLO DI STUDIO:

Telephone Follow-Up on Outcome After Mild Traumatic Brain Injury - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00483444>. Accessed April 1, 2020.

Study details

Reference

Bell KR, Fann JR, Brockway JA, et al. Telephone Problem Solving for Service Members with Mild Traumatic Brain Injury: A Randomized, Clinical Trial. *J Neurotrauma*. 2017;34(2):313-321. doi:10.1089/neu.2016.4444.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: telephone- delivered problem-solving treatment (PST)

Comparator: education-only (EO)

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

sleep disorders and sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

	Overall		PST group		EO group		Significance*
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
PSQI							
Baseline	352	12.5 (4.3)	175	12.5 (4.5)	177	12.6 (4.1)	
6-month	276	11.0 (4.9)	122	10.1 (5.0)	154	11.8 (4.7)	0.013
12-month	255	10.8 (5.2)	120	10.7 (5.5)	135	10.8 (4.9)	0.947

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions

- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- X Journal article(s) with results of the trial
- X Trial protocol*
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- X Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)**
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	After enrollment and baseline assessment, study participants were randomly assigned to either the PST group or the EO group, with a 1:1 ratio, using blocked	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

* Bell KR, Brockway JA, Fann JR, et al. Concussion treatment after combat trauma: Development of a telephone based, problem solving intervention for service members. *Contemp Clin Trials*. 2015;40:54-62. doi:10.1016/j.cct.2014.11.001

** CONcussion Treatment After Combat Trauma (CONTACT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387490>. Accessed April 1, 2020.

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	randomization stratified on active duty versus National Guard or Reserve status, level of psychological distress (BSI-18 GSI >60 vs. < = 60), and enrollment site.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	There were no significant differences between groups in their baseline demographics or injury characteristics (Table 2).	Y / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	After baseline assessment, all participants received a study binder, which included group assignment, a list of resources, and the contact information for the study coordinator.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>Vista la natura di entrambi i trattamenti somministrati (interventi basati su consulenza telefonica e consegna di materiale educativo), il cieco degli operatori non è stato applicabile.</u>	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Unable to contact, refused, deployed, withdrew, died.	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	/	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Our analyses followed the intent-to-treat principle.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

2.7 If <u>N/PN</u>/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	/	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Of 1274 soldiers screened, 356 were eligible and were randomized to two groups (PST, EO) of 178 each (Fig. 1). Across both groups, 304 (85.4%) completed their 6-month follow-up (PST group, 138; EO group, 166) and 299 (83.9%) completed their 12- month assessments (PST group, 142; EO group, 157). Those not followed at either the 6- or 12- month assessment were considered dropouts.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
3.2 If <u>N/PN</u>/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Additional sensitivity analyses were performed to account for these differences and are reported under Outcomes.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	/	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If <u>Y/PY</u>/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), a measure of sleep disorders and sleep quality.	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N / PN / NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Outcomes were assessed by examiners blinded to participant assignment, and participants were instructed to not reveal their treatment condition while speaking with examiners.	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y / PY / NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y / PY / NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		LOW / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before	Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01387490* https://clinicaltrials.gov. The protocol-specified analyses and sensitivity analyses all gave results similar to these, with no changes in treatment differences considered to be significant.	Y / PY / PN / N / NI

* Concussion Treatment After Combat Trauma (CONTACT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387490>. Accessed April 1, 2020.

unblinded outcome data were available for analysis?		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

PROTOCOLLO DI STUDIO:

Bell KR, Brockway JA, Fann JR, et al. Concussion treatment after combat trauma: Development of a telephone based, problem solving intervention for service members. *Contemp Clin Trials*. 2015;40:54-62. doi:10.1016/j.cct.2014.11.001

CONcussion Treatment After Combat Trauma (CONTACT) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387490>. Accessed April 1, 2020.

Study details

Reference

Matuseviciene G, Borg J, Stålnacke B-M, Ulfarsson T, de Boussard C. Early intervention for patients at risk for persisting disability after mild traumatic brain injury: A randomized, controlled study. *Brain Inj.* 2013;27(3):318-324. doi:10.3109/02699052.2012.750740.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: early intervention visit in addition to written information

Comparator: treatment as usual

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Sleep disturbances

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Gruppo ad alto rischio: fatigue e disturbi del sonno sono diminuiti dalla baseline al follow-up in entrambi i gruppi (i maggiori cambiamenti sono stati osservati in "Fatigue": M = 1,1; SD = 1,12). Tuttavia, non vi sono state differenze significative tra EIV e TAU.

