



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 o colpo di frusta: strumenti valutativi, processi fisiopatologici e fattori associati; Scoping Review

Candidato:

Dott. FT Daniele Sacchi

Relatore:

Dott. FT, OMPT Andrea Colombi

ABSTRACT

Background

Traumi cranici e colpi di frusta sono due tra gli infortuni più frequenti nella popolazione e i disturbi del sonno sono una delle loro più comuni e spesso disabilitanti conseguenze. Il sonno è un fenomeno molto complesso, regolato da diversi sistemi che interagiscono tra loro costantemente e si influenzano a vicenda: l'alterazione di questi meccanismi, che può verificarsi in seguito a traumi cranio-cervicali, può portare a diverse tipologie di Sleep Wake Disorder (SWD) post-traumatici.

Obiettivo

Indagare quali studi siano presenti in letteratura riguardo ai criteri e strumenti valutativi, alla fisiopatologia e ai fattori associati ai SWD insorti in seguito a Traumatic Brain Injury (TBI) o Whiplash Associated Disorder (WAD).

Materiali e metodi e risultati

Per rispondere al quesito di ricerca è stata effettuata una scoping review, seguendo il protocollo PRISMA-scr. Sono stati analizzati gli studi presenti in diverse banche dati che trattassero di valutazione, fisiopatologia o fattori associati ai SWD post trauma cranio-cervicali. Il processo di selezione ha previsto l'esclusione degli articoli non inerenti, non disponibili o non in lingua inglese. Alla fine del processo, sono stati inclusi nella revisione 27 articoli, dei cui dati è stata fatta un'analisi descrittiva.

Discussione e conclusione

La valutazione dei SWD post-traumatici è complessa e deve comprendere un'indagine globale di tutti i disturbi e le comorbidità del paziente. Esistono numerosi questionari soggettivi e test oggettivi utilizzati in letteratura, ma la maggior parte non è validata su pazienti con TBI o WAD e spesso presentano numerose discordanze tra essi. Diversi studi hanno indagato le possibili cause dei SWD, come lesioni cerebrali, disfunzioni neuroendocrine o alterazioni dell'architettura del sonno, ma i SWD si sono rivelati sempre ad origine multifattoriale, e come tali di difficile inquadramento fisiopatologico. Infine, la letteratura indaga numerosi fattori associati ai disturbi del sonno, fisici, psicologici, cognitivi e sociali, che con essi hanno un rapporto di influenza reciproca, e che per tale motivo devono essere presi in considerazione. Questa revisione ha permesso di mettere in luce quali aspetti sono stati indagati in letteratura e su quali invece sono presenti studi insufficienti, potendo così essere utilizzata come possibile indicazione per lavori futuri.

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. PRESUPPOSTI TEORICI.....	3
2.1. Traumatic Brain Injury	3
2.2. Whiplash Associated Disorder	4
2.3. Sonno.....	4
2.3.1. Architettura del sonno.....	4
2.3.2. Meccanismi regolatori del sonno	7
2.3.3. Sleep Wake Disorders	9
2.3.4. Disturbi del sonno associati a traumi cranio-cervicali	10
3. MATERIALI E METODI.....	12
3.1. Banche dati e stringhe di ricerca	12
3.1.1. MEDLINE (PubMed).....	12
3.1.2. The Cochrane Library.....	14
3.1.3. PEDro	15
3.2. Selezione degli articoli.....	15
3.3. Analisi dei dati	15
4. RISULTATI.....	16
4.1. Selezione degli studi	16
4.2. Sintesi dei risultati	16
5. DISCUSSIONE	37
5.1. Valutazione	37
5.1.1. Schema di valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale.....	37
5.1.2. Misure soggettive per la valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale.....	39
5.1.3. Misure oggettive per la valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale.....	42

5.1.4.	Correlazione tra misure oggettive e soggettive dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale.....	44
5.2.	Incidenza.....	45
5.2.1.	Insonnia post-traumatica	46
5.2.2.	Sonnolenza, fatica e aumentata richiesta di sonno post-trauma	46
5.2.3.	Parasonnie post-traumatiche.....	46
5.2.4.	Disturbi del sonno post-traumatici legati alla respirazione.....	46
5.2.5.	Altri SWD post-traumatici.....	47
5.3.	Fisiopatologia	47
5.3.1.	Lesioni anatomiche.....	47
5.3.2.	Disfunzioni neuro-endocrine.....	48
5.3.3.	Alterazioni nell'architettura del sonno	50
5.3.4.	SWD secondari: altre cause di disturbi del sonno post-traumatici	52
5.4.	Fattori associati.....	52
5.4.1.	Problematiche fisiche e sintomatologie dolorose.....	53
5.4.2.	Fattori psicologici.....	53
5.4.3.	Disturbi cognitivi.....	54
5.4.4.	Problematiche sociali e disturbi ambientali	55
5.5.	Limitazioni e punti di forza dello studio.....	56
6.	CONCLUSIONE	58
7.	KEY POINTS	60
8.	BIBLIOGRAFIA.....	61

1. INTRODUZIONE

I traumi cranio-cervicali sono tra le problematiche più comuni e frequenti nella popolazione: nei soli Stati Uniti sono calcolati circa 2.5 milioni di accessi al pronto soccorso all'anno per *Traumatic Brain Injury (TBI)* di varie entità e gravità ^[1], mentre il tasso di incidenza di traumi da colpo di frusta (*Whiplash*) e dei disturbi ad esso associati (*Whiplash Associated Disorders – WAD*) varia a seconda dei diversi studi e paesi, ma può arrivare fino a 677 per 100.000 abitanti ^[2].

L'associazione tra questa tipologia di traumi e i disturbi del sonno è un argomento ampiamente affrontato dalla letteratura scientifica. Un aumento esponenziale di studi e articoli di ricerca primari e secondari negli ultimi anni ha portato a una quantità sempre maggiore di evidenze sull'elevata prevalenza di disturbi del sonno in chi ha subito traumi cranio-cervicali. L'argomento riveste infatti un ruolo di grande rilevanza clinica, considerando quanto le problematiche legate al sonno possano avere ripercussioni importanti e a lungo termine a livello fisico, psicologico, cognitivo, emotivo e sociale, con significativi peggioramenti della qualità della vita generale dei pazienti.

Tuttavia, esiste una grande classificazione di disturbi del sonno e numerosi e spesso discordanti metodi di valutazione, soggettivi e oggettivi, di queste problematiche. Inoltre, i meccanismi predisponenti a questi disturbi nei pazienti non sono chiari: recentemente, sono stati pubblicati un gran numero di articoli riguardanti la fisiopatologia e i meccanismi alla base di questi disturbi. Lo scopo di questa scoping review è di mappare la ricerca esistente riguardo ai processi valutativi relativi ai disturbi del sonno post-traumatici, ai processi fisiopatologici alla loro base e ai fattori ambientali, psicologici e sociali ad essi associati. In particolare, questa revisione si pone l'obiettivo di analizzare gli studi pubblicati in merito ai disturbi del sonno nella popolazione che ha subito traumi cranio-cervicali, come traumi cranici o colpi di frusta, selezionando le pubblicazioni in merito presenti nelle principali banche dati elettroniche ed effettuando una sintesi qualitativa e descrittiva del materiale trovato.

Nel dettaglio, l'obiettivo di questa ricerca è di rispondere ai quesiti: *“quali processi valutativi per i disturbi del sonno post traumatico sono presenti in letteratura? Quali studi sono stati effettuati riguardo ai meccanismi fisiopatologici dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale? Quali fattori psicologici, ambientali o sociali associati sono stati indagati?”*

Per rispondere alla domanda verrà eseguita una ricerca secondo il modello PEO, prendendo in considerazione tutti gli studi effettuati su una popolazione colpita da traumi cranio-cervicali (come traumatic brain injuries, craniocerebral traumas, whiplash injuries e whiplas associated disorders) che indagano i processi valutativi, i meccanismi fisiopatologici e i fattori associati dei diversi disturbi del sonno (come sleep wake disorders e sleep initiation and maintenance disorders).

2. PRESUPPOSTI TEORICI

2.1. Traumatic Brain Injury

In letteratura esistono molti modi diversi per indicare una lesione cerebrale traumatica: Traumatic Brain Injury, Craniocerebral Trauma/injury, Cerebral Concussion, Head Trauma/Injury, Concussion. Tuttavia, indipendentemente dalla nomenclatura, la lesione cerebrale traumatica (TBI) è una delle più comuni cause di disabilità nella popolazione di tutte le età: è la principale causa di mortalità e invalidità tra i giovani adulti nei paesi industrializzati, con un'incidenza stimata in oltre 600 per 100.000 individui ^[3]. L'elevata incidenza rappresenta una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica, in quanto spesso negli individui con una storia di TBI, il trauma si traduce in sequele fisiche, cognitive e psicologiche che interferiscono con il funzionamento generale e la qualità della vita: i pazienti spesso mostrano sintomi duraturi di disturbi affettivi, cognitivi e psicologici, iper-vigilanza, affaticamento, disregolazione autonoma, problemi fisici e disturbi del sonno, anche in quei casi di TBI senza danni anatomici evidenti ^{[4][5]}.

Esistono diverse metodiche di valutazione della gravità di un trauma cranico: la valutazione clinica più comune segue i criteri dell'*American Congress of Rehabilitation Medicine* e prevede la classificazione del TBI come "lieve", "moderato" o "grave" utilizzando la *Glascow Coma Scale (GCS)*: un punteggio GCS ≥ 13 corrisponde a un TBI lieve (*mild Traumatic Brain Injury – mTBI*), un punteggio GCS tra 9 e 12 a un TBI moderato e un GCS ≤ 8 a un TBI grave. Secondo questi criteri, viene inoltre classificato come "lieve" un TBI che causa una perdita della coscienza < 30 minuti e che presenta reperti tomografici della testa non alterati ^[6]. Un ulteriore strumento utilizzato da diversi studi è la *Ohio State University Traumatic Brain Injury Identification Method (OSU TBI-ID)*, una procedura standardizzata per ottenere un'anamnesi auto-riportata di TBI. L'OSU TBI-ID prevede ampie domande strutturate progettate per indagare la storia e la gravità del trauma cranico, tra cui: lesioni causate da un colpo alla testa o forze ad alta velocità, durata della coscienza alterata, trattamento ricevuto e sequele. Il questionario è coerente con i criteri dell'*American Congress of Rehabilitation Medicine* e con le Linee Guida per la pratica clinica e la gestione della commozione cerebrale/mTBI del Dipartimento della Difesa americano, Affari Veterani ^[7]. Deve essere tenuto presente che l'OSU TBI-ID, è una misurazione auto-riportata, soggetta quindi alle limitazioni e ai pregiudizi del caso. Un'ultima classificazione della severità

del TBI è quella secondo i criteri *Marshall* ^[8], che prevedono l'utilizzo della Tomografia Computerizzata e dividono i TBI in base alla lesione visibile (I = nessuna patologia intracranica visibile, II-IV = spostamento della linea mediana e V = lesione di massa).

2.2. Whiplash Associated Disorder

Il colpo di frusta è un rapido movimento non controllato del rachide cervicale determinato da un trauma (solitamente stradale, ma anche sportivo, cadute dall'alto...) che comporta un brusco trasferimento di energia in accelerazione-decelerazione al rachide cervicale, senza il controllo dall'apparato muscolare. Solitamente comporta un'estensione seguita da una flessione. È una condizione comune, costosa e debilitante, che tipicamente tende a cronicizzare. Nonostante ciò è una condizione ancora controversa, per via dell'assenza di una precisa diagnosi pato-anatomica e per la natura compensativa che viene adottata ^[9]. È uno dei disturbi più comuni nella popolazione: nel 2017 in Italia ci sono stati più di 14000 casi accertati di Whiplash (ISTAT, 2018), con conseguenza di elevati costi diretti e indiretti a livello socioeconomico. L'onere economico associato alla gestione del dolore al collo è infatti secondo solo alla lombalgia nei costi di indennizzo dei lavoratori annuali.

Un paziente con colpo di frusta può presentare una grande varietà di segni e sintomi associati oltre ai problemi fisici/somatici, come sintomi psicologici, cefalea, disturbi cognitivi e riduzione della memoria, disturbi visivi, chinesiofobia e disturbi del sonno^[10]. Questi disturbi tendono spesso a cronicizzare, e a rimanere presenti anche molti mesi dopo il trauma in modo così pronunciato da impedire in alcuni casi la ripresa delle attività quotidiane da parte del paziente ^[11]. La gravità di un WAD viene solitamente classificata utilizzando i criteri della *Quebec Task Force* del 1995, suddividendo i WAD in cinque livelli di gravità (gradi 0-4) in base alla presenza di segni e sintomi muscoloscheletrici e neurologici o alla presenza di frattura/dislocazione.

2.3. Sonno

2.3.1. Architettura del sonno

Il sonno e la veglia sono funzioni del sistema nervoso centrale operativamente complesse, responsabili di continue trasformazioni e adattamenti del comportamento dipendenti da variazioni dei centri nervosi di tipo elettrobiologico ^[12]. Contrariamente all'apparenza, il sonno non è un fenomeno passivo, omogeneo e statico, ma al contrario è dinamico, complesso e attivo. Esistono diversi studi sulle sue funzioni, che

includono la restaurazione del corpo e del cervello, la riorganizzazione dei circuiti cerebrali, la conservazione dell'energia attraverso il riposo forzato, la termoregolazione, il rafforzamento ed il consolidamento della memoria attraverso la rimozione di ricordi irrilevanti all'accumulo cerebrale sensoriale; funzioni che lo rendono essenziale per la salute mentale e fisica dell'individuo ^[13]. Dal punto di vista neurofisiologico il sonno è caratterizzato dalla presenza di due principali condizioni:

1. Sonno con movimenti oculari rapidi (*Rapid Eye Movements*, REM) detto anche "sonno paradosso", spesso associato a sogni vividi e ad intensa attività cerebrale; presenta desincronizzazione corticale, atonia muscolare e attività onirica.
2. Sonno a onde lente e senza movimenti oculari rapidi (*No Rapid Eye Movements*, NREM), associato ad una ridotta attività neuronale; è caratterizzato da sincronizzazione corticale, ipotonia muscolare e regolazione endocrina.

Dal punto di vista elettroencefalografico, durante la veglia una persona sana mostra due tipi fondamentali di attività: α e β . L'attività α , costituita da onde ampie e regolari a bassa frequenza (8-12 Hz), che si presentano nei momenti in cui il soggetto è a riposo, senza eccitazioni o stimoli, né è impegnato in attività mentali faticose. L'attività β è invece caratterizzata da onde irregolari di piccola ampiezza ed elevata frequenza (13-30 Hz), che si presentano quando il soggetto è attivo e all'erta. Durante la fase di addormentamento, l'EEG registra un aumento dell'attività α , che evolve presto nell'attività dello *stadio I* del sonno (*N1*), caratterizzato da una traccia a frequenza mista ma a basso voltaggio con considerevole presenza di onde θ a 4-7 Hz. Circa 10 minuti dopo si entra nello *stadio II* (*N2*) caratterizzato da sequenze brevi e intermittenti di onde σ , sinusoidali e di frequenza 12-14 Hz (chiamate "*sleep spindles*" o "*fusi del sonno*"). Dopo circa un quarto d'ora inizia lo *stadio III* con predominanza di onde δ (0,3 – 3 HZ), che in ulteriori 15 minuti finiscono per prevalere (*stadio IV*). Gli stadi III e IV costituiscono quello che viene definito *sonno ad onde lente* (SWS – *N3*), associato alla regolazione endocrina del miglioramento della memoria e all' "igiene" metabolica. Queste prime fasi del sonno (da stadio I a IV) corrispondono al sonno non-REM (NREM), detto anche *sonno sincronizzato* (S), in cui diminuiscono le funzioni del sistema nervoso autonomo e in cui si esplicano le funzioni di recupero assegnate al sonno. Terminata questa fase, inizia la fase di *sonno desincronizzato* (D) o sonno

REM. In questa fase il tracciato EEG si desincronizza, compaiono movimenti oculari rapidi e si ha una perdita del tono muscolare profondo, con brevi scosse occasionali a mani e piedi. Il sonno REM è definito anche *paradosso* (in quanto presenta un EEG simile allo stato di veglia), *profondo* e *dreaming* (per presenza di attività onirica) [12][14] (Fig. 1).