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions

- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- X Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Patients fulfilling the high-risk criterion were randomized in blocks of four to either an early intervention visit (EIV) or treatment as usual (Figure 1).	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Sociodemographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table I. There were no significant differences between the groups except for a larger proportion of falls as injury mechanism in the EIV group (χ^2 1/4 6.27, p 1/4 0.012). There were more females in the intervention group.	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	In addition, written information about common symptoms and outcome after MTBI was provided as part of the written information about the study at discharge from the ED or hospital and, thus, formed part of the treatment as usual.	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	<u>Vista la natura di entrambi i trattamenti somministrati (interventi basati su visita specialistica e consegna di materiale educativo), il cieco degli operatori non è stato applicabile.</u>	Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA/ Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	At the diagnostic and intervention visit 2 weeks post- injury, four patients were identified as having been treated for anxiety or depression disorders. These were included according to intention-to-treat and also because their condition did not have a significant impact on their everyday activities before the injury.	Y / PY / PN / N / NI

2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Completion rate was 83%. Thirty-nine patients (81%) in the EIV group and 41 patients (84%) in the TAU group completed the study.	Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	"Sleep disturbances" è solo uno dei 16 item della scala Rivermead Post-Concussion Symptom Questionnaire (RPQ).	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N / PN /NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y / PY /NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y / PY /NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified	Protocollo non disponibile.	Y / PY / PN / N / NI

analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Study details

Reference

Ponsford J. Impact of early intervention on outcome following mild head injury in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(3):330-332. doi:10.1136/jnnp.73.3.330.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

intervention group: five to seven days after the injury a detailed history was taken + neuropsychological assessment + information booklet.

Comparator:

Non-intervention control group participants received standard emergency department treatment.

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Sleeping difficulty (item from The symptom checklist-90-revised, SCL-90-R)

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

The non-intervention control group were more likely to report symptoms on the post-concussion syndrome checklist at three months than the intervention group, particularly difficulty in sleeping ($F(1) = 6.09$, $p < 0.01$) (fig 1).

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions
- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- X Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Participants were alternately assigned to one of two groups.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Apart from a significant difference in age (F(1) = 6.19, p < 0.01), there were no differences between groups in any of these variables, or in terms of history of previous head injury, neurological or psychiatric problems, or learning difficulties.	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>Vista la natura di entrambi i trattamenti somministrati (interventi basati su visita specialistica e consegna di materiale educativo), il cieco degli operatori non è stato applicabile.</u>	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y / PY /NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y / PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y / PY /NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y / PY / PN / N / NI

2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Of those in the intervention group seen at one week postinjury, 84 participants (62%) returned for the three month follow up assessment. Five subjects in the intervention group and three in the non-intervention control group were removed from the analysis as they were outliers.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Sleeping difficulty è un item della scala <i>The symptom checklist-90-revised</i> (SCL-90-R)	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N / PN / NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y / PY / NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y / PY / NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before		Y / PY / PN / N / NI

unblinded outcome data were available for analysis?		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Study details

Reference

Vuletic S, Bell KR, Jain S, et al. Telephone Problem-Solving Treatment Improves Sleep Quality in Service Members With Combat-Related Mild Traumatic Brain Injury: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2016;31(2):147-157. doi:10.1097/HTR.0000000000000221.

Study design

- ☒ Individually-randomized parallel-group trial
- ☐ Cluster-randomized parallel-group trial
- ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: telephone-based problem-solving treatment (PST)

Comparator: Education-only (EO)

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Sleep quality was manifestly poor in both groups at baseline (Pittsburgh Sleep Quality Index = 12.5 ± 4). Overall sleep quality was significantly different between the PST and EO groups at 6 months ($P = .003$) but not at 12 months. Longitudinally, PST significantly improved sleep quality at 6 months ($P = .001$) but not over the follow-up (v. Table 2 and 3 + Figure 1).

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- ☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- ☐ occurrence of non-protocol interventions

- ☐ failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- ☐ non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- X Journal article(s) with results of the trial
- X Trial protocol*
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Participants were randomly assigned to education-only (EO) or PST group by the research coordinator using a centralized, Web-based INTRuST online data management system, with stratification based on active duty/National	<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI

* Bell KR, Brockway JA, Fann JR, et al. Concussion treatment after combat trauma: Development of a telephone based, problem solving intervention for service members. *Contemp Clin Trials*. 2015;40:54-62. doi:10.1016/j.cct.2014.11.001

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Guard/Reserve status, presence or absence of significant psychological distress (Brief Symptom Inventory Global Severity Index, BSI GSI >60) and enrollment site, in a 1:1 ratio, using blocked stratified randomization.	Y / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	All demographic information and baseline assessments are obtained prior to assignment of treatment status to eliminate bias in treatment allocation. The use of a stratified randomly permuted block allocation procedure will also prevent imbalance in the groups on variables that are known to influence treatment effects.	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<u>Vista la natura di entrambi i trattamenti somministrati (interventi basati su consulenza telefonica e consegna di materiale educativo), il cieco degli operatori non è stato applicabile.</u>	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/	NA / Y / PY / PN / N / NI

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	The analyses were performed on an intent-to-treat basis, regardless of treatment received.	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	/	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Percentage of the individuals or clusters recruited into the study that dropped out before the study was complete: 22% at 6 months; additional 13% at 12 months.	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Assessment of the study dropouts indicated no significant differences in symptom severity compared with the study completers.	NA / <u>Y</u> / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	/	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If <u>Y/PY</u>/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns

Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
--	--	--

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) —a measure of sleep disorders and sleep quality.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.3 If <u>N</u> / <u>PN</u> / <u>NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Outcomes were evaluated by examiners blinded to participants' assignment, and participants were instructed not to reveal their treatment group to the examiners.	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4 If Y / PY / <u>NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	/	NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If Y / PY / <u>NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Vedi *	Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

PROTOCOLLO DI STUDIO:

* Bell KR, Brockway JA, Fann JR, et al. Concussion treatment after combat trauma: Development of a telephone based, problem solving intervention for service members. *Contemp Clin Trials*. 2015;40:54-62. doi:10.1016/j.cct.2014.11.001

4. “I disturbi del sonno: guida pratica per la buonanotte”: opuscolo informativo per pazienti

I DISTURBI DEL SONNO: GUIDA PRATICA PER LA BUONANOTTE



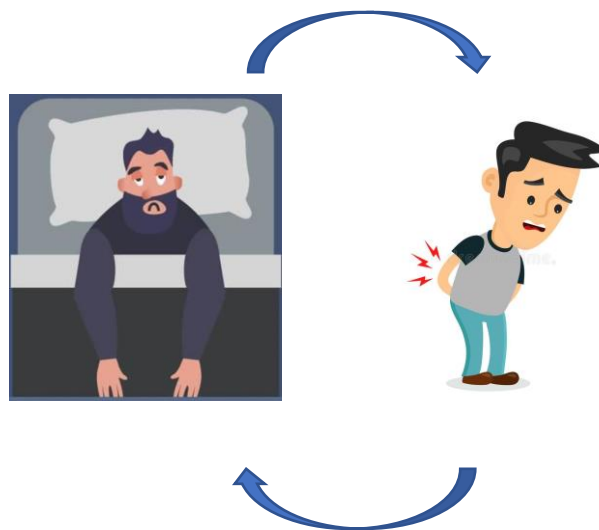
Indice:

10 valide ragioni per prenderti cura del tuo sonno	1
Quante sono le ore di sonno di cui abbiamo bisogno?.....	5
Non riesco a dormire bene: cosa possa fare?	6
Soffro di insonnia: quali sono le terapie più efficaci per questo disturbo?	6
Cosa posso fare in autonomia per migliorare il mio sonno?	7
Alcuni semplici e pratici esercizi da fare a letto quando il sonno non arriva.....	11
Bibliografia	13

Noi esseri umani trascorriamo il 36% della nostra vita dormendo. Ciò significa che una persona che vive 90 anni, ne passa ben 32 dormendo! Basterebbe questo dato a farci capire che un sonno adeguato, esattamente alla pari di una dieta sana ed equilibrata e di un'attività fisica regolare, è indispensabile per garantirci una buona salute psicofisica. Eppure, troppo spesso non ce ne curiamo, anzi lo consideriamo quasi un'inutile perdita di tempo. Quante volte ci siamo sentiti ripetere *“Chi dorme non piglia pesci”*? Ma la scienza ci dice che è ora di rivedere questo vecchio detto. Analizziamo il perché!

10 valide ragioni per prenderti cura del tuo sonno

1. **Sonno e dolore cronico sono strettamente collegati**: fisiologicamente sono proprio controllati da meccanismi neurali simili! È facile immaginare che un aumento del dolore comporti una peggiore qualità del sonno. Ma al tempo stesso la riduzione del sonno profondo ci rende più sensibili al dolore, perché altera il rilascio da parte del cervello di alcune sostanze chimiche che spengono il segnale del dolore. Quindi si crea un circolo vizioso: il sonno disturbato abbassa la soglia del dolore, di conseguenza il giorno seguente aumenta l'intensità di quel dolore che non ci farà dormire bene la notte. Regularizzare il tuo sonno può aiutarti a gestire meglio il dolore muscoloscheletrico, così come la riduzione dell'intensità del tuo sintomo doloroso ti farà dormire meglio¹.



Attenzione ai sintomi notturni!

Se durante la notte avverti:

- un dolore severo che è “il peggiore della giornata”, la sua intensità è tale da farti svegliare o non farti dormire e non varia se cambi la tua posizione nel letto
- cambiamenti della temperatura
- sudorazione profusa

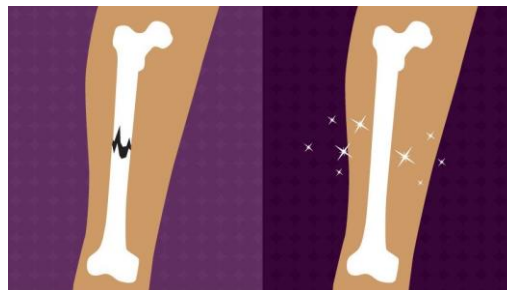
Non aspettare: rivolgiti al tuo Fisioterapista o al tuo Medico!

2. **Uno dei ruoli vitali del sonno è di aiutarci a consolidare i ricordi:** durante la giornata, il nostro cervello raccoglie un'incredibile quantità di informazioni. Nozioni, fatti ed esperienze non vengono direttamente registrati, ma devono prima essere elaborati e consolidati negli archivi della memoria a lungo termine. Al contempo il cervello elimina le connessioni inutili, in modo da creare spazio per immagazzinare solo ciò che serve. Questo processo, che è alla base dell'apprendimento, avviene mentre dormiamo. In assenza di sonno, gli archivi della memoria si chiudono e le nuove informazioni non possono essere catalogate al loro interno, andando così perse.