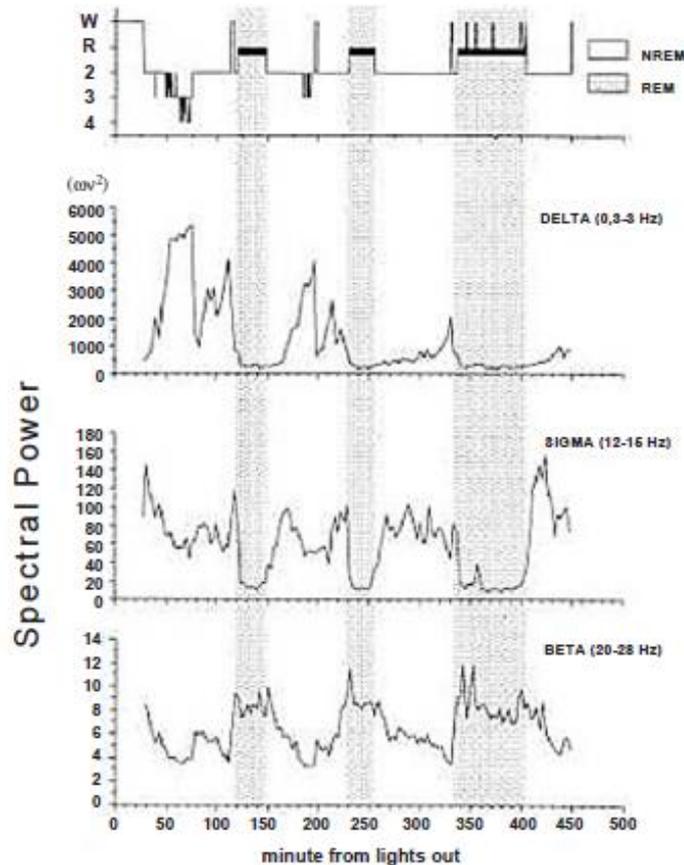


Figura 1: pattern di distribuzione dell'attività delta, sigma e beta durante il sonno. Tratto da: Uchida, 2000 [15]

La percentuale di fasi NREM e REM sul tempo di sonno totale varia con l'età: nell'adulto, circa il 75% del ciclo del sonno è NREM. In particolare, un ciclo del sonno può durare dai 70 ai 120 minuti e può contenere dai 10 ai 30 minuti di sonno D (REM). In 8 ore di sonno si hanno circa 4 o 5 periodi di sonno D (Fig. 2) [16].

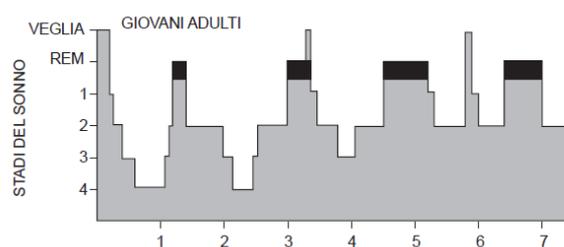


Figura 2: Ipnotogramma di un giovane adulto sano. Tratto da: Placidi e Romigi, 2004 [16]

2.3.2. Meccanismi regolatori del sonno

Il sonno è il risultato di un'interazione complessa tra aspetti circadiani, ultradiani ed omeostatici. La propensione al sonno è il risultato di un'interazione tra il bisogno di dormire, che cresce esponenzialmente in rapporto al tempo di veglia precedente (processo omeostatico - S), responsabile dell'intensità del sonno (ossia del progressivo aumento della profondità del sonno e del suo successivo declinare nel corso dei cicli successivi), ed i cosiddetti aspetti circadiani (processo circadiano - C), fenomeni ciclici che oscillano in sincronismo con il ritmico alternarsi di giorno/notte o luce/oscurità, oltre che con numerose altre funzioni biologiche (secrezione ormonale, pressione arteriosa, temperatura corporea) [17]. D'altra parte, la struttura interna del sonno dipende dagli aspetti ultradiani si manifestano con una periodicità di circa 70-120 minuti, che si esprime con l'alternarsi tra sonno REM e NREM.

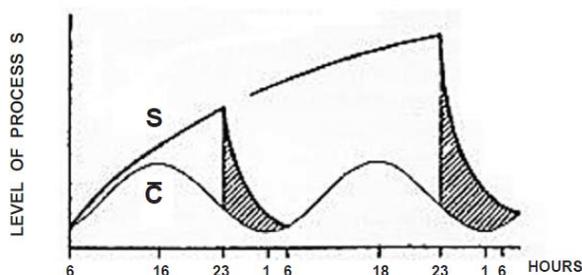


Figura 3: Modello di interazione dei processi omeostatici (S) e circadiani (C). La curva S si accresce durante le ore di veglia e declina durante il sonno. Durante la privazione di sonno, la curva S continua a salire consentendo un recupero successivo di sonno più intenso e leggermente più lungo. Tratto da: Placidi e Romigi 2004 [16]

Il ciclo sonno-veglia è modulato da differenti regioni del sistema nervoso centrale. Tra queste, il centro regolatore del sonno è il *nucleo preottico ventro-laterale (VLPO)* dell'ipotalamo. Ulteriori studi di neurobiologia hanno dimostrato l'esistenza di interazioni mediate da *istamina* e *acido γ -amino-butirrico (GABA)* tra le aree anteriori dell'ipotalamo che promuovono il sonno e le aree posteriori che promuovono la veglia, e si pensa che queste due aree si inibiscano reciprocamente. La funzionalità dell'area VLPO dipende dall'interazione tra fattori circadiani e omeostatici: i *neuroni GABAergici* dell'area VLPO sono coinvolti nell'induzione del sonno, quelli dei nuclei preottici mediani sono coinvolti nel controllo omeostatico del sonno, mentre quelli dell'ipotalamo posteriore promuovono la fase REM [18]. Secondo il modello originale di interazione reciproca, la formazione reticolare situata a livello del ponte contiene *cellule REM-on*, eccitatorie attraverso segnali colinergici, e *cellule REM-off*, inibitorie attraverso segnali noradrenergici e serotoninergici: i due sistemi (aminergico, controllato da *locus*

ceruleus e *nucleo del rafe dorsale*, e colinergico) si alternerebbero, interagendo in modo da permettere l'alternanza delle fasi del sonno REM e NREM [19].

L'orologio circadiano è controllato geneticamente e si esprime in sincronia con l'attività del *Nucleo Soprachiasmatico* (SCN), situato poco sopra il chiasma ottico, bilateralmente all'ipotalamo, il quale permette il meccanismo del "*master clock*": il suo funzionamento dipende dal ciclo luce-buio e determina il ritmo circadiano di 24h che influenza tutti gli altri ritmi dell'organismo grazie all'interazione di retina e tratto retino-ipotalamico (con i recettori N-metile-D-aspartato, NMDA). Il segnale di luce o di buio attiva segnali endogeni che influenzano direttamente il master clock e avviano i cicli di veglia (se in presenza di luce) o sonno (se in presenza di buio). Mentre l'attivazione dei neuroni del SCN è stimolata da segnali circadiani, l'omeostasi è mantenuta da fattori endogeni, come l'accumulo di *adenosina* nel prosencefalo con l'aumentare della lunghezza del periodo di veglia [20].

Un altro fattore importante nella regolazione del sonno è la presenza di *melatonina*, un ormone endogeno prodotto dalla ghiandola pineale e responsabile della regolazione dei ritmi circadiani. L'assenza di luce stimola la produzione di melatonina, determinando uno stimolo al sonno. Durante le ore diurne, invece, il SNC riceve input visivi dalla retina e attiva l'inibizione della sintesi di melatonina, promuovendo la veglia. Nelle persone sane, i livelli di melatonina iniziano a salire tra le 20:00 e le 21:30 per formare un picco tra le 1.00 e le 3.00 e quindi gradualmente scendere ai bassi livelli diurni [21]. Durante la veglia sono attivi numerosi sistemi neuronali localizzati nella *formazione reticolare*, che proiettano alla corteccia cerebrale e sono responsabili della regolazione dello stato di veglia. I neurotrasmettitori *acetilcolina*, *norepinefrina*, *istamina*, *ipocretina*, *dopamina* e *serotonina* partecipano all'attivazione corticale e/o comportamentale. Durante la fase di *sonno REM* vi è una continua inibizione di questi neurotrasmettitori (ad eccezione dell'acetilcolina che promuove l'attività corticale durante tale fase) da parte di proiezioni GABAergiche provenienti dall'area VLPO, promuovendo così il sonno. In conclusione, tutto il sistema neuroendocrino influenza ed è influenzato dal sonno e dalle sue fasi: alcuni ormoni aumentano la secrezione durante il sonno mentre altri la diminuiscono. Inoltre, sottoinsiemi dei livelli di ormoni sono associati a fasi specifiche del ciclo del sonno: ad esempio, la stretta correlazione tra la modulazione del rilascio endocrino e le fasi del sonno si ritiene renda il SWS il periodo più ristorativo del sonno [22].

2.3.3. Sleep Wake Disorders

Il disturbo del sonno (*Sleep Wake Disorder*, SWD) è definito come “un problema soggettivo riguardante l’inizio, il mantenimento o la durata del sonno oppure la scarsa qualità ed efficacia del sonno nonostante adeguate opportunità di dormire, che si manifesta con qualsiasi forma di deficit durante il giorno” [23], come ad esempio fatica o malessere, deficit di concentrazione, attenzione e memoria, alterazioni emotive, sonnolenza, perdita di motivazione o energia, alterazioni della performance (lavorativa, scolastica e sportiva), cefalee. In ottica bio-psico-sociale, questi disturbi hanno quindi un’influenza globale sulla vita del soggetto, portando ad impairments quotidiani negli aspetti cognitivi, emotivi e di performance che impattano sul paziente stesso nelle relazioni familiari, amicali e di lavoro. I disturbi del sonno, possono manifestarsi come alterazione di parametri oggettivi e misurabili (ridotta durata totale del sonno, incremento del tempo necessario per addormentarsi, aumento dell’attività durante il sonno) oppure come lamentele soggettive, riferite dal paziente stesso (ridotta qualità del sonno, scarsa efficacia del sonno, minore soddisfazione data dal riposo, presenza di alterazioni nelle attività quotidiane o maggiore distress) [24].

La prima classificazione complessiva dei disturbi del sonno, *the Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders*, fu pubblicata nel 1979. A questa seguì nel 1990 *the International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*, pubblicata grazie alla collaborazione delle principali società del sonno dell’epoca e sviluppata per scopi diagnostici, epidemiologici e di ricerca [25]. La ICSD fu revisionata e aggiornata, portando così alla stesura, nel 2005, della *ICSD-2* [26]. La ICSD-2 stila una lista delle principali 81 categorie diagnostiche di disordini del sonno, presentate con precisi criteri diagnostici. In aggiunta, presenta 13 elementi diagnostici aggiuntivi, associati a disturbi classificati altrove e disturbi psichiatrici spesso riscontrati durante diagnosi differenziale con i SWD. Nell’ultima revisione della classificazione, ultimata nel 2014, *ICSD-3* [27], sono presenti informazioni di codifica specifiche per ogni diagnosi, includendo i dati delle *International Classification of Diseases* nona e decima revisione (*ICD-9* e *ICD-10*) [28]. I disordini del sonno sono stati divisi in 7 principali categorie, presentate di seguito:

- 1) *Insomnia*: i disturbi dell’insonnia in genere includono difficoltà a iniziare e/o mantenere il sonno e comprendono periodi prolungati di veglia notturna e/o quantità insufficienti di sonno notturno. I problemi di insonnia possono essere

primari o *secondari*. Il termine *insonnia primaria* viene utilizzato sia nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-10) sia nel manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta edizione (DSM-IV) nel caso in cui l'alterazione del sonno non è causata dagli effetti fisiologici di una sostanza o di un'altra condizione medica. Il termine *insonnia secondaria* viene utilizzato quando esiste una chiara causalità con il disturbo medico o psichiatrico sottostante, come nell'insonnia secondaria a dolore ^[29].

- 2) *Disturbi del sonno legati alla respirazione*: SWD caratterizzati da problemi durante la ventilazione durante il sonno. Possono essere di diversi tipi: Apnea Centrale del Sonno (CSA); apnea primaria del sonno dell'infanzia; Apnea Ostruttiva del Sonno (OSA); sindrome ipoventilatoria/ipoissemica del sonno.
- 3) *Ipersonnia ad origine centrale*: i disordini di ipersonnia hanno come lamentela primaria la sonnolenza notturna e il sintomo primario non è causato da sonno notturno disturbato o alterazioni del ritmo circadiano.
- 4) *Disturbi del ritmo circadiano del sonno*: disturbi caratterizzati da un persistente o ricorrente disallineamento tra il pattern del sonno del paziente e il pattern desiderato o necessario.
- 5) *Parasonnie*: eventi fisici o comportamentali indesiderati che accompagnano il sonno e possono presentarsi in sue diverse fasi (parasonnie REM o N-REM).
- 6) *Disturbi del sonno legati al movimento*: caratterizzati da movimenti semplici e solitamente stereotipati che disturbano il sonno (come la *sindrome delle gambe senza riposo* o il *disturbo del movimento periodico degli arti*)
- 7) *Altri disturbi del sonno*: comprende altri disordini fisiologici del sonno, disturbi non causati da una condizione fisiologica nota e SWD dovuti a cause ambientali

A questi SWD si aggiungono i disturbi del sonno associati a condizioni classificate altrove (come ad esempio fibromialgia, epilessia, mal di testa, eccetera) ^[30].

2.3.4. Disturbi del sonno associati a traumi cranio-cervicali

I disturbi del sonno-veglia sono sempre più riconosciuti come una conseguenza grave in seguito a traumi cranio-cervicali: circa il 50% dei pazienti con TBI ^[31] e il 70% dei pazienti con Neck Pain o Whiplash ^[32] soffre di disturbi del sonno, anche se queste statistiche risultano poco significative considerando la grande varietà di Sleep-Wake

Disorders presenti in letteratura [33]. I disturbi del sonno-veglia indotti da lesioni possono persistere per anni, compromettendo spesso la qualità della vita[34]: l'interruzione del sonno contribuisce alla morbilità, come lo sviluppo di deficit neurocognitivi e comportamentali, e prolunga la fase di recupero dopo il trauma [35].

Non esiste una classificazione ufficiale dei disturbi post-traumatici della veglia del sonno. Sulla base della letteratura corrente e dell'ICSD-3, Baumann CR. nel 2016 ha proposto una classificazione per i SWD post-TBI per utilizzarla a scopi clinici [36]. Questa classificazione è riassunta nella tabella 1. Altri disturbi del sonno-veglia come la narcolessia, l'apnea notturna e i disturbi del sonno legati al movimento sono stati occasionalmente segnalati dopo TBI, ma non sono stati inclusi dall'autore nella sua classificazione a causa della mancanza di dati rigorosi.

Tabella 1: Classificazione dei principali SWD Post-TBI con il loro equivalente in ICSD-3 e una proposta di definizione. Tratto da: Baumann, 2016

Diagnosi	Equivalente in ICSD-3	Definizione
Insomnia post-traumatica	Disturbo di insomnia cronico: insomnia causata da condizioni mediche	Difficoltà a iniziare o mantenere il sonno con sintomi diurni associati come fatica, sonnolenza, disturbi cognitivi o dell'umore, problemi caratteriali o sociali, insorti dopo il TBI e non riconducibili ad altre cause
Eccessiva sonnolenza diurna post-traumatica	Insomnia causata da disordini medici	Eccessiva sonnolenza o addormentamenti durante le ore diurne, insorti dopo il TBI e non riconducibili ad altre cause
Pleiosomnia post-traumatica	(non presente in ICSD-3)	Aumentato bisogno di sonno di almeno 2 ore ogni 24 ore rispetto alla condizione pre-TBI, con o senza sonnolenza, insorto dopo il TBI e non riconducibile ad altre cause
Disturbi post-traumatici del ritmo circadiano del sonno	Disordini del ritmo circadiano del sonno non altrimenti specificati	Disordini del ritmo circadiano del sonno, insorti dopo il TBI e non riconducibili ad altre cause

3. MATERIALI E METODI

La stesura di questa revisione ha previsto una ricerca della letteratura scientifica di rilevanza per l'argomento trattato in diversi database, utilizzando combinazioni di parole chiave. Alla ricerca degli articoli è seguito un processo di screening in base al titolo, all'abstract e ai criteri di inclusione ed esclusione identificati per questa scoping review, così da individuare le informazioni rilevanti per rispondere al quesito della ricerca. Gli articoli inclusi sono stati analizzati per estrarre le informazioni rilevanti.

La conduzione della ricerca, lo screening degli articoli e la successiva analisi ed elaborazione dei dati sono stati condotti seguendo le linee guida del *PRISMA-scr Statement*, specifico per le scoping review.

3.1. Banche dati e stringhe di ricerca

Per la revisione è stata eseguita una ricerca nei seguenti database elettronici: *MEDLINE* (tramite motore di ricerca *PubMed*), *The Cochrane Library*, *PEDro*.

La revisione è stata effettuata seguendo il protocollo *PEO* per indagare la patofisiologia e i fattori psicologici, ambientali e sociali associati alla condizione clinica presa in considerazione:

<u>Population:</u>	Trauma cranico e/o colpo di frusta
<u>Exposure:</u>	Disturbi del sonno
<u>Outcome:</u>	Valutazione e diagnosi, fisiopatologia e fattori ambientali, psicologici e sociali associati

La strategia di ricerca ha incluso solo termini che descrivono la sintomatologia e gli eventi traumatici interessati e i fattori che sono in relazione con essi. Per i diversi motori di ricerca sono state formate stringhe di ricerca utilizzando MeshTerms, Subheadings e termini ritenuti importanti per lo scopo della revisione, combinati con gli operatori booleani AND e OR. Per la stringa sono stati utilizzati tutti i termini riguardanti i traumi cranio-cervicali (P) e i disturbi del sonno (E), combinandoli con Subheadings e termini riguardanti valutazione e diagnosi, fisiopatologia e fattori ambientali, psicologici e sociali associati (O).

3.1.1. MEDLINE (PubMed)

È stata eseguita una ricerca preliminare su *PubMed*, con la stringa di ricerca:

Deprivation/psychology"[Mesh])) OR ("Sleep Disorders, Circadian Rhythm/classification"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/diagnosis"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/epidemiology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/pathology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/physiology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/physiopathology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Circadian Rhythm/psychology"[Mesh])) OR ("Sleep Disorders, Intrinsic/classification"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/diagnosis"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/epidemiology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/pathology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/physiology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/physiopathology"[Mesh] OR "Sleep Disorders, Intrinsic/psychology"[Mesh])) OR ("Sleep Initiation and Maintenance Disorders/classification"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/diagnosis"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/epidemiology"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/pathology"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/physiology"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/physiopathology"[Mesh] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders/psychology"[Mesh])) OR ("Restless Legs Syndrome/classification"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/physiology"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Restless Legs Syndrome/psychology"[Mesh])) OR ("Sleep Arousal Disorders/classification"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/diagnosis"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/epidemiology"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/pathology"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/physiology"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/physiopathology"[Mesh] OR "Sleep Arousal Disorders/psychology"[Mesh])) OR ("Nocturnal Myoclonus Syndrome/classification"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/epidemiology"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/physiology"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Nocturnal Myoclonus Syndrome/psychology"[Mesh])) OR ("REM Sleep Parasomnias/classification"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/diagnosis"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/epidemiology"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/pathology"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/physiology"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/physiopathology"[Mesh] OR "REM Sleep Parasomnias/psychology"[Mesh])))

3.1.2. The Cochrane Library

Per la ricerca sul database *The Cochrane Library*, sono stati utilizzati gli stessi termini selezionati per MEDLINE. Il processo di ricerca è illustrato nella seguente tabella:

	DETTAGLI RICERCA	RISULTATI
#1	MeSH descriptor: [Craniocerebral Trauma] explode all trees	3386
#2	MeSH descriptor: [Brain Injuries] explode all trees	2183
#3	MeSH descriptor: [Whiplash Injuries] explode all trees	212
#4	MeSH descriptor: [Accidents, Traffic] explode all trees	406
#5	((((((((("craniocerebral injury" OR "head injury") OR "brain concussion") OR "cerebral concussion") OR "concussion") OR "whiplash") OR "whiplash associated disorder") OR "whiplash-associated disorder") OR "car crash accident") OR "motor vehicle accident"	2714
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5669
#7	MeSH descriptor: [Sleep Wake Disorders] explode all trees and with qualifier(s): [classification - CL, diagnosis - DI, epidemiology - EP, pathology - PA, physiopathology - PP, psychology - PX]	2626
#8	MeSH descriptor: [Dyssomnias] explode all trees and with qualifier(s): [classification - CL, diagnosis - DI, epidemiology - EP, pathology - PA, physiopathology - PP, psychology - PX]	2186
#9	MeSH descriptor: [Parasomnias] explode all trees and with qualifier(s): [classification - CL, diagnosis - DI, epidemiology - EP, pathology - PA, physiopathology - PP, psychology - PX]	123

#10	(((("sleep deprivation" OR "sleep initiation and maintenance disorders") OR "Restless leg syndrome") OR "sleep arousal disorders") OR "sleep wake disorder") OR "dyssomnias") OR "parasomnias"	4386
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	6021
#12	#6 AND #11	52

3.1.3. PEDro

È stata effettuata una ricerca su PEDro, utilizzando i termini “Sleep”, “Sleep Disorder”, “Sleep-Wake Disorder”, “TBI”, “Traumatic Brain Injury”, “Concussion”, “Whiplash” e “WAD” in diverse combinazioni.

3.2. Selezione degli articoli

Un primo processo di screening degli articoli è stato effettuato leggendo titolo e abstract, così da escludere tutti gli articoli non pertinenti alla patologia studiata (disturbi del sonno), non riguardanti la popolazione interessata dallo studio (pazienti con traumi cranio-cervicali) o che non tratta degli aspetti presi in considerazione per questa revisione (valutazione, processi fisiopatologici e fattori associati). Degli articoli selezionati e di quelli non valutabili dall’abstract è stato letto il full text, così da selezionare solo gli articoli rilevanti per l’argomento interessato dalla scoping review. Entrambe le fasi di screening sono state eseguite da un ricercatore. Se diversi articoli replicano uno studio o parti di esso, le informazioni sono state considerate come di un unico studio.

Degli articoli inclusi è stata analizzata la bibliografia, per individuare possibili altre pubblicazioni inerenti all’argomento trattato ma non incluse nella prima ricerca.

3.3. Analisi dei dati

Degli studi inclusi nella review è stata effettuata un’analisi qualitativa e descrittiva, per evidenziare gli argomenti di interesse (processi fisiopatologici alla base dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale e fattori psicologici, sociali e ambientali). Gli articoli analizzati sono stati sintetizzati in modo narrativo.

Avendo questa revisione lo scopo di mappare le pubblicazioni scientifiche presenti sull’argomento e indagare gli studi effettuati in questo ambito e non fare una valutazione critica delle pubblicazioni in merito, non sono state effettuate valutazioni riguardo al rischio di bias negli studi.

4. RISULTATI

4.1. Selezione degli studi

L'ultima ricerca nei database selezionati è stata effettuata in data 10/04/2020 e ha prodotto i seguenti risultati:

- MEDLINE (PubMed): n = 963 articoli.
- The Cochrane Library: n = 52 articoli (cui 3 revisioni Cochrane e 49 Trials)
- PEDro: n = 6 articoli

Il processo di selezione degli studi è illustrato tramite il diagramma di flusso secondo le linee guida del *PRISMA-scr Statement* (Fig. 4): dopo la rimozione dei duplicati (n = 17), sono stati sottoposti a screening 1006 articoli: è stata effettuata una prima esclusione per titolo (n = 846) e poi per abstract (n = 120). In seguito alla lettura dei full text degli articoli rimanenti, ulteriori 15 articoli sono stati esclusi dalla sezione risultati. Dall'analisi della bibliografia degli articoli selezionati sono stati selezionati ulteriori due studi includibili nei risultati della tesi.

4.2. Sintesi dei risultati

In Tabella 2 sono illustrate le principali caratteristiche degli studi inclusi (primo autore, anno di pubblicazione, design dello studio, numero e anamnesi dei pazienti e tipologia di trauma oggetto di studio)

I 27 studi inclusi nella sintesi si differenziano per tipologia di studio:

- 10 sono articoli di ricerca secondaria (revisioni sistematiche e narrative);
- 14 sono studi osservazionali analitici (caso-controllo, cross-sectional o prospettici);
- 3 sono RCT.

Nella Tabella 3 sono riportati in maniera sintetica i risultati di ciascuno studio.

3 studi indagano la relazione tra disturbi del sonno e WAD, 24 studi analizzano invece la relazione tra SWD e TBI o MHI (minor head injury) di varie entità e gravità. Di questi ultimi, uno studio fornisce tuttavia anche dati riguardo a possibili lesioni da colpo di frusta.

All'interno delle loro varie sezioni:

- 24 articoli trattano della valutazione dei SWD post-traumatici;

- 13 articoli analizzano l'incidenza e l'epidemiologia dei SWD in seguito a TBI o WAD;
- 20 articoli indagano la fisiopatologia dei SWD post-traumatici;
- 17 articoli affrontano i possibili fattori associati a SWD nei pazienti con TBI o WAD.

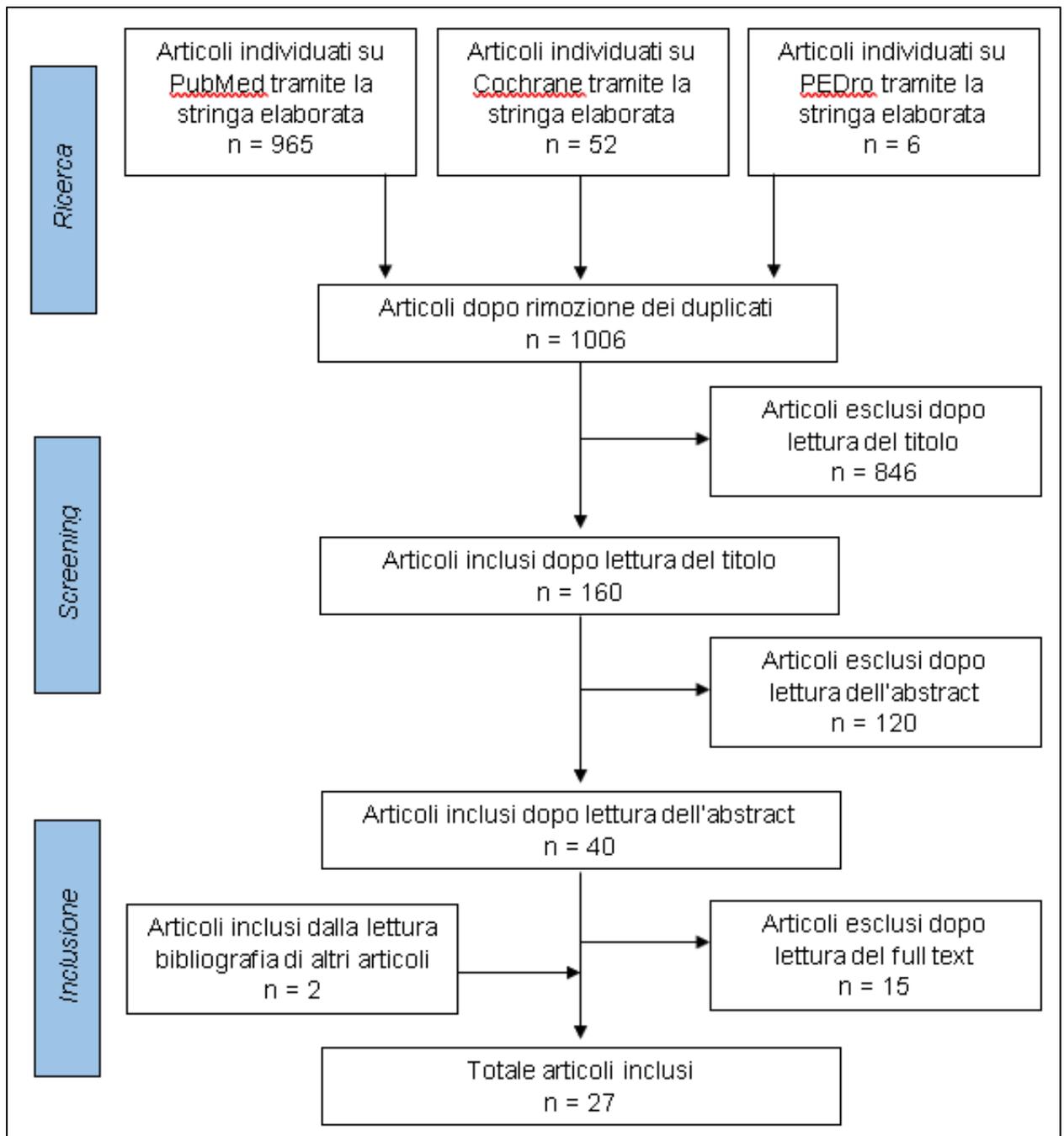


Figura 4: Flow Chart del processo di selezione degli articoli

Tabella 2: caratteristiche degli studi inclusi

PRIMO AUTORE	ANNO	TITOLO	TIPOLOGIA	N° PAZIENTI	ANAMNESI PAZIENTI	TRAUMA
Wolfe	2018	Sleep disorders in traumatic brain injury	Revisione della letteratura			TBI
Sandsmark	2017	Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury: Synthesis of human and animal studies	Revisione della letteratura			TBI: classificato usando GCS
Morse	2018	Sleep disorders and concussion	Revisione della letteratura			Sport concussion
Sampathkumar	2018	Assessment of sleep in traumatic brain injury	Revisione della letteratura			TBI
Howell	2018	The interplay between neuroendocrine and sleep alterations following traumatic brain injury	Revisione della letteratura			TBI
Walker	2018	Sleep assessment in a randomized trial of hyperbaric oxygen in U.S. service members with post concussive mild traumatic brain injury compared to normal controls	RCT	21	militari 18-65 anni senza patologie conclamate	mTBI
Mollayeva	2017	Sleep and psychiatric disorders in person with mild traumatic brain injury	Revisione della letteratura			mTBI
Baumann	2016	Sleep and traumatic brain injury	Revisione della letteratura			TBI
Matthews	2016	A qualitative study of sleep-wake disturbance among veterans with post-acute moderate to severe traumatic brain injury	Osservazionale analitico - caso controllo	19	veterani maschi tra i 18 ei 65 anni; presenza di SWD (punteggio ISI ≥ 8), assenza di abuso di alcol o sostanze o coinvolgimento nel sistema giudiziario	TBI moderato o severo da più di un anno
Zhou	2016	Neuroendocrine dysfunction and insomnia in mild traumatic brain injury	RCT	59 pazienti; 50 sani (gruppo controllo)	età ≥ 18 anni, GCS 13-15. perdita di coscienza a <30 minuti, SWD. <i>Criteri di esclusione:</i> TBI moderati-severi, malattie somatiche o disturbi psico-emotivi importanti, consumo di alcol o farmaci psicotropici, lavoro a turni, SWD pre-trauma	mTBI