Attenzione: in seguito ad un infortunio, ad un ictus o in caso di patologie neurologiche come Parkinson e Sclerosi Multipla, uno sonno di adeguate quantità e qualità è di fondamentale importanza per permettere l'apprendimento di nuove abilità motorie durante il periodo di riabilitazione².

3. **Un buon sonno favorisce la riparazione dei tessuti:** il sonno profondo, così come l'esercizio fisico, stimola il rilascio dell'ormone della crescita (HGH), una sostanza naturale che contribuisce a riparare le lesioni muscolari, favorisce la cicatrizzazione dei tessuti e la crescita delle ossa. Dopo un infortunio, i tessuti danneggiati hanno bisogno di livelli sufficienti di HGH per ripararsi e guarire. Se una persona non dorme a sufficienza, non raggiunge i livelli necessari di HGH per riparare adeguatamente i tessuti danneggiati, prolungando così il tempo di guarigione³.

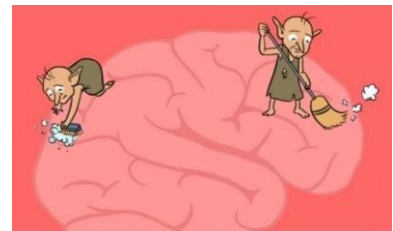


4. Sebbene **l'influenza della privazione del sonno sulle prestazioni atletiche** non sia ancora del tutto chiara, alcuni studi condotti su giovani atleti hanno dimostrato come il sonno insufficiente sia associato a tempi di reazione ritardati, aumento dello sforzo percepito, affaticamento, disturbi dell'umore, ridotta resistenza e precoce esaurimento.



Uno studio ha evidenziato che gli atleti adolescenti che dormono meno di 8 ore hanno 1,7 volte più probabilità di subire un infortunio rispetto a quelli che dormono 8 ore o più. Questo non deve stupire, se ricordiamo come i tempi di reazione e le capacità cognitive in questi atleti siano spesso ridotti! È interessante inoltre notare che gli atleti privati del sonno possono essere in grado di eseguire i gesti tecnici richiesti, ma la loro tolleranza cognitiva e psicologica relativa alle attività si riduce, aumentando così lo sforzo percepito. D'altra parte, la situazione non è irreversibile: aumentando le ore di sonno fino ad un minimo di otto, l'accuratezza del servizio e il tempo di reazione migliorano significativamente nei giocatori di tennis, mentre nei giocatori di basket migliorano la precisione del tiro, la velocità, il tempo di reazione e il benessere mentale.⁸

5. **La mancanza di sonno porta ad un eccessivo accumulo nel cervello di una proteina** tossica, chiamata Beta-amiloide, che è associata allo sviluppo della malattia di Alzheimer: il sonno profondo agisce come un netturbino e durante la notte ripulisce il nostro cervello da questa proteina, evitando che si accumuli e formi delle pericolose placche che aumentano il rischio di demenza in età avanzata⁴.



6. **Non dormire a sufficienza può indebolire il nostro sistema immunitario**, rendendoci più suscettibili allo sviluppo di patologie maligne e all'attacco di batteri e virus. Un gruppo di ricercatori ha monitorato lo sviluppo di un comune raffreddore dopo aver somministrato ad alcune persone delle gocce nasali con il virus. È stato rilevato che coloro che dormivano meno di 7 ore avevano il triplo delle possibilità di sviluppare il raffreddore rispetto a coloro che dormivano 8 ore o più⁵. Un altro studio ha dimostrato che dopo anche solo una notte



di 4-5 ore di sonno, c'è una riduzione del 70% dei Linfociti NK, ovvero le cellule immunitarie che riconoscono e distruggono le cellule tumorali o infette da virus. Dormire troppo poco ti espone quindi ad un maggior rischio di sviluppo di tumori al tratto gastrointestinale, alla prostata e al seno. La relazione tra la mancanza di sonno cronica e il cancro è così forte che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente deciso di classificare ogni forma di lavoro a turni notturni come probabilmente cancerogena.

7. **Un sonno insufficiente ha un impatto negativo sul tuo sistema cardiovascolare**: durante le fasi di sonno profondo, il nostro corpo rilascia un efficientissimo "farmaco" per la pressione arteriosa che fa in modo che questa si abbassi, insieme alla frequenza cardiaca. Se non dormi abbastanza, impedisce l'avvio di questo meccanismo regolatore e la tua pressione si alza⁶. Si stima che dormire meno di 6 ore per notte aumenti del 200% il rischio di infarto e di ictus nel corso della vita.



8. Vi è una stretta relazione tra mancanza di sonno ed elevato indice di massa corporea e obesità. Ciò è dovuto a due fattori. In primis, la privazione del sonno altera le fluttuazioni giornaliere degli ormoni che aiutano a regolare la fame, ovvero alza i livelli di grelina, l'ormone che stimola l'appetito, e abbassa i livelli di leptina, l'ormone che lo inibisce⁷. Inoltre, la carenza di sonno dà il via ad un processo nel corpo che aumenta il livello ematico di un lipide noto come endocannabinoide. Questo agisce sul cervello in modo simile alla marijuana, rendendo più piacevole l'atto di mangiare, soprattutto di sera. Ma aumenta la fame di specifici tipi di alimenti, come biscotti, caramelle e patatine. In effetti, le persone che durante la notte non dormono abbastanza consumano il doppio dei grassi e oltre 300 calorie in più il giorno successivo, rispetto a quelle che dormono 8 ore.



9. Il sonno è fondamentale per garantire l'efficienza delle nostre funzioni cognitive, fra tutte la concentrazione, il *problem solving*, la memoria procedurale, il ragionamento logico, la capacità di giudizio e di prendere decisioni. Una vasta gamma di studi, nonché prove aneddotiche, supportano l'idea secondo cui la privazione del sonno compromette sostanzialmente queste funzioni e in un ambiente di lavoro ad alto stress e ad alto rischio, questi effetti possono essere pericolosi e talvolta catastrofici. A tal proposito, uno studio ha dimostrato che i medici tirocinanti con un turno di lavoro di 24 ore commettono il 36% in più di gravi errori medici rispetto ai tirocinanti con un orario di lavoro che consente più riposo⁹. Qualche ricercatore ha addirittura avanzato l'ipotesi che la grave privazione del sonno possa aver contribuito all'esplosione della centrale nucleare di Chernobyl, sostenendo che i turni di 13 ore degli ingegneri coinvolti possano averne compromesso la capacità di seguire una serie di procedure prestabilite¹⁰. Ma per renderci conto delle gravi conseguenze che può avere la mancanza di sonno basta pensare alla nostra quotidianità: dormire meno di 5 ore per notte aumenta di 4,5 volte la probabilità di avere un incidente stradale e stare svegli per 24 ore induce errori alla guida simili a quelli commessi da chi ha livelli di alcool nel sangue uguali o superiori a 1,00 g/l.



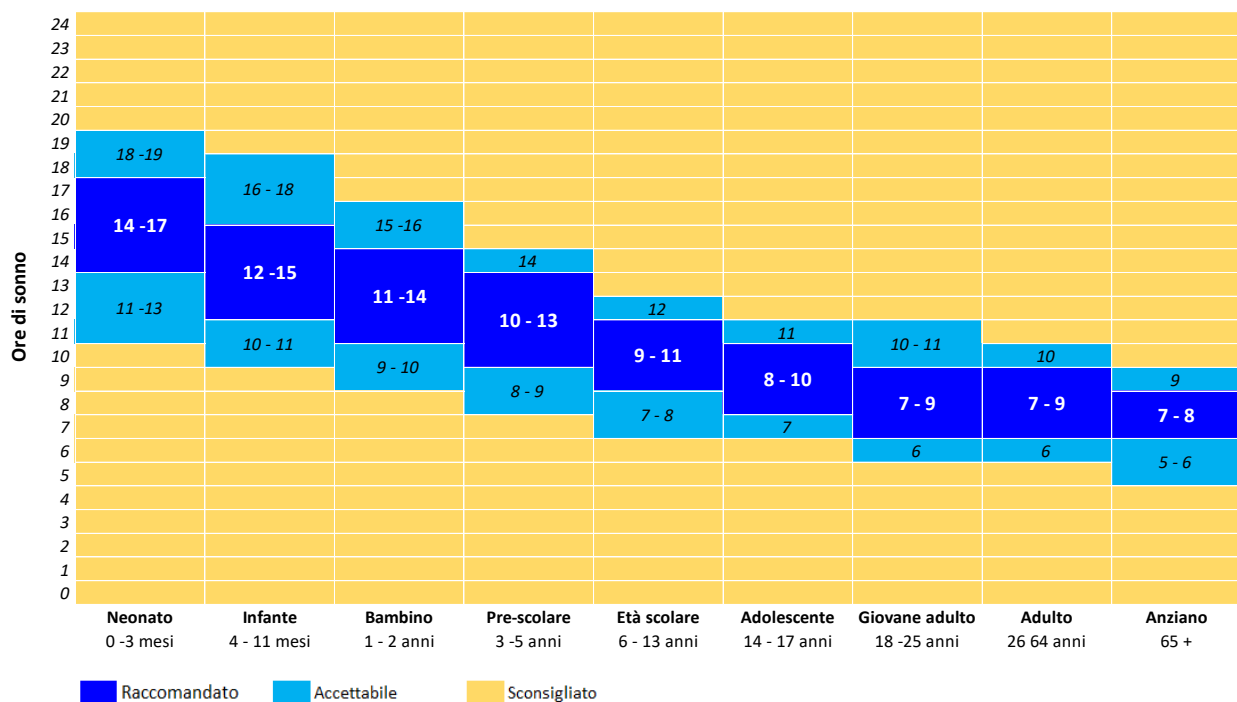
10. Ti è mai capitato di sentirti particolarmente irritabile dopo una notte insonne? Questo accade perché la quantità e la qualità del nostro sonno influenzano notevolmente il nostro umore. La labilità emotiva e il ridotto autocontrollo dopo una sola notte di sonno ridotto determinano comportamenti distruttivi ed imprevedibili e portano ad un incremento delle discussioni in ambiente di lavoro. Una ricerca ha svelato che gli insonni e coloro che soffrono di apnea ostruttiva notturna hanno il doppio delle probabilità di sviluppare ansia e depressione rispetto a coloro che non ne soffrono. Uno

studio condotto in un gruppo di donne lavoratrici dallo psicologo vincitore del Premio Nobel Daniel Kahneman ha sorprendentemente riportato che, mentre le differenze interpersonali di introiti fino a \$ 60.000 incidevano poco sulla felicità individuale, un sonno notturno scadente era uno dei principali responsabili della flessione dell'umore il giorno seguente¹¹.