PRIMO AUTORE	ANNO	TITOLO	TIPOLOGIA	N° PAZIENTI	ANAMNESI PAZIENTI	TRAUMA
Lu	2015	The relationship between self-reported sleep disturbance and polysomnography in individuals with traumatic brain injury	Osservazionale analitico - Cross-sectional	44 pz con TBI (24 lieve, 4 moderato, 16 grave)	Età 18-65 anni, TBI di almeno 1 anno con perdita di coscienza o periodo di stordimento e confusione. Lingua inglese e avere almeno un livello di istruzione di prima media. <i>Esclusione</i> per utilizzo di farmaci soporiferi, insufficienza epatica o renale attiva (porta a ipersonnia), disturbo da abuso di sostanze attive, disturbo psicotico o neurologico preesistente, ipotiroidismo, malattia cardiopolmonare instabile o scompensata	TBI
Imbach	2015	Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial	Osservazionale analitico - prospettico	60 pz TBI (42 disponibili al follow-up a 6 mesi). 60 soggetti per gruppo di controllo	Pz al primo caso di TBI. Esclusi i pazienti con precedente TBI, altre malattie neurologiche, sistemiche o psichiatriche, abuso di droghe o alcol o comorbidità atriche. Dal gruppo di controllo sono stati esclusi pz con SWD, disturbi neurologici, malattie sessualmente trasmissibili, malattie psichiatriche, genitori con bambini piccoli o lavoratori a turni.	TBI acuto
Duclos	2014	Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury	Revisione narrativa			TBI
Kaufmann	2019	Psychometric characteristics of the Insomnia Severity Index in veterans with history of traumatic brain injury	Osservazionale analitico - Cross-sectional	83	veterani; 18-50 anni. <i>Criteri di esclusione:</i> non lingua inglese, storia disturbi neurologici, psicotici o dello sviluppo, dipendenza da alcol o sostanza, ideazione suicida attiva e farmaci psicostimolanti	TBI
Yaeger	2014	Evaluation of tentorial length and angle in sleep-wake disturbances after mild traumatic brain injury	Osservazionale analitico - Caso controllo	64	<i>Criteri di inclusione:</i> età media 17,6 anni, traumi cranici chiusi, perdita di coscienza <1 minuto e amnesia post-traumatica <30 minuti. <i>Criteri di esclusione:</i> RMN anormale, deficit neurologico focale, informazioni non disponibili o poco chiare sui SWD o protocollo di RMN postconcussione non eseguito. Tempo medio dal trauma 70,7 giorni. 34 pazienti hanno mostrato SWD dopo il trauma, 30 no, con demografia simile per età e sesso.	mTBI

PRIMO AUTORE	ANNO	TITOLO	TIPOLOGIA	N° PAZIENTI	ANAMNESI PAZIENTI	TRAUMA
Valenza	2012	Alteration in sleep quality in patients with mechanical insidious neck pain and whiplash-associated neck pain	Osservazionale analitico - caso controllo	19 con neck pain meccanico insidioso; 22 con WAD; 18 sani	<p><u>Neck pain meccanico ad esordio insidioso:</u> dolore a collo o spalle, sintomi con da posture, movimento o palpazione. <i>Criteri di esclusione:</i> anamnesi di WAD, chirurgia, radicolopatia o mielopatia, fibromialgia, età non 18-65 anni, infezione, osteoporosi.</p> <p><u>WAD:</u> WAD grado II. <i>Criteri di esclusione:</i> commozione cerebrale/perdita di coscienza, lesioni alla testa, anamnesi di colpo di frusta ripetitiva, condizione psichiatrica, fibromialgia, o richiesta in corso per risarcimento.</p> <p><u>Gruppo controllo:</u> soggetti sani senza storia di dolore al collo/spalla nell'anno precedente, interventi chirurgici al collo o fratture o disturbi neurologici, comparabili in termini di età e sesso</p>	NP senza trauma/WAD
Schlesinger	2001	Sleep disturbances after whiplash injury: objective and subjective findings	Osservazionale analitico - Caso controllo/cross selectional	14 pazienti con WAD; 16 sani	Adulti coinvolti in incidente stradale, con WAD acuto senza perdita di coscienza e senza traumi aggiuntivi. In buona salute, nessuna assunzione di farmaci e né problemi di insonnia pre-lesione	WAD
Nardone	2011	Cortical excitability changes in patients with sleep-wake disturbances after traumatic brain injury	Osservazionale analitico - caso controllo	44 pazienti, 14 soggetti sani	Pz senza patologie neurologiche o. <i>Criteri di esclusione:</i> epilessia post-traumatica, insonnia e/o disturbi psichiatrici pre-TBI, PTSD o depressione (BDI > 9) e cause di SWD diverse dal TBI; possibili deficit di conduzione tra MS e nervi periferici, radicolopatia/neuropatia o ematoma epidurale o subdurale o frattura del cranio	TBI (Marshall I)
Baumann	2007	Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study	Osservazionale analitico - prospettico	65	<i>Criteri di esclusione:</i> disturbi del sonno e / o disturbi psichiatrici diagnosticati prima della TBI	26 mTBI, 15 TBI moderato, 24 TBI grave, valutato con GCS e TC
Ouellet	2006	Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study	Osservazionale analitico - Cross-selectional	14 TBI, 14 gruppo di controllo	<i>Criteri di inclusione:</i> età 18-50, salute stabile, finito il periodo di ricovero e riabilitazione. <i>Criteri di esclusione:</i> gravi comorbidità medica o psichiatrica, farmaci che producono insonnia,	TBI negli ultimi 5 anni

PRIMO AUTORE	ANNO	TITOLO	TIPOLOGIA	N° PAZIENTI	ANAMNESI PAZIENTI	TRAUMA
					SWD pre-TBI, SWD diverso da insonnia, dolore significativo	
Fichtenberg	2001	Insomnia screening in post-acute traumatic brain injury	Osservazionale analitico - prospettico	91	età compresa tra 16 e 78 anni, tempo medio dal trauma: 3,3 mesi	TBI post-acuto: 33% lieve, 21% moderato, 46% grave
S. van Wieringen	2001	Melatonin for chronic whiplash: randomised, placebo-controlled trial	RCT	81 CWS; 40 controllo placebo	Collisione automobilistica di più di sei mesi, con affaticamento e disturbi di sonno, concentrazione e memoria dopo il trauma. <i>Criteri d'esclusione:</i> età < 18 anni, uso precedente di melatonina, SWD pre-trauma, uso di inibitori delle monoaminossidasi, gravidanza, grave malattia psichiatrica o neurologica, apnea notturna, malattia del fegato o insufficienza renale e abuso di alcool. Età media di 33,4 anni	WAD cronico (CWS)
Grima	2017	Sleep complications following traumatic brain injury	Revisione della letteratura			TBI
Nazem	2016	Actigraphic and sleep diary measures in veterans with traumatic brain injury: discrepancy in selected sleep parameters	Osservazionale analitico - prospettico/cross selectional	19	veterani maschi, di età compresa tra 18 e 64 anni con insonnia almeno lieve valutata dall'ISI	TBI moderato o severo da più di un anno
Mollayeva	2013	Self-reported instruments for assessing sleep dysfunction in an adult traumatic brain injury population: a systematic review	Revisione della letteratura			TBI
Baumann	2005	Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury	osservazionale analitico - prospettico	44 pazienti, 20 gruppo controllo sano, 15 gruppo controllo con altre patologie	<i>Gruppo studio:</i> 12 donne, 32 uomini; età media 36 anni <i>Gruppo controllo sani:</i> età media 44 anni, livello medio di ipocretina-1 497 pg / mL <i>Gruppo controllo con altre patologie:</i> idrocefalo, carcinoma intracranico e malformazioni vascolari intracraniche	TBI nella fase acuta (giorni da 1 a 4) (31 gravi; 8 moderato; 5 lieve)

PRIMO AUTORE	ANNO	TITOLO	TIPOLOGIA	N° PAZIENTI	ANAMNESI PAZIENTI	TRAUMA
Pillar	2003	Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury	Osservazionale analitico - caso controllo	98 pazienti con MHI; 80 gruppo di controllo	Età dai 7 ai 15 anni, GCS 14,7 + 0,6; commozione cerebrale comunemente associata a perdita transitoria o compromissione della coscienza <30 min, GCS ≥ 13; TC, RMN, EEG, EOG normali o con anomalie transitorie	MHI (Minor Head Injury)

Tabella 3: dati raccolti dagli studi inclusi

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
Wolfe 2018	<p>Ritmo circadiano: 7 g consecutivi con disturbo, senza restless leg syndrome o spasticità. Diario del sonno poco attendibile.</p> <p>Ipersonnia: roll out di altri SWD, MLST con EEG notturna: livello patologico di sonnolenza ma fase REM normale (ipersonnia dovuta ad altre cause; es: post-traumatica - PH)</p>	<p>SWD: fino al 67% post TBI</p> <p>Insonnia: 46% post mTBI</p> <p>Narcolessia: 32% post TBI</p> <p>Restless leg syndrome: 7%</p> <p>Parasonnia: nel 32% di pazienti</p> <p>REM behavior disorders (RBD)</p> <p>Obstructive sleep apnea: dal 23 al 70% post TBI</p> <p>Central sleep apnea: 32% post TBI</p>	<p>Ritmo circadiano: lesione a ipotalamo e nucleo sovrachiasmatico, alterazione del ciclo negativo di feedback dell'espressione genica, alterazione della produzione di melatonina</p> <p>Insonnia: aumento sonno fase N1. Dovuta agli insulti psicologici post trauma. Traumi alle regioni frontale e temporale inferiore (aree fase iniziale del sonno)</p> <p>Ipersonnia: <u>PH</u> - lesione diretta dell'attivazione dei neuroni tuberomammillari istaminergici (40% dei pazienti). <u>Narcolessia</u> - mancanza di ipocretina (Oressina), prodotta da ipotalamo laterale (ridotta al 30% post TBI)</p> <p>Obstructive sleep apnea: collegato ad allele ApoE4. Lesioni della muscolatura respiratoria superiore, cambiamenti dell'anatomia craniofaciale e neuropatie craniali durante TBI</p> <p>Central sleep apnea: possibile lesione del tronco encefalico o conseguenza farmacologica</p>	<p>Insonnia: aumentato rischio di stroke. Possibile insorgenza post ricovero</p> <p>Parasonnia: RBD è fattore di rischio per fatti neurodegenerativi</p> <p>Obstructive sleep apnea: associato a declini cognitivi e demenze. BMI ed età possibili fattori di rischio</p>
Sandsmark 2017	<p>Polisonnografia e test multipli su latenze del sonno e mantenimento della vigilanza con EEG di superficie (limitata capacità di registrare cambiamenti neurobiologici profondi, spesso</p>	<p>SWD: 30-70% post TBI, 40% a 1 anno post mTBI (3v popolazione generale), 66-70% post TBI moderato-severo a 1 e 6 mesi, solo 20% con miglioramenti a 3 anni. Nei bambini <5anni con TBI</p>	<p>Parasonnia: RBD - letteratura scarsa, ma dato che è precursore delle sinucleinopatie (es: Parkinson) e TBI è fattore di rischio per sviluppo di Parkinson, potrebbe esserci link patofisiologico tra i due</p> <p>SWD: differenze nel modello e nell'attività</p>	