Quante sono le ore di sonno di cui abbiamo bisogno?

La risposta clinica a questa domanda è "la quantità necessaria per prevenire la sonnolenza e per consentire lo svolgimento adeguato delle attività della vita quotidiana senza limitazioni". La verità è che non esiste una risposta universale a questa domanda! Ognuno di noi ha un fabbisogno di sonno molto diverso e ciò dipende da fattori individuali quali l'età, il patrimonio genetico, lo stile di vita, il grado di attività fisica e lo stato di salute generale. Tuttavia, la *National Sleep Foundation* ha formulato delle Linee Guida basate su una revisione di oltre 300 pubblicazioni scientifiche che possono aiutarci a capire quale sia la durata del sonno più appropriata per noi¹².



Ore di sonno raccomandate dalla National Sleep Foundation in base alla fascia di età.

Ricorda: è importante prestare attenzione alle proprie esigenze individuali, valutando come ci si sente in base alle diverse quantità di ore di sonno, in quanto ci potrebbe essere uno scostamento individuale dalla regola generale!

Non riesco a dormire bene: cosa possa fare?

Le cause del sonno disturbato possono essere molteplici e i diversi disturbi del sonno richiedono trattamenti specifici e individuali. Se manifesti sintomi come sonnolenza diurna, russamento forte e persistente, crampi o formicolii alle gambe, difficoltà respiratorie durante il sonno, insonnia prolungata o un altro sintomo che ti impedisce di dormire bene, consulta il tuo Medico o il tuo Fisioterapista. Se necessario, questi possono indirizzarti ad un Medico specialista del sonno per determinare la causa del disturbo e rimuoverla.

Soffro di insonnia: quali sono le terapie più efficaci per questo disturbo?



Il trattamento più efficace e duraturo per l'insonnia cronica, nonché quello raccomandato dalle linee guida internazionali, è il trattamento cognitivo-comportamentale specifico per l'insonnia (CBT-I). Si tratta di un intervento psicologico breve (8-10 sedute) che interviene sugli aspetti cognitivi, emotivi e comportamentali alla base del disturbo, correggendo così le abitudini e le credenze disfunzionali responsabili del mantenimento nel tempo dell'insonnia¹.



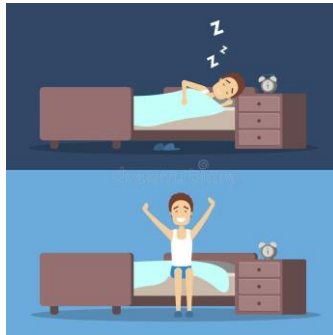
Attenzione: la CBT-I può essere somministrata solo da uno Psicologo o da un Fisioterapista specializzato!

I farmaci hanno comunque un ruolo importante nel trattamento dell'insonnia, soprattutto in fase acuta. È però di fondamentale importanza che siano prescritti da un medico esperto in medicina del sonno che ne monitori continuamente le modalità di assunzione ed il dosaggio, così da evitarne l'assuefazione e trasformare il farmaco da una cura per l'insonnia ad un fattore di ulteriore aggravamento del disturbo.

Cosa posso fare in autonomia per migliorare il mio sonno?

Ecco una serie di consigli pratici che puoi mettere in atto per migliorare la tua igiene del sonno mentre aspetti la visita medica e/o fisioterapia².

1. **Vai a dormire e svegliati alla stessa ora ogni giorno**, anche nel fine-settimana. Ciò contribuirà a regolare il tuo orologio biologico naturale. Anche l'esposizione alla luce naturale intensa al risveglio è utile per impostare tale orologio.



2. Garantisci al tuo corpo un'adeguata **esposizione alla luce naturale**. Ciò è particolarmente importante per le persone che non possono uscire di casa frequentemente. L'esposizione alla luce solare durante il giorno, così come l'oscurità durante la notte, aiuta a mantenere un sano ciclo sonno-veglia.



3. **Usa il tuo letto solo per dormire** e per l'attività sessuale: ciò contribuirà ad abituare il tuo cervello che se sei nel tuo letto, dovresti dormire. Non mangiare, lavorare o guardare la TV a letto. Fai queste attività fuori dalla tua camera.



4. [Alzati dal letto se non riesci ad addormentarti entro 20 minuti](#) e tornaci solo quando hai sonno. Se non riesci a lasciare il letto a causa di problemi di mobilità o di insufficiente sicurezza, fai qualcosa di rilassante ([vedi esercizi del capitolo successivo](#)) fino a quando non riesci ad addormentarti.



5. [Smetti di usare gli apparecchi elettronici](#) (ad es. *smartphone*, televisione, computer) almeno 30 minuti prima di coricarti, poiché la luce blu emessa può indurre il cervello a sopprimere la produzione di melatonina, ormone fondamentale per favorire l'addormentamento.



6. Elabora una tua personale e rilassante “[routine della buonanotte](#)”: ciò può includere fare un bagno caldo, leggere un libro, fare meditazione o stretching, bere una tazza di latte caldo o una buona tisana rilassante. Cerca di svolgere queste attività lontano da luci intense. Evita attività che possono causarti eccitazione o ansia prima di coricarti, come guardare la TV, discutere di un argomento stressante o fare pagamenti online.



7. Evita di fare **esercizi da moderati a intensi** almeno 2-3 ore prima di coricarti. Fare attività fisica di intensità sostenuta immediatamente prima di andare a letto stimola il corpo e il cervello, rendendo difficile l'addormentarsi. Vi sono però alcuni studi che dimostrano che fare esercizio fisico regolarmente (preferibilmente da moderato a intenso) durante la giornata può migliorare il riposo notturno. Parla con il tuo fisioterapista per stabilire un programma di esercizi appropriato alla tua condizione!



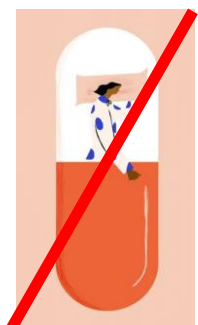
8. **Evita** cibi e bevande contenenti **caffeina** almeno 4 ore prima di coricarti (come, ad esempio, la maggior parte dei tè, il caffè, il cioccolato e alcune bevande analcoliche). Verifica la presenza di caffeina nella tua bibita o nel tuo cibo leggendo l'etichetta. La caffeina può causare difficoltà ad addormentarsi e aumentare il numero di volte in cui ti svegli durante la notte.



9. **Astieniti dal bere alcolici o fumare** almeno 3-4 ore prima di coricarti. Sebbene le persone possano pensare che bere alcolici possa aiutare a rilassarsi prima di andare a letto, in realtà può interrompere il sonno nella seconda metà della notte e può farti svegliare presto al mattino. La nicotina nelle sigarette agisce come stimolante che può renderti difficile l'addormentamento.



10. **Non assumere sonniferi** o altri farmaci non prescritti o da banco.



11. **Evita di fare un pisolino durante il giorno** in modo da essere sufficientemente stanco alla sera per addormentarti facilmente. Se senti il bisogno di riposarti durante il giorno, limita il pisolino a 30 minuti ed evita di farlo alla sera o nel tardo pomeriggio.



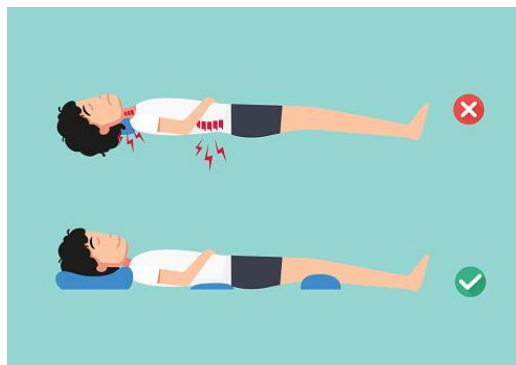
12. **Rendi l'ambiente in cui dormi confortevole e rilassante**. Evita troppa luce e rumori che possono disturbare il tuo sonno. Idealmente, non ci dovrebbero essere apparecchiature elettroniche nella camera da letto. Se ciò è inevitabile, assicurati che tutti i computer, i tablet, i telefoni cellulari ecc. siano spenti o almeno in "modalità aereo". Avere un orologio digitale con i numeri luminosi in camera da letto non è raccomandato. Se c'è, dovrebbe essere allontanato dal letto o girato dalla parte opposta. Se ti svegli durante la notte non guardare l'orologio. Utilizza tappi per le orecchie, tende oscuranti o una maschera per gli occhi, se necessario. Inoltre, mantieni la temperatura della stanza tra i 15°C e i 19° C: l'ambiente deve essere sufficientemente fresco, se hai freddo usa piuttosto una coperta in più. Infine, utilizza un cuscino e un materasso confortevoli e di supporto.



13. **Evita di consumare pasti abbondanti**, cibi piccanti, grassi o fritti e bevande gassate 2-3 ore prima di andare a letto. Il tuo sistema digestivo rallenta mentre dormi, il che può stimolare le secrezioni acide che causano bruciore di stomaco. Uno spuntino leggero fino a 45 minuti prima di coricarti può essere utile se hai fame. Evita anche eccessive quantità di liquidi 2-3 ore prima di coricarti.



14. Cerca di addormentarti in una posizione comoda e adatta alla tua condizione. Non esiste una “posizione ideale” per dormire uguale per tutti! Ad esempio, un individuo con dolore lombare può trarre beneficio dal dormire supino con un cuscino sotto le ginocchia. Rivolgiti al tuo Medico o al tuo Fisioterapista per conoscere la posizione più adatta a te.



15. Tenere un “Diario del Sonno” (<https://www.sleepfoundation.org/articles/nsf-official-sleep-diary>) può aiutarti a individuare quegli ostacoli che interferiscono con la tua salute del sonno.