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	<p>responsabili di SWD. Esame delle fasi del sonno con PSG può essere molto variabile tra soggetti, difficile riconoscere disturbi.</p> <p>Eccessiva sonnolenza diurna: sottostimata dai pazienti nelle scale autoriportate</p> <p>Pleiosonnia: pazienti sottostimano disturbo nelle scale autoriportate</p>	<p>nessun SWD a 12 e 18 mesi dal trauma</p> <p>Insonnia: 30-60% post TBI (più comune dopo mTBI). TBI ripetuti aumentano il rischio (6% nella popolazione generale, 20% post TBI, 50% post TBI multipli)</p> <p>EDS: 50-57% post TBI</p> <p>Pleiosonnia: 22% post TBI a 6 mesi. Correlata positivamente a gravità del trauma e emorragia intracranica.</p> <p>Obstructive sleep apnea: 25-35% post TBI di ogni intensità</p> <p>Parasonnia: 42% post mTBI negli adolescenti, 25% post mTBI negli adulti (più comune <u>RBD</u>)</p>	<p>neuronale tra gli stati di sonno e veglia tra specifici sistemi di eccitazione situati nel tronco encefalico, nell'ipotalamo posteriore e laterale e nel cervello anteriore (che utilizzano neurotrasmettitori/neuropeptidi come istamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, glutammato e orexina/ipocretina). Nei TBI lievi non sono presenti lesioni evidenti, in quelli gravi spesso lesioni a ipotalamo, nucleo sovrachiasmatico, chiasma ottico, amigdala e tronco encefalico che potrebbero portare a SWD.</p>	
Morse 2018	<p>SWD postconcussivi: progressione della valutazione - screening tramite domande in anamnesi (<u>vedi tabella</u>). Pazienti ad alto rischio devono fare valutazione del sonno completa, con anamnesi per indagare sonno pre e postinjury, questionari e misure oggettive (PSG). Raccolta dati non è uniforme, ma basata su patologia più probabile (<u>vedi Figura</u>). Studi che indagano alterazioni a qualità e architettura del sonno postconcussivo danno risultati discordanti: PSG non è routine nei pazienti con concussione</p>	<p><i>SWD primari:</i></p> <p>OSA: 25 % dei pazienti</p> <p>CSA: 10 % dei pazienti</p> <p>Ipersonnia: 28% dei pazienti</p> <p>Disturbi del ritmo circadiano: 36% dei pazienti</p> <p>Narcolessia: 4% dei pazienti</p> <p>Insonnia: 30 % dei pazienti</p> <p>Parasonnia: 25% dei pazienti</p> <p>Restless leg syndrome: 25% dei pazienti</p> <p><i>Cause secondarie di SWD:</i></p> <p>Sindrome da stress posttraumatico: 15%</p> <p>Dolore: 25% dei pazienti</p> <p>Depressione/ansia: 20% dei pazienti</p> <p>Fatica: 20% dei pazienti</p>	<p>EDS: ridotta produzione e segnalazione di orexina (ipocretina), che può portare anche a una ridotta eccitabilità corticale (misurata tramite stimolazione magnetica transcranica); perdita di neuroni istaminergici che promuovono la veglia nei nuclei tuberomammillari</p> <p>Pleiosonnia: perdita di neuroni istaminergici che promuovono la veglia nei nuclei tuberomammillari (= EDS)</p> <p>Disturbi del ritmo circadiano: lesione dei nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo, variazione della produzione di melatonina (dubbi a riguardo, aumenta in fase acuto per ruolo neuroprotettivo)</p>	<p>SWD può causare o aggravare sintomi postconcussivi come fatica, dolore soprattutto mal di testa cronico), depressione, ansia, irritabilità e compromissione cognitiva e funzionale (fino tre volte il rischio rispetto a popolazione sana). Avviene anche fenomeno opposto: sintomi post-concussivi aggravano la funzione sonno-veglia. Si crea circolo vizioso</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
Sampathkumar 2018	<p>1) Storia: sintomi diurno e notturni, programma giornaliero, comportamento notturno, comorbidità, fattori esterni, uso di sostanze/farmaci, cambiamenti recenti, igiene del sonno.</p> <p><i>Insomnia:</i> differenziazione tra <u>da insorgenza</u> e <u>da mantenimento</u></p> <p><i>Ipersonnia:</i> EDS pre-lesione, comorbidità, presenza di OSA, farmaci. <i>Comportamenti anomali notturni:</i> diagnosi differenziale con epilessia notturna (lesione lobo frontale). 2) Esame: valutazione NC, dolore e traumi muscoloscheletrici, valutazione sistemi orofaringeo, respiratorio e muscoloscheletrico. 3) Questionari: la maggior parte non validata su pz con TBI: solo 16 studiati. Tre categorie I: misure generiche II: misure specifiche di condizione III: misure per sintomo specifico. Pz con mTBI sovrastimano SWD soggettivamente rispetto a misure oggettive. 4) Test diagnostici: Polisonnografia; Test di latenze multiple del sonno MSLT; Actigrafia; Imaging cerebrale; Test di funzionalità polmonare</p>		<p>EDS: lesione cerebrale con danni ai centri di promozione della veglia.</p> <p>OSA e CSA: lesione nervosa muscolatura respiratoria accessoria</p> <p>CSA e parodontia REM: lesione del nucleo pontino e mesencefalo (principali generatori di atonia REM)</p> <p>CSA: lesione nuclei pontini, mesencefalo, midollo laterale e cervelletto; idrocefalo.</p> <p>Insomnia, ipersonnia o alterazioni ritmo circadiano: lesione ipotalamo laterale e formazione reticolare</p> <p>Parasonnie REM: lesione tronco encefalico, mesencefalo, ponte</p> <p>OSA: lesione midollo cervicale alto</p>	<p>Correlazione elevata tra disturbi di insonnia e ansia. Pazienti obesi hanno maggiore possibilità di sviluppare disturbi respiratori notturni. Dolore e traumi muscoloscheletrici possono influenzare la qualità del sonno.</p> <p>Alta correlazione di SWD soggettivi e sindrome post-concussiva e disturbo post-traumatico da stress</p>
Howell 2018			<p>Lesioni percorsi colinergici e adrenergici, sistema orexina/ipocretina, lesione neuroni serotoninergici e noradrenergici (<i>nucleo del rafe e locus coeruleus</i>), corteccia cerebrale, talamo, ipotalamo, nuclei del sistema di</p>	<p>SWD e disregolazione neuroendocrina si influenzano a vicenda, diventando possibili causa e conseguenza l'uno dell'altro. Ansia e depressione</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
			<p>eccitazione ascendente, aree preottiche ventro-laterali possono dare SWD e disregolazioni del sistema neuroendocrino. I due fattori si influenzano a vicenda.</p> <p>Disfunzioni neuroendocrine e SWD più comuni dopo mTBI, con lesioni diffuse: anche senza evidenti danni istologici.</p> <p><u>Lesioni ipotalamo-ipofisarie</u> fase acuta: adattamento al TBI, cronica: attivazione HPA con rilascio di ACTH e aumento di cortisolo nel mTBI, in quelli gravi: livello si deprime.</p> <p>Interruzione HPS porta a deficit GH (45% dei pz con TBI cronico). Deficit GH porta a disregolazione HPG e alterazioni GnRH e ormoni sessuali (ipogonadismo M nel 37%).</p> <p>Anomalie Circadiane: disturbi dei circuiti ipotalamici, nucleo soprachiasmatico e ghiandola pineale. OSA e CSA: danni al centro respiratorio midollare.</p> <p>Ridotto tempo REM, Aumento di N1, interruzioni associate a N2 e SWS. Diminuzione N2 per lesione talamocorticale.</p> <p><u>GH:</u> riduzione porta a risvegli notturni. Aumento nell'insonnia cronica. <u>Cortisolo:</u> associato a ritmo circadiano. Aumento serale nei pz con risvegli notturni. Insonnia post mTBI associata a disregolazione HPA, aumenti di ACTH e cortisolo. <u>Ormone tiroideo:</u> ha componente circadiana, rilascio TSH con frequenti risvegli notturni, limitazione del sonno è accompagnata da riduzione TSH.</p> <p><u>Ormoni gonadici:</u> sonno frammentato causa ritardo nell'aumento di testosterone (prodotto in fase REM)</p>	<p>associate a SWD e ad alterazioni del sonno REM. Aumenti ACTH e cortisolo possono portare a insonnia e disturbi affettivi</p> <p>Deficit cognitivi: SWD possono causare deficit attenzione, memoria e apprendimento, diminuzione del potenziamento a lungo termine LTP (plasticità).</p> <p>Disregolazione ormonale può alterare la funzione cognitiva e l'umore. Ormoni influenzano consolidamento della memoria durante il sonno: <i>ormoni tiroidei</i> compromettono umore, memoria, metabolismo, livelli di energia (glucosio cerebrale), plasticità (influenza ippocampo); <i>cortisolo:</i> stati d'umore negativi (depressione, disturbi bipolari, attacchi di panico), memoria, apprendimento, plasticità; <i>ormoni gonadici:</i> cognizione, umore, effetti cognitivi del sonno, memoria, apprendimento;</p> <p><i>GH e IGF:</i> carenza porta a sequele cognitive e psicologiche, deficit memoria, attenzione, velocità di elaborazione informazioni, riduzione QOL, deficit QI, depressione, deficit emotivi, plasticità</p>
Walker 2018	Scale self-reported: PSQI (qualità, latenza, durata,			

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	<p>efficienza, SWD, uso di farmaci e disfunzione diurna; WASO, efficienza del mantenimento).</p> <p><i>Diario del sonno</i> (durata, WASO ed efficienza di mantenimento)</p> <p><i>STOP-Bang</i> (fattori rischio OSA)</p> <p><i>Questionario su caratteristiche RLS; Questionario cataplessia – narcolessia;</i></p> <p>Actigrafia</p> <p>durata del sonno, WASO, numero di risvegli, durata media del risveglio e mantenimento del sonno efficienza per ogni periodo di 24 ore</p> <p><i>Risultati: la durata del sonno auto-riportata differiva dai dati dell'actigrafia. Misure auto-riportate sovrastimano SWD rispetto all'actigrafia</i></p>			
<p>Mollayeva 2017</p>			<p>Insomnia: attività moderata nel sistema LC contribuisce a determinate forme di insonnia o altre condizioni associate a livelli di eccitazione elevati</p>	<p>mTBI aumenta il rischio di disturbi cognitivi e psichiatrici come perdita di memoria / amnesia.</p> <p><u>Disturbi d'ansia:</u> predisposizione genetica, alterazioni delle risposte autonome e apprendimento sociale, aumento delle secrezioni noradrenergiche nel locus coeruleus</p> <p><u>Disturbi dell'umore:</u> 42% post mTBI, forte associazione depressione-insonnia.</p> <p>Monoammine, acetilcolina e acido gamma-aminobutirrico, implicate nella patofisiologia dei</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
				<p>disturbi dell'umore.</p> <p><u>Disturbi psicotici</u>: schizofrenia possibile disturbo post mTBI. SWD predittore di successive esperienze psicotiche. Psicosi stessa influisce sul sonno.</p> <p><u>Disturbi dell'adattamento</u>: Associati alla disregolazione omeostatica e / o circadiana.</p> <p><u>Disturbi cognitivi</u>: influenza memoria, attenzione, velocità di elaborazione associate a insonnia e gambe irrequiete.</p> <p><u>Disturbi da sostanze</u>: alcol aggrava OSA, e aumenta rischio di movimenti periodici degli arti</p> <p><u>Disturbi della somatoforma</u>: necessità di fornire prova della disabilità amplifica i sintomi</p>
Baumann 2016	<p>Insonnia post-traumatica: pz sovrastimano problema in scale soggettive (PSQI e ISI)</p> <p>Pleiosonnia post-traumatica: anamnesi dettagliata e attigrafia. Pazienti sottostimano l'esigenza di sonno</p> <p>EDS post-traumatica: pz con TBI sottovalutano sonnolenza. 19% soggettivamente, 57% in MSLT</p> <p>Disturbi circadiani post-traumatici: interviste e registri del sonno, attigrafia, misurazioni della melatonina, valutazioni della temperatura corporea. Spesso erroneamente diagnosticati come insonnia</p>	<p>Insonnia post-traumatica: dal 5 al 70%. Più comune nei mTBI</p> <p>Pleiosonnia post-traumatica: mancano dati solidi. 22% dei pz, indipendente da gravità del trauma. Associato a emorragia intracranica</p> <p>EDS post-traumatica: circa 25 - 60%, indipendente dalla gravità del trauma</p> <p>Fatica: dal 16 al 80% post TBI</p> <p>Parasonnie: massimo 25% del pz (sonnambulismo, allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno, disturbi del comportamento REM)</p>	<p>Insonnia post-traumatica: multifattoriale (dolore, farmaci, fattori psicosociali, disturbi neuroendocrini, questioni medicolegali, epilessia post-traumatica, predisposizione genetica, danno cerebrale)</p> <p>Pleiosonnia post-traumatica: danno ai sistemi di produzione istamina, nucleo tuberomammillare, ipotalamo, sistemi produzione ipocretina, sistemi monoamminergici</p> <p>EDS post-traumatica: disturbi dell'umore, farmaci e comorbidità, danno a nuclei neuronali che promuovono la veglia, dolore, apnea notturna, movimenti degli arti</p> <p>Disturbi circadiani post-traumatici: ridotta produzione di melatonina serale, comorbidità (depressione o ansia)</p>	<p>Insonnia post-traumatica: depressione, ansia, dolore, deficit neurocognitivi</p> <p>EDS post-traumatica: disturbi dell'umore, farmaci, comorbidità, dolore</p> <p>Disturbi circadiani post-traumatici: depressione, ansia</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
Matthews 2016	<p><i>OSU TBI-ID37</i>: valutazione gravità TBI <i>ISI</i>: valutazione insonnia, soddisfazione de sonno e interferenza sul funzionamento quotidiano <i>Intervista strutturata</i></p>	68% ha mostrato insonnia moderata o grave, 60% EDS		<p><u>Fattori che hanno aggravato SWD</u>: abuso di alcol o sostanze, lavoro attivo, sintomi fisici, problemi di salute mentale, preoccupazione, ansia, dolore cronico, mal di testa, stress, paura, PTSD.</p> <p><u>Fattori associati</u>: disturbi dell'umore, disturbi cognitivi, problemi funzionamento sociale</p>
Zhou 2016	<p><i>PSQI</i>: per valutazione soggettiva <i>PSG</i>: valutazione oggettiva <i>Concentrazione ematica cortisolo e ACTH e LDSST</i>: valutazione della funzione HPA</p>		<p><i>PSQI</i>: efficienza, qualità generale significativamente più alte in mTBI ($p<0,01$); latenza, disfunzione giornaliera più alte in mTBI ($p<0,05$) <i>PSG</i>: IREML significativamente più breve e WASO più lungo in mTBI ($p<0,05$) <i>HPA</i>: livelli di cortisolo e ACTH più alti in mTBI ($p>0,05$). Picco di cortisolo su LDSST inferiore nel gruppo mTBI ($p<0,01$). Disfunzione diurna ed efficienza del sonno correlate con il picco di cortisolo su LDSST. SE e WASO correlate con picco di cortisolo in LDSST</p>	
Lu 2015	<p><u>Polisonnografia</u>: due analisi in laboratorio per partecipante (entro 3 mesi) con EEG, EOG, escursione torace e addominale, ECG, saturazione, flusso d'aria, EMG TA, temperatura. <u>Misure di sonno e fatica</u>: <i>PSQI</i> (qualità); <i>ESS</i> (sonnolenza diurna); <i>MAF</i> (fatica) Relazione tra misure soggettive: <i>PSQI</i> e <i>MAF</i> positivamente correlati. <i>PSQI</i> e <i>ESS</i> non correlati Relazione con NPSG: Scarsa qualità (<i>PSQI</i>) correlata con</p>	<p><u>Polisonnografia</u>: 23% latenza di insorgenza del sonno >30 min. 75% WASO superiore a 30 min. Durata media del sonno =6 h. Efficienza del sonno =79%. 34% presentava segni di OSA. <u>Misure di sonno e fatica</u>: 58% scarsa qualità (<i>PSQI</i>). 71% fatica (<i>MAF</i>). 34% ESD (<i>ESS</i>).</p>	<p><u>Possibile danno a strutture talamiche</u>: sonno di stadio 2 consiste nell'attività del fuso del sonno, generato dalla rete talamocorticale, serve per mantenere il sonno in uno stato tranquillo, bloccando l'input sensoriale. Alterazioni di lunga durata nel sonno in stadio 2 a seguito di TBI possono contribuire a ridurre l'attivazione del fuso del sonno, con conseguente aumento delle interruzioni del sonno. Declino del sonno nella fase 2 potrebbe comportare aumento del sonno REM e del SWS.</p>	