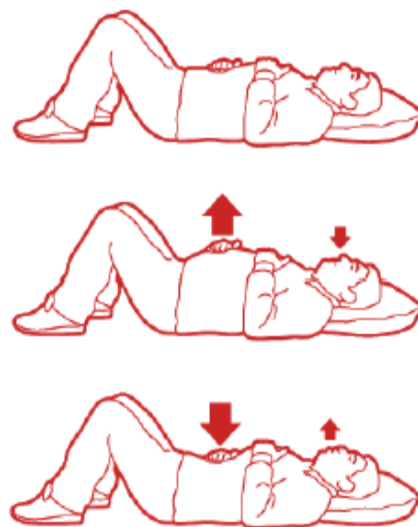
Alcuni semplici e pratici esercizi da fare a letto quando il sonno non arriva



Attenzione: esegui questi esercizi con gli occhi chiusi in una posizione comoda e non dolorosa. Rivolgiti al tuo Fisioterapista per conoscere la posizione più adatta alla tua condizione!

Se al termine degli esercizi sei ancora sveglio, ricomincia da capo e ripeti tutta la sequenza. Puoi modificare l'ordine degli esercizi in base alle tue preferenze.

1. **Esercizio di respirazione diaframmatica:** inspira lentamente e profondamente con il naso per circa 4 secondi, gonfiando la pancia come un palloncino. Espelli l'aria dalla bocca, lentamente e profondamente per circa 6 secondi, sgonfiando la pancia, dopodiché fai una pausa per alcuni secondi. Ripeti il ciclo 10 volte. Le spalle e il torace dovrebbero essere rilassati. Se all'inizio hai difficoltà, prova a fare questo esercizio a pancia in su, con una mano sul petto e l'altra mano sull'addome. Quando riempi i polmoni d'aria, la mano sul tuo addome dovrebbe alzarsi, mentre la mano sul tuo petto dovrebbe rimanere quasi ferma. Interrompi l'esercizio se avverti dolore, sensazione di stordimento o difficoltà respiratorie e parlane con il tuo Fisioterapista.



2. **Body scan**: attraverso questa pratica di rilassamento, sposta l'attenzione attraverso tutte le zone del tuo corpo, focalizzandoti su ognuna di esse. Parti dall'alluce e concentrati su questa zona: allenta la tensione e rilascia ogni singolo muscolo di questo dito. Quando lo avverti completamente rilassato, spostati progressivamente su tutte le altre dita dei piedi ripetendo il procedimento. Dopo i piedi passa alle caviglie, poi alle tibie e ai polpacci, poi alle ginocchia e continua a salire fino al bacino. Arrivato al bacino, prenditi un attimo per concentrarti sul respiro e sulle sensazioni degli arti inferiori nella loro totalità. Dopodiché passa alla parte superiore del corpo e alle braccia. Infine, concentrati sulla testa: lascia morbido il collo, rilassa la bocca e così via fino ad aver rilassato ogni singolo muscolo.
3. **Immagine guidata**: immagina uno scenario di pace, pieno di stimoli leggeri, avvolgenti e rilassanti. Magari una casa al lago, un bosco, un'isola, una prateria al tramonto. Torna con la mente ad un posto in cui ti sei sentito sereno e rilassato. Tutti i tuoi sensi devono essere ricettivi: senti la freschezza della brezza, l'odore del bosco, il suono degli alberi mossi dal vento, il calore del sole sulla pelle, il rumore delle onde e lasciati trasportare...



Bibliografia

1. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*. 2018;98(5):325-335. doi:10.1093/ptj/pzy020
2. Siengsukon CF, Al-dughmi M, Stevens S. Sleep Health Promotion: Practical Information for Physical Therapists. *Phys Ther*. 2017;97(8):826-836. doi:10.1093/ptj/pzx057
3. Van Cauter E, Copinschi G. Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2000;10 Suppl B:S57-62. doi:10.1016/s1096-6374(00)80011-8
4. Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S29-34. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035
5. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep Habits and Susceptibility to the Common Cold. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):62-67. doi:10.1001/archinternmed.2008.505
6. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2409-2419. doi:10.2174/1381612811319130009
7. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. *PLoS Med*. 2004;1(3). doi:10.1371/journal.pmed.0010062
8. Kroshus E, Wagner J, Wyrick D, et al. Wake up call for collegiate athlete sleep: narrative review and consensus recommendations from the NCAA Interassociation Task Force on Sleep and Wellness. *Br J Sports Med*. 2019;53(12):731-736. doi:10.1136/bjsports-2019-100590
9. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, et al. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1838-1848. doi:10.1056/NEJMoa041406
10. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report. *Sleep*. 1988;11(1):100-109.
11. Kahneman D, Krueger AB, Schkade DA, Schwarz N, Stone AA. A Survey Method for Characterizing Daily Life Experience: The Day Reconstruction Method. *Science*. 2004;306(5702):1776-1780. doi:10.1126/science.1103572
12. How Much Sleep Do We Really Need? National Sleep Foundation. Published September 1, 2019. Accessed May 12, 2020. <https://www.sleepfoundation.org/how-much-sleep-do-we-really-need>

Contenuti e testo a cura di Lia Rodeghiero
Immagini e grafica a cura di Eva Rodeghiero e Federico Lunardon
Con la collaborazione di Andrea Colombi e Daniele Sacchi