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	minore efficienza e percentuale inferiore di sonno di fase 2 e maggiore di sonno REM durante NPSG. ESS non associato ad alcun parametro del sonno NPSG. MAF debolmente associato a efficienza del sonno all'interno del modello contenente SWS			
Imbach 2015	<p><u>Fase acuta:</u> TAC entro 4 ore per gravità e localizzazione della lesione cerebrale. GCS per gravità TBI. Valutazione asse surrenalico ipotalamico. Esami del sangue</p> <p><u>Valutazione SWD a 6 mesi:</u> ESS (sonnolenza diurna); <i>scala apnee notturne (OSA/CSA)</i>; <i>Ullanlinna scale (narcolessia)</i>; MAF (fatica), <i>Actigrafia da polso (SWD circadiano e bisogno di sonno in 24 ore)</i>; <i>Polisonnografia</i></p> <p>Risultati: Sebbene l'EDS oggettivo e il fabbisogno di sonno al giorno differissero significativamente tra pazienti e controlli, nessuna differenza significativa di queste misure soggettive tra i due gruppi. Tempi del sonno sottovalutati nei pz con TBI rispetto ad attigrafia</p>	<p>EDS post-traumatico: 57% TBI-19% sani</p> <p>Pleiosonnia post-traumatica: TBI necessitano di 1,2 ore di sonno in più al giorno rispetto ai sani</p>	<p>Pz con TBI: sonno NREM più consolidato, ma ripartizione percentuale delle fasi del sonno è inalterata. Sonno REM non è alterato. È presente un indice di frammentazione più elevato, stato di veglia con una maggiore instabilità. Maggior potenza Delta.</p> <p>Pleiosonnia post-traumatica: fortemente correlata con TBI grave ed emorragia intracranica alla TAC in fase acuta (indipendentemente dalla localizzazione: solo indice di gravità del trauma?). <i>Possibile causa:</i> lesione ipotalamo, tronco encefalico, nucleo tuberomammillare ipotalamico. Aumento di sonno può essere associato a necessità di neuroplasticità post TBI (legata a attività EEG a onde lente, possibile motivo del sonno NREM più consolidato).</p> <p>EDS post-traumatica: indipendente da emorragia intracranica traumatica e gravità del trauma. Correlato a profili diuretici appiattiti e bassi livelli di cortisolo del mattino, con latenza del sonno più breve e problemi al risveglio.</p>	<p>Un paziente sui 42 soffriva di depressione clinica (valutata con ADS)</p>
Duclos 2014	<p>TBI grave cronico: misurazioni oggettive hanno evidenziato più problemi di veglia rispetto a misurazioni soggettive</p>	<p>mTBI acuto: 13,3% dei pz riferisce disturbi del sonno nei primi giorni. 33,5 a 6 w</p> <p>mTBI cronico: insonnia in circa il 65%</p>	<p>mTBI acuto: nessuna anomalia nella macroarchitettura del sonno. Nella microarchitettura potenza delta inferiore, potenza beta e alfa/gamma maggiore in NREM (può portare ad iperarousal), latenza del</p>	<p>Disfunzioni endocrine: 15-90% dei TBI gravi: ipopituitarismo, rilascio di GH alterato, ipo / ipertiroidismo, gonadismo ipotalamico e funzione</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
		<p>TBI grave acuto: 68% sonno disturbato, 78% efficienza media gravemente compromessa (<63%), 84% con SWD al ricovero, 66% a un mese</p> <p>TBI grave cronico: 42-80% SWD soggettivi: insonnia (50%), difficoltà mantenimento del sonno (50%), scarsa efficienza del sonno (49%), risveglio mattutino (38%), difficoltà con l'inizio del sonno (36%) e incubi (27%); EDS (dal 25 al 47%)</p>	<p>sonno più lunga.</p> <p>mTBI cronico: sonno meno efficiente, latenza di insorgenza REM più breve, latenza di insonnia più lunga, tempo di sonno più breve, calo del sonno REM e aumento del sonno in stadio N2</p> <p>TBI grave acuto: sonno più frammentato (maggiore durata della veglia e numero più elevato di eccitazioni)</p> <p><u>Lesioni e disfunzioni cerebrali:</u> neuroimaging con anomalie nel 5-10% di mTBI e fino al 90% con TBI grave. In fase acuta livelli bassi di ipocretina-1 (neuropeptide eccitatorio dell'ipotalamo: ipersonnia). Ridotta produzione di melatonina serale (disturbi circadiani)</p>	<p>adrenocorticale anormale</p> <p><u>Impatto dell'ambiente ospedaliero:</u> 36% dei pazienti ospedalizzati con TBI con SWD lo considera come un importante fattore causale: diverse fonti di rumore; ricevere cure 24/24 h; effetto di sedativi, analgesici, narcotici, anticonvulsivanti e antipsicotici</p> <p><u>Ansia e depressione:</u> insonnia nel periodo TBI acuto correlata all'ansia acuta; depressione associata a cambiamenti del sonno, peggioramento della qualità e aumento dei risvegli.</p> <p><u>Dolore:</u> Beetar et al. quando i pazienti con dolore venivano rimossi, la prevalenza dei disturbi dell'insonnia è stata ridotta da 69% a 38,6%. Dolore collegato con aumento delle bande di equità rapida EEG durante REM e SWS in mTBI</p>
<p>Kaufmann 2019</p>	<p><u>ISI:</u> questionario in sette voci che misura sintomi e il loro impatto sul funzionamento diurno, la "soddisfazione" e la "angoscia / preoccupazione" in merito ai sintomi dell'insonnia, con una misurazione di autolesionismo di SWD e qualità auto-valutata. Validata confrontando con <u>PSQI</u>; <u>EDS</u>; <u>BDI-II</u> (depressione); <u>NSI</u>; <u>BAI</u> (ansia); <u>PCL-M</u> (PTSD). ISI fortemente correlato con NSI, BDI-</p>			

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	II e PSQI, moderatamente con ESS. Validata per veterani con TBI con cut-off >11 (nelle LG cut off>14)			
Yaeger 2014	<u>RMN</u> : per misurare lunghezza e angolo del tentorio <u>SWD</u> : qualsiasi reclamo di disturbo del sonno, soggettivo o oggettivo, post trauma		Lunghezza media provvisoria tra i pazienti con SWD era di 5,2 cm rispetto a 4,7 cm per soggetti sani. L'angolo medio tra i denti era di 67,6 ° tra quelli con SWD e 70,2 ° tra i sani. Angolo è inversamente correlato e lunghezza direttamente correlata con la durata del recupero. Ghiandola pineale (principale produttore di melatonina) giace davanti alla cresta tentoriale, rendendola vulnerabile all'impatto diretto sul tentorio. I pazienti con mTBI e SWD avevano orientamenti più lunghi e più piatti del tentorio rispetto ai pazienti con mTBI senza SWD, posizionando il bordo del tentorio più vicino alla ghiandola pineale e più vulnerabile a lesioni con mTBI o WAD	
Valenza 2012	SWD : PSQI Neck pain : NRS e NDI	77% pazienti con WAD e 68% con dolore meccanico al collo hanno riferito di scarsa qualità del sonno	Pazienti con Neck Pain insidioso e WAD al collo mostravano punteggi più alti dei controlli. Pz WAD hanno mostrato una qualità del sonno peggiore, peggior latenza, minore efficienza, peggiori SWD, maggiore uso di farmaci per dormire e disfunzione diurna rispetto a quelli con Neck Pain insidioso. Nei WAD maggiore è l'intensità del dolore in corso, peggiore è la qualità e l'efficienza del sonno; minore è la durata, e maggiori sono i SWD (punteggio PSQI globale). Nei pazienti con dolore insidioso nessuna associazione tra intensità del dolore in corso e qualità; durata; efficienza del sonno e punteggio PSQI totale. Nessuna associazione tra PSQI NDI	
Schlesinger 2001	Intervista strutturata; actigrafia; diario del sonno. <i>Actigrafia</i> : nessuna differenza tra i due			Efficienza del sonno autoriferita più bassa nei pazienti con ansia o depressione

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	gruppi. <i>Diario del sonno</i> : peggiore latenza, qualità ed efficienza del sonno.			
Nardone 2011	<i>gravità TBI</i> : GCS, TC <i>SWD</i> : ESS (EDS); SA-SDQ (apnea notturna); Ullanlinna narcolepsy scale (narcolessia); Polisonnografia notturna; MSLT (EDS) <i>Attività cerebrale</i> : stimolazione magnetica transcranica 3 mesi dopo TBI durante veglia		EDS : Soglia motoria a riposo (RMT - ipereccitabilità a riposo) più alta e una inibizione intracorticale a breve latenza (SICI) aumentata rispetto ai soggetti di controllo. Correlazione tra RMT/SICI e MSLT. Aumento RMT per il verificarsi di iperpolarizzazione dei neuroni talamo-corticali che affliggono la corteccia dall'ingresso sensoriale durante la veglia (normalmente all'inizio del sonno). Una possibile spiegazione dell'aumentata attività gabaergica inibitoria è la perdita dei neuropopeptidi ipocretina-1 e -2, con riduzione dell'attivazione del sistema istaminergico, che potrebbe ridurre l'inibizione tonica dei neuroni gabaergici. Ipersonnia : comune con lesioni cerebrali ipotalamiche e rostrali, ma non è comune con la perdita selettiva dei neuroni dell'ipocretina	
Baumann 2007	<i>Esame neurologico</i> ; <i>Funzioni neuropsicologiche</i> : BDI (depressione); SF-36 (QoL) <i>SWD soggettiva</i> : Intervista strutturata (cambiamenti nelle abitudini del sonno; vigilanza diurna, sintomi di insonnia); ESS (EDS); SA-SDQ (apnee notturne), Ullanlinna Narcolepsy Scale, SwissNarcolepsy Scale (narcolessia) <i>SWD oggettiva</i> : Polisonnigrafia, Attigrafia	<i>Questionari</i> Insonnia PT a sei mesi : 22% soggettivamente. Sonnellini diurni regolari : 18% Cataplessia : 2% soggettivamente Paralisi del sonno : 5% soggett. Allucinazioni ipnagogiche : 5% soggett. EDS : S-28% <i>Studi di laboratorio</i> Efficienza del sonno : inferiore in 3 pz EDS : O-25% Fatica : 11 pz Tempo di sonno > 9 h : 52%	Genere e l'età non hanno influenzato lo sviluppo del SWD post-traumatico. <u>Grave TBI</u> era associata allo sviluppo di ipersonnia post-traumatica (P = 0,02), ma non alla presenza, alle caratteristiche e alla gravità di altri SWD. Esame neurologico, tipizzazione HLA e ipocretina CSF non correlati a SWD. Livelli bassi di ipocretina-1 in EDS . Nessuna correlazione tra BDI e SWD. <u>Iprocetina</u> : promuove la veglia, ma il sonno aumenta gli effetti di plasticità dopo un danno cerebrale, quindi la sottoregolazione dell'attività ipocretinergica può avere effetti benefici sull'esito funzionale	<u>Disabilità</u> : moderata in 30 pz, grave in 4. <u>QoL</u> : punteggi più bassi di vitalità e percezione della salute <u>Memoria</u> : 43% con problemi di memoria soggettiva, 6 pz con deficit oggettivo <u>Esame neurologico</u> : 29% disfunzioni N. Cranico; 14% deficit sensibilità; 14% paresi degli arti <u>Funzioni neuropsicologiche</u> : Depressione lieve-moderata in 6 pz, 2 pz cin depressione moderata-grave.

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
Ouellet 2006	Insonnia: <i>intervista diagnostica</i> (disturbo del sonno significativo, latenza >30 min/risvegli notturni >30 min, sintomi almeno 3 v/w, almeno 2 effetti negativi diurni, sintomi da > 1 mese); <i>Polissonografia</i> notturna per due notti consecutive (EEG, EMG, EOG); <i>diario del sonno</i> ; <i>ISI</i> (Insonnia); <i>MFI</i> (fatica)	Insonnia: 71,4% TBI, 21,4% gruppo di controllo alla PSG (aumento della veglia notturna e della frammentazione del sonno, aumento della latenza del sonno)	Soggettivamente i TBI sovrastimano latenza del sonno e tempo di veglia notturno; sottovalutano il TST, l'opposto del gruppo di controllo. Nei pz TBI percentuale più elevata di sonno di N1. Un aumento del sonno leggero può spiegare rapporti soggettivi di latenze a insorgenza prolungata o risvegli notturni che non sono confermati dal PSG. È possibile che i pazienti sperimentino soggettivamente il sonno di N1 come tempo di veglia e lo riferiscano allo stesso modo	Disturbi medici o psichiatrici, ansia, depressione, cattive abitudini del sonno.
Fichtenberg 2001	Insonnia: confronto PSQI - criteri DSM-IV (Occorrenza di una o più delle seguenti almeno tre volte a settimana: latenza di insorgenza del sonno > 30 min, TST <6,5 ore, efficienza del sonno <85%) - <u>Punteggio >8 Sn100% Sp94%</u> ; <u>Punteggio >9 Sn100% Sp96%</u> <i>Correlazione PSQI - Diario del sonno:</i> latenza 92%; durata 82%, efficienza 74% <i>Confronto PSQI con MPI (dolore), BDI (depressione) e ESS (EDS):</i> C'è correlazione positiva			
Van Wieringen 2001	<i>Insorgenza di melatonina</i> in penombra (DLMO) <i>Qualità della vita:</i> (MOS SF-36) <i>Sonno:</i> PSG, diario del sonno, ECG, attigrafia <i>Dolore:</i> Diario con numero di ore e intensità (scala 0-5) <i>Vigilanza e velocità di elaborazione cognitiva:</i> Mackworth Clock-test, Task simple Reaction Test, Opposite Reaction		DLMO medio dell'intero gruppo di pazienti con CWS al basale si è verificato più tardi di 1:24 h rispetto ai sani. L'insorgenza ritardata di melatonina endogena, insieme alla capacità della melatonina esogena di far progredire l'insorgenza della melatonina, suggerisce che nei pazienti con CWS il ritmo circadiano potrebbe essere disturbato. segno distintivo della sindrome della fase del sonno ritardato (DSPS). Il disturbo dei ritmi circadiani potrebbe	

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	Time test; Incompatible Reaction Time Test		essere causato da una lesione traumatica della connessione neuronale tra retina e SCN	
Grima 2017	<u>Misure Soggettive</u> : PSQI e ESS <u>Misure Oggettive</u> : PSG, attigrafia, MSLT	50% dei TBI soffre di nuovo SWD. Insomnia : 29% (incidenza 3 volte rispetto a popolazione generale). Più prevalente in mTBI EDS : 57% a 6m da TBI (sottostimata soggettivamente) Ipersonnia : 28% Disturbi del ritmo circadiano : prevalenza poco chiara, spesso confusi con insonnia SWD correlati alla respirazione : quasi 1/3 dei TBI moderato-grave, 68% dei pz con EDS	Grave TBI hanno mostrato il 29% in meno di neuroni noradrenergici nel locus coeruleus, e 17% in meno di neuroni serotoninergici nel nucleo del raphe dorsale. Livelli di ipocretina- 1 CSF attenuati in relazione a gravità TBI (ruolo nella regolazione dell'eccitazione durante lo stato di veglia). SCN vulnerabile al TBI. Lesioni al tratto retina-ipotalamo e le fibre di proiezione tra SCN e ghiandola pineale possono interrompere fisiologia circadiana con effetti secondari sul sonno (es: riduzione melatonina nel 41% dei pz con TBI moderato- grave)	Ansia, depressione, mal di testa e vertigini sono fattori di rischio per insonnia nella TBI
Nazem 2016	<u>PSG</u> : gold standard per i SWD. Architettura del sonno, costosa e non valuta contesto quotidiano <u>Resoconti soggettivi</u> : ISI; PSQI, ESS, diari giornalieri (TST; SOL; WASO). Possono sia sovrastimare che sottostimare l'entità dei SWD <u>Actigrafia</u> : TST, SOL, WASO per lunghi periodi. Alta sensibilità (capacità di rilevare il sonno) ma specificità inferiore (capacità di rilevare la veglia) rispetto a PSG: sovrastima TST e SOL a causa della sottovalutazione dei risvegli notturni. Nei pz con frequenti risvegli, incongruenze con i dati del diario del sonno. Nei pz con TBI severo frequenti risvegli notturni e problemi psicologici, somatici o cognitivi associati:			<i>Ansia</i> : Misurata con HADS: leggera 36,8%; moderata 10,5% <i>Depressione</i> : Misurata con HADS: leggera 15,8%, moderata 15,8%, grave 10,5%

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
Mollayeva 2013	<p>scarsa fattibilità di attigrafia e diari soggettivi</p> <p>Misure soggettive: 16 scale</p> <p><u>PSQI</u>: Validato su pz con TBI subacuto per pz con insonnia secondo i criteri DSM-IV: cut-off 8: 96% dei casi di insonnia; cut-off 9: 98%</p> <p><u>ESS</u>: parzialmente testato su pz con TBI, con confronto con MSLT</p> <p><u>FSS</u>: scala di gravità della fatica</p> <p><u>MEQ</u>: questionario mattina-sera</p> <p><u>ISI</u>: indice gravità dell'insonnia</p> <p><u>SDQ</u>: questionario sui SWD <u>SNS</u> e <u>UNS</u>: narcolessia</p> <p><u>MFI-20</u> e <u>MAF</u>: fatica</p> <p><u>LSEQ</u>: valutazione del sonno di Leeds</p> <p><u>MOS sleep scale</u>: risultati medici del sonno</p> <p><u>BSIQ</u>: questionario sonno e insonnia di Brock</p> <p><u>DBAS</u>: convinzioni ed atteggiamenti disfunzionali</p> <p><u>DII</u>: colloquio diagnostico per insonnia</p> <p><u>SSS</u>: sonnolenza di Stanford</p> <p>Spesso pz con grave TBI non riportano SWD a causa di una scarsa consapevolezza di sé o perché non percepiscono SWD come problematici rispetto ad altre disabilità. mTBI associati ad un aumento di SWD perché potrebbero esserne più consapevoli. Spesso scale</p>			<p>Sintomi depressivi, dolore e disturbi della personalità pre o post-morbosi possono contribuire a ridurre le capacità di coping, portando probabilmente a percezioni negative della qualità del sonno</p>

ARTICOLO	VALUTAZIONE	INCIDENZA	FISIOPATOLOGIA	FATTORI ASSOCIATI
	contengono elementi o sezioni poco utili o non compilabili per problemi cognitivi o fisici			
Baumann 2005	<u>Gravità TBI</u> : GCS, TC <u>Livelli ipocretina 1</u> : cateteri intraventricolari, origine intraventricolare laterale, terza origine ventricolare, CSF spinale		84% dei pazienti presentava livelli di ipocretina-1 bassi (97% nei TBI gravi- media 129 pg/mL, 88% nei moderati - media 163 pg / mL). 97% dei pazienti con Marshall da II a IV presentavano livelli più bassi. Correlazioni tra ipocretina-1 e malattie concomitanti. Livelli di ipocretina-1 inferiori nei pazienti in coma rispetto ai pazienti svegli. <i>Danno traumatico dell'ipotalamo posterolaterale</i> è la spiegazione più plausibile	Nove pazienti con patologie concomitanti: diabete mellito, depressione, abuso di alcol
Pillar 2003	<i>Questionario</i> di 60 domande che indagava: dati personali demografici, dati familiari, informazioni generali sulla salute, reclami associati alla lesione alla testa e valutazione della qualità del sonno (difficoltà ad addormentarsi, risvegli frequenti dal sonno, movimenti frequenti nel sonno, risveglio della prima infanzia, ansia / paura per l'eccitazione dal sonno, sonno non ristorativo, brutti sogni / incubi, sonnolenza diurna)	Percentuale significativamente maggiore di adolescenti post-MHI che si lamentavano di disturbi del sonno (28% vs 11%)	Non sono emerse differenze tra gruppi riguardo l'ora di andare a letto, i tempi di sveglia o i periodi di sonno nei giorni feriali. Pazienti del gruppo di studio hanno riportato un TST più breve durante i fine settimana (incapacità di prolungare il sonno, nonostante il desiderio di farlo). Lo stress acuto che porta all'insonnia, invece di risolversi nel tempo, porta a preoccupazioni e angoscia che si concentrano sul sonno stesso: si crea un circolo vizioso di sonno scarso che porta a un'ulteriore ansia per l'insonnia (spiegato anche da livelli di ansia e presenza di bruxismo). Possibile discrepanza tra test soggettivi e misure oggettive, ma l'insonnia è definita come la percezione di quantità o qualità del sonno inadeguate, con disturbi diurni associati, quindi si si basa su prospettiva soggettiva del paziente.	MHI associato a complicanze a lungo termine <i>PTSD</i> o la <i>sindrome postconcussiva</i> . Sindrome postconcussiva include due tipi di SWD secondo criteri diagnostici DSM-IV: eventi di ri-esperienza (incubi) e uno stato di iperarousal (difficoltà ad iniziare e mantenere il sonno). <i>Bruxismo</i> : 10% vs 4% Punteggio generale dei SWD era correlato a <i>mal di testa</i> e punteggio generale dell' <i>ansia</i> . All'interno del gruppo MHI, <i>peso corporeo</i> era significativamente più alto nei pazienti con SWD e <i>l'istruzione parentale</i> era significativamente più scarsa (meno anni a scuola) - fattori di rischio per SWD a lungo termine

5. DISCUSSIONE

Per rispondere al quesito di ricerca, si è preferito in primo luogo analizzare i processi e gli strumenti valutativi utilizzati negli articoli inclusi in questa revisione. Successivamente, è stata eseguita un'indagine dell'incidenza dei disturbi del sonno post-traumatici, in quanto, seppur non strettamente richiesto dal quesito della review, per poter affrontare al meglio la valutazione dei SWD è necessario conoscere la loro prevalenza nella popolazione con trauma cranico o colpo di frusta. Infine, vengono analizzati i processi fisiopatologici e i fattori associati allo sviluppo di questi disordini.

5.1. Valutazione

I diversi studi inclusi nell'analisi hanno utilizzato metodi e strumenti di valutazione tra loro anche molto differenti per indagare i disturbi del sonno in seguito a traumi cranici o colpi di frusta. In questo paragrafo saranno analizzati i vantaggi e le controindicazioni delle valutazioni effettuate dagli autori e verrà presentata una sintesi delle procedure valutative proposte nei vari articoli.

5.1.1. Schema di valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale

La valutazione dei disturbi del sonno, già difficile e complessa, risulta essere particolarmente impegnativa nei pazienti con traumi cranio-cervicali a causa delle possibili complicanze e comorbidità presenti: per questo motivo è importante seguire uno schema preciso e dettagliato, che permetta di valutare il paziente in modo globale, senza tralasciare aspetti importanti. Nei loro studi di ricerca secondaria, Morse e collaboratori ^[37] e Sampathkumar e collaboratori ^[38] (entrambi nel 2018) hanno provato a standardizzare i processi di valutazione per i pazienti con SWD in seguito a TBI, specificando cosa è importante indagare durante la valutazione di questa tipologia di pazienti:

1. Anamnesi

La valutazione dei disturbi del sonno a seguito di TBI dovrebbe iniziare con un'anamnesi approfondita. Gli aspetti utili da indagare per valutare una storia di Sleep Wake Disorder includono sintomi diurni e notturni, programmazione delle giornate, comportamenti notturni, problemi di salute mentale, condizioni di salute comorbosa, disturbi dolorosi, disturbi ambientali del sonno, presenza di risveglio diurno, aspetti di igiene del sonno (come utilizzo di elettronica prima di

coricarsi), farmaci in uso attuale o cambiamenti recenti e uso di alcol, caffeina, farmaci o integratori da banco e droghe illecite. È importante indagare anche la storia di eventuali disturbi, le condizioni ambientali e di igiene del sonno pre-trauma, in quanto strumenti utili per guidare la diagnosi. Un'anamnesi approfondita è uno strumento fondamentale per la valutazione dei SWD. Tuttavia, spesso le comorbidità nei pazienti con TBI, come ad esempio i disturbi cognitivi, rendono difficile la sua esecuzione: per questo motivo è fondamentale integrare l'anamnesi con le cartelle cliniche a disposizione e con le informazioni provenienti da familiari, conoscenti e care giver. L'anamnesi è tanto più utile quanto più permette una solida diagnosi differenziale ed elimina le cause improbabili di disturbi del sonno. Coerentemente con questa logica, è un prerequisito conoscere la prevalenza di specifici disturbi del sonno nella popolazione generale e TBI, per permettere uno screening adeguato [38].

I pazienti che in anamnesi riportano risposte ad alto rischio, come SWD prima dell'infortunio o nuovi sintomi di eccessiva sonnolenza diurna o interruzione del sonno, devono essere sottoposti a ulteriore valutazione [37].

2. Esame fisico

Un trauma cranio-cervicale può avere numerose ripercussioni sul paziente e molte di queste complicanze possono influenzare direttamente o indirettamente il sonno. Inoltre, è importante valutare alcune condizioni di salute e fisiche generali, che possono essere fattori di rischio per lo sviluppo di futuri SWD. Pertanto, è importante effettuare un'ispezione fisica generale, un esame neurologico dettagliato e una valutazione dei sistemi orofaringeo, respiratorio e muscoloscheletrico e di altre eventuali problematiche e patologie in fase di diagnosi differenziale. I fattori associati ai SWD post-traumatici verranno approfonditi nel capitolo 5.3.

3. Questionari e test diagnostici

Esiste una grandissima quantità di strumenti clinici specifici per la valutazione dei disturbi del sonno, sia a livello soggettivo che oggettivo. I questionari si dividono in tre categorie: misure generiche, misure specifiche di condizione e misure per sintomo specifico. I test diagnostici invece permettono una valutazione oggettiva della struttura e delle anomalie del sonno. I questionari e test utilizzati negli articoli inclusi in questa revisione saranno analizzati nei prossimi paragrafi.

L'anamnesi e la raccolta di dati soggettivi e oggettivi non sono uniformi, ma piuttosto basati sulla patologia del sonno più probabile. Ad esempio, ai pazienti con sospetta insonnia può essere chiesto di completare i diari del sonno e può essere utile l'attigrafia, mentre quelli sospettati di avere apnea nel sonno, disturbi del comportamento REM o narcolessia necessiteranno di differenti studi sul sonno. Un esempio di sviluppo della valutazione per SWD è presentato nella figura 5.

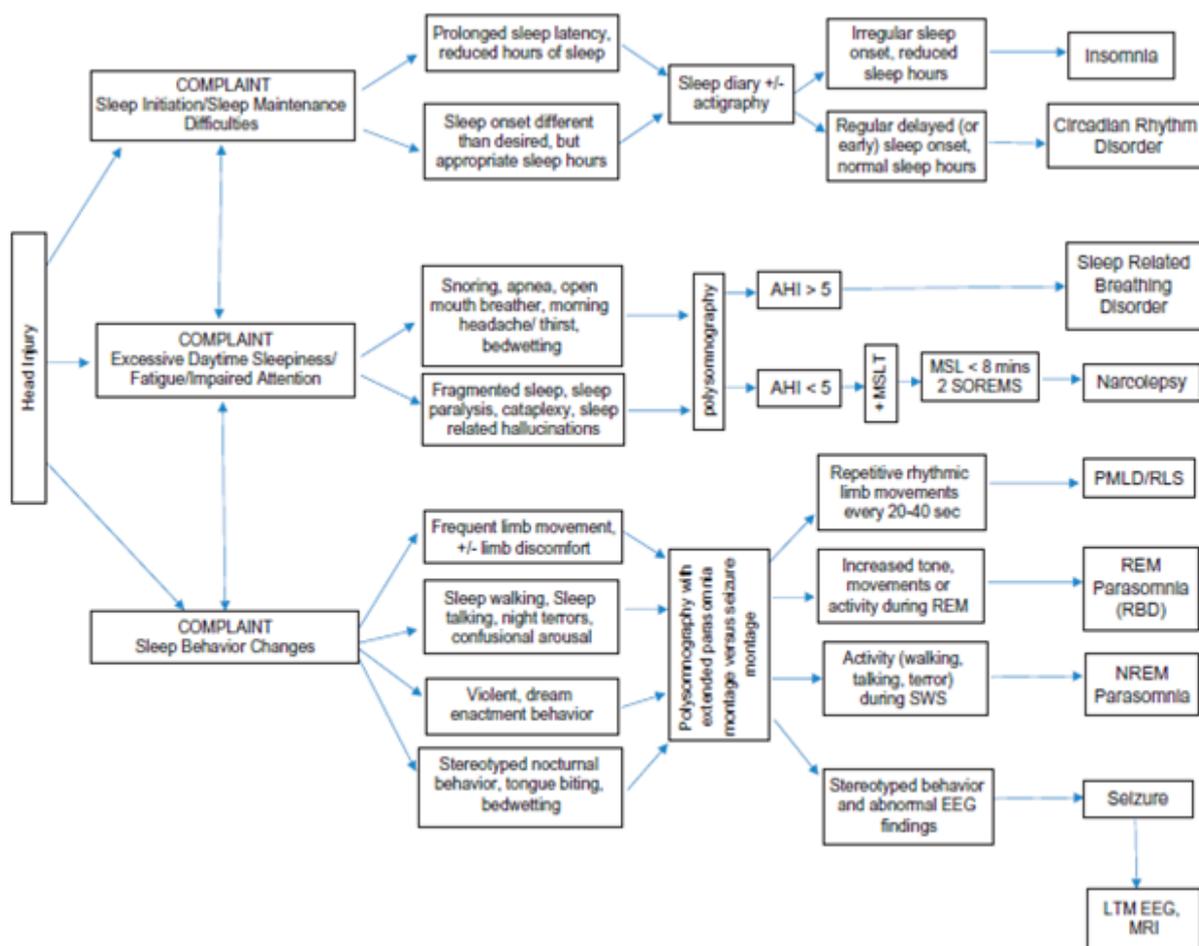


Figura 5: Progressione della valutazione di SWD post-traumatici. AHI= apnea hypopnea index; LTM= long-term monitoring; MSL= mean sleep latency; MSLT= multiple sleep latency test; PLMD= periodic limb movement disorder; RBD= REM behaviour disorder; RLS= restless leg syndrome; SOREMS= sleep onset REM sleep. Tratto da: Morse, et al. 2018 [37]

5.1.2. Misure soggettive per la valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale

Mollayeva e collaboratori nel 2013 hanno effettuato una revisione della letteratura per identificare e valutare le misure del sonno auto-riferite esistenti utilizzate nella valutazione dei pazienti con TBI [39]. Nel suo lavoro ha individuato 16 scale, presentate in seguito in riferimento agli studi inclusi in questa revisione:

- *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*: è un questionario che esamina la qualità del sonno e i disturbi rispetto al mese precedente. Fornisce informazioni specifiche

relative al sonno e valuta anche un'ampia varietà di fattori associati su una scala a 4 punti (0-3). Da 18 domande, derivano un punteggio globale sulla qualità del sonno e i punteggi di sette componenti, che affrontano le caratteristiche critiche della valutazione del sonno riportate dal paziente: (1) sonno soggettivo; (2) latenza di insonnia; (3) quantità totale di sonno; (4) efficienza del sonno; (5) disturbi del sonno specifici; (6) uso di farmaci per il sonno; e (7) disfunzione diurna. La sua efficacia come strumento di screening per l'insonnia è stata validata nei pazienti con TBI (ma funzioni cognitive conservate) confrontando la scala con i criteri diagnostici DSM-IV, rilevando una sensibilità del 100% e una specificità del 91%. Il punteggio proposto di cut-off globale di 8 è risultato in grado di distinguere correttamente il 96% dei casi di insonnia e un punteggio di cut-off di 9 ha distinto il 98% dei casi ^[40]. Il PSQI è stato utilizzato in 6 dei 17 articoli di ricerca primaria inclusi in questo studio.

- *Epworth Sleepiness Scale (ESS)*: è una misura per sintomo specifico (sonnolenza diurna) di 8 elementi, che chiede agli intervistati di indicare la probabilità di sonnecchiare o dormire durante le normali attività diurne su una scala di valutazione a 4 punti (0 – 3). Un punteggio > 10 rappresenta la sonnolenza diurna patologica. È stato riscontrato che la scala ha un'elevata affidabilità di coerenza interna con pazienti con vari disturbi del sonno ed è stata anche convalidata rispetto ad altre misure del sonno per le persone con TBI ^[41]. 5 articoli di ricerca primaria inclusi in questo studio hanno utilizzato la ESS per misurare la sonnolenza dei partecipanti.
- *Insomnia Severity Index (ISI)*: è un questionario in sette voci che misura i sintomi dell'insonnia e il loro impatto sul funzionamento diurno. I punteggi vanno da 0 a 28 e le interpretazioni consigliate nella popolazione generale prevedono: 0-7 = assenza di insonnia, 8-14 = insonnia sottosoglia, 15-21 = insonnia moderata e 22-28 = insonnia grave. L'ISI misura inoltre la soddisfazione e l'angoscia / preoccupazione dei pazienti in merito ai sintomi dell'insonnia. Ha dimostrato di avere validità divergente e convergente in un campione di veterani con storia di TBI, in cui un punteggio di cutoff >11 può indicare sintomi di insonnia moderata/grave ^[42], ma non è mai stata validata sulla popolazione generale con TBI. L'ISI è stata utilizzata in 3 dei 17 articoli di ricerca primaria inclusi in questo studio.

- *Swiss Narcolepsy Scale (SNS)*; *Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)*: scale per indagare soggettivamente la narcolessia. La UNS è stata utilizzata da tre articoli inclusi in questa revisione, la SNS in uno.
- *Fatigue Severity Scale (FSS)*; *Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)*, *Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF)*: scale per sintomo specifico, ideate per indagare la fatica diurna. Nei 17 articoli di ricerca primaria inclusi in questo studio, due hanno utilizzato la scala MAF e uno la scala MFI.
- *Medical Outcome Scale for sleep (MOS)*: misura differenti aspetti correlati a turbe del sonno nelle ultime 4 settimane. È stato utilizzato da uno degli articoli inclusi in questo studio nella sua forma ridotta (MOS SF-36).
- *Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)*; *Sleep Disorders Questionnaire (SDQ)*; *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)*; *Brock Sleep and Insomnia Questionnaire (BSIQ)*; *the Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep scale (DBAS)*, *the Diagnostic Interview for Insomnia (DII)*, and *the Stanford Sleepiness Scale (SSS)*: scale di auto-valutazione identificate da Mollayeva e collaboratori ma non utilizzate negli studi inclusi in questa revisione, né validate su pazienti con SWD in seguito a TBI o WAD.

Oltre alle scale descritte in precedenza, due studi inclusi hanno utilizzato la *Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ)* e uno il questionario *STOP-BANG* per individuare i fattori di rischio per le apnee notturne. Quattro studi di ricerca primaria inclusi nella revisione hanno chiesto ai pazienti di compilare un *diario del sonno*, mentre altri cinque articoli hanno utilizzato dei questionari personalizzati e non registrati.

Dei 17 articoli di ricerca primaria inclusi, solo 5 hanno utilizzato esclusivamente misure del sonno soggettive ^{[32][40][42][43][44]}.

È importante sottolineare che, tra tutte le scale utilizzate, solo PSQI, ESS e ISI sono state almeno parzialmente validate su campioni di pazienti con trauma cranico. Inoltre, la grande varietà di tipologie di diari del sonno e questionari utilizzati rende complicato effettuare paragoni tra studi. Inoltre, i pazienti con TBI spesso presentano comorbidità associate (cognitive, fisiche o psicologiche) che rendono difficoltosa, impossibile o inutile la compilazione dei questionari o di parti di essi, in quanto incapaci di

comprendere la domanda o svolgere le attività della vita quotidiana indagate dal questionario (ad esempio: guidare) [39].

5.1.3. Misure oggettive per la valutazione dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale

Negli ultimi anni si è fatta sempre più forte l'esigenza di avere una misura oggettiva dei disturbi del sonno e questa necessità si fa ancora più sentire nei pazienti con traumi cranio-cervicali, a causa di tutte le limitazioni dei questionari e diari del sonno presentate nel paragrafo precedente. Di seguito vengono presentate le diverse valutazioni oggettive utilizzate o analizzate negli studi inclusi in questa review:

- *Polisonnografia*: la polisonnografia notturna assistita (PSG) è considerata il Gold Standard per i disturbi del sonno. Include una valutazione durante la notte di diverse variabili del sonno, tra cui elettroencefalografia (EEG), elettromiografia (EMG), elettrooculografia (EOG), elettrocardiografia (ECG), sforzo respiratorio, flusso respiratorio, saturazione di ossigeno, monitoraggio video e variabili aggiuntive per la diagnosi specifica di alcuni disturbi. La polisonnografia è indicata per diagnosi di disturbi respiratori legati al sonno, parassie, sindrome delle gambe senza riposo, disturbo del movimento periodico degli arti, disturbo del ritmo circadiano e convulsioni notturne. La prevalenza di questi disturbi può essere variabile in base alla cronicità della lesione. Tuttavia, la polisonnografia è spesso inaccessibile a ricercatori e medici a causa dei costi elevati. Inoltre, registrando il sonno in laboratorio, queste analisi spesso non sono in grado di fornire una valutazione del sonno in un contesto naturalistico, data la differenza dei fattori ambientali, l'adattamento di cui necessita ogni paziente al nuovo luogo notturno e gli orari di sonno e veglia spesso scelti a priori dagli studi senza rispecchiare le reali abitudini quotidiane dei pazienti [45]. Per cercare di ridurre al minimo quello che viene definito "effetto prima notte" alcuni studi scelgono di effettuare la polisonnografia per due notti consecutive, una di adattamento e una di registrazione e raccolta dati. Dei 17 studi di ricerca primaria inclusi in questa revisione, 8 hanno utilizzato la polisonnografia come strumento di misurazione oggettivo del sonno. Di questi, solo uno ha effettuato la misurazione per due notti consecutive [46].
- *Test di latenza multipla del sonno*: il test di latenza multipla del sonno (MSLT) è una forma estesa di polisonnografia che viene condotta ulteriormente durante il

giorno e viene utilizzata per quantificare la sonnolenza diurna. È preceduto da un polisonnogramma per escludere l'interruzione notturna del sonno come causa di eccessiva sonnolenza diurna. In base alla diagnosi possono essere utilizzate Ulteriori derivazioni EEG o EMG. Misura il tempo necessario ad addormentarsi durante 4 o 5 possibili pisolini di 20 minuti, uno ogni due ore. Al paziente viene chiesto di addormentarsi ^[37]. È stato utilizzato da due degli studi di ricerca primaria inclusi in questa review.

- *Test di mantenimento della vigilanza*: strutturato similmente al MSLT, il test di mantenimento della vigilanza (MWT) valuta la capacità del paziente di mantenere lo stato di veglia. Misura il tempo necessario ad addormentarsi durante 4 o 5 possibili periodi di 40 minuti in condizioni di stimolazione minima, uno ogni due ore. Al paziente viene chiesto di restare sveglio ^[37].
- *Attigrafia*: è un test basato su un accelerometro che stima il tempo di sonno in base a dei modelli di movimento. È un test particolarmente utile per monitorare un paziente per un periodo di tempo prolungato perché può essere indossato al polso e registrare continuamente i movimenti che stimano i parametri del sonno come TST, SOL e WASO. Inoltre, ha il vantaggio di registrare i parametri del sonno nell'ambiente quotidiano del paziente. Se confrontata con la polisunnografia, l'attigrafia presenta alta sensibilità (capacità di rilevare il sonno) ma specificità inferiore (capacità di rilevare la veglia): per questo motivo, spesso sovrastima TST e SOL a causa della sottovalutazione dei risvegli notturni. Nei pazienti con TBI severo sono spesso presenti frequenti risvegli notturni e problemi psicologici, somatici o cognitivi associati che rendono per questo motivo l'attigrafia poco fattibile ^[45]. Tra gli articoli inclusi in questa revisione, sei studi hanno utilizzato l'attigrafia come strumento di misura oggettiva del sonno.
- *Imaging cerebrale*: l'imaging del cervello può essere utile in quanto vi sono alcune correlazioni radiologiche associate a disturbi del sonno dopo TBI. Questo argomento verrà approfondito nel paragrafo successivo dedicato alla fisiopatologia dei SWD post-traumatici (capitolo 5.3).
- *Test di funzionalità polmonare*: il test di funzionalità polmonare (PFT) può essere un utile test diagnostico in soggetti con apnea notturna quando non è possibile eseguire una polisunnografia con capnometria. Tuttavia, a causa di problemi di cooperazione nella popolazione TBI, la PFT può essere difficile da eseguire ^[38].

5.1.4. Correlazione tra misure oggettive e soggettive dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale

Esiste un forte dibattito sulla coerenza tra misure soggettive e oggettive e su quando è opportuno utilizzare l'una piuttosto che l'altra. Nove articoli inclusi in questa scoping review (due studi osservazionali, un RCT e cinque revisioni) affrontano il problema. Sampathkumar, et al. ^[38] nel 2018 e Mollayeva, et al. nel 2013 ^[39] hanno provato ad analizzare la correlazione tra misure soggettive ed oggettive dei SWD nei pazienti con TBI in relazione alla gravità del trauma. Entrambi hanno evidenziato come i pazienti con mTBI tendono a sovrastimare soggettivamente i disturbi del sonno rispetto a misure oggettive come polissonografia o attigrafia. Questa differenza può essere dovuta al fatto che gli individui con TBI più lieve potrebbero essere più consapevoli dei cambiamenti nel loro sonno dopo l'infortunio e hanno maggiori probabilità di segnalare questi cambiamenti. A motivo di questa sovrastima rilevata nei pazienti con lieve TBI, bisogna considerare anche fattori come dolore e disturbi dell'umore, comportamentali e cognitivi, che possono contribuire a ridurre le capacità di coping, portando a percezioni negative del sonno. Inoltre, come evidenziato anche da Duclos, et al. nel 2014, i pazienti con gravi TBI riportano meno disturbi nel loro sonno rispetto a quelli con mTBI e sottostimano i SWD rispetto alle misurazioni oggettive, probabilmente a causa di una scarsa consapevolezza di sé o perché non hanno percepito che i SWD fossero problematici rispetto ad altre disabilità ^[47].

Walker, et al. nel 2018 ^[48] e Nazem, et al. nel 2016 ^[45] hanno invece comparato nei loro studi di ricerca primaria il rapporto tra diario del sonno e attigrafia: entrambi hanno rilevato una mancanza di accordo tra i due strumenti, con la misura soggettiva del diario che ha sovrastimato i SWD rispetto alla misura oggettiva attigrafica. Una possibile spiegazione è già stata fornita nei paragrafi precedenti: l'attigrafia spesso presenta difficoltà a registrare i risvegli notturni, che tuttavia vengono percepiti soggettivamente e riportati nei diari. D'altra parte, lo studio di Walker includeva solo pazienti con mTBI e per tale motivo deve essere tenuto presente quanto detto precedentemente sulla sovrastima soggettiva dei SWD.

Sandsmark, et al. nel 2017 ^[34], Baumann nel 2016 ^[36], Imbach, et al. ^[49] e Lu, et al. ^[46] nel 2015 hanno invece valutato la relazione tra misure soggettive e oggettive in specifici disturbi del sonno. I loro studi hanno mostrato come i pazienti che hanno sviluppato EDS e/o pleiosonnia in seguito a trauma cranico tendano a sotto-riportare

il loro disturbi rispetto a misure oggettive (PSG e MSLT), con prevalenza di EDS che varia dal 19% a livello soggettivo al 57% se valutata con MLST. Nella valutazione dell'insonnia post-traumatica invece avviene il fenomeno contrario: i pazienti con TBI tendono a sopravvalutare i problemi di insonnia e le misure soggettive rivelano cifre più elevate rispetto ai test oggettivi.

In conclusione, le misure soggettive e oggettive spesso differiscono o presentano scarsa correlazione nella valutazione dei SWD post-traumatici. Tuttavia, questo non rende né le valutazioni soggettive né le misure oggettive meno valide: è importante ricordare infatti, come la definizione di disturbi del sonno sia “un problema soggettivo riguardante l'inizio, il mantenimento o la durata del sonno oppure la scarsa qualità ed efficacia del sonno nonostante adeguate opportunità di dormire, che si manifesta con qualsiasi forma di deficit durante il giorno” [23], ma come allo stesso tempo le valutazioni auto-riportate siano influenzate e modificate da moltissimi diversi fattori esterni (fisici, psicologici, cognitivi, emotivi, sociali e ambientali). Per tali motivi, i questionari e i test oggettivi dovrebbero essere usati sempre insieme, sia nei contesti clinici che in quelli di ricerca, adattando le valutazioni e le relative conclusioni al paziente stesso.

5.2. Incidenza

Diversi degli studi inclusi hanno indagato la prevalenza di SWD nella popolazione post-trauma cranio-cervicale. Tutti i risultati in questo capitolo e le grandi variazioni tra i diversi studi vanno però considerati alla luce di quanto discusso nei paragrafi precedenti riguardo alle diverse modalità di valutazione dei disturbi del sonno. Wolfe, et al. nel 2018 [35] e Sandsmark, et al. nel 2017 [34] hanno individuato nelle loro revisioni un'incidenza di disturbi del sonno in seguito a TBI che varia dal 30 al 70%. Questa percentuale varia in base al tipo di trauma e al tempo trascorso da esso: nei mTBI, il 13,3% dei pazienti riferisce disturbi del sonno nei primi giorni, il 33,5% a 6 settimane e il 40% a un anno. Negli adolescenti invece l'incidenza di SWD post trauma di lieve entità è minore, circa del 28% [44]. Nei TBI gravi, il 68% presenta sonno disturbato e il 78% un'efficienza media gravemente compromessa, 84% sviluppa SWD al ricovero, 66% li presenta a un mese e in fase cronica la percentuale varia dal 42 all'80%, con meno del 20% che ha mostrato miglioramenti ai follow-up a tre anni [47]. Valenza e collaboratori hanno invece studiato nel 2012 la presenza di disturbi del sonno nella popolazione con WAD: il 77% dei pazienti riferisce scarsa qualità del sonno e ha mostrato una qualità del sonno peggiore rispetto ai pazienti con Neck Pain meccanico

ad esordio insidioso ^[32]. Purtroppo non sono presenti altri studi che indagano la prevalenza di questi disturbi nella popolazione con WAD.

5.2.1. Insonnia post-traumatica

L'insonnia post-traumatica è una dei disturbi del sonno più comuni dopo TBI. La sua incidenza nella popolazione con trauma cranico può variare dal 20 al 70% ^{[36][37]}, circa il triplo della prevalenza nella popolazione generale ^{[50][51]}. L'insonnia è più comune nelle popolazioni con trauma cranico lieve: i pazienti con mTBI cronico lamentano insonnia in circa il 65% dei casi, rispetto al 50% circa dei TBI moderati-severi ^[47]. Inoltre, traumi cranici ripetuti aumentano il rischio di sviluppare insonnia ^[34].

5.2.2. Sonnolenza, fatica e aumentata richiesta di sonno post-trauma

Molti pazienti, in seguito a traumi cranici lamentano di sonnolenza diurna, fatica, aumentata richiesta di sonno (pleiosonnia e/o ipersonnia) o addirittura episodi di narcolessia. L'eccessiva sonnolenza diurna è lamentata dal 25 al 60% dei pazienti con TBI, indipendentemente dal grado di gravità del trauma ^[36]. Il 18% dei pazienti riferisce regolari pisolini diurni, mentre la narcolessia è presente dal 4 al 32% post-TBI ^{[35][37][52]}. La fatica è uno dei sintomi più lamentati dai pazienti in seguito a trauma cranico (fino al 71% può presentare fatica clinicamente significativa)^[46]. Inoltre, spesso i pazienti necessitano in media di 1,2 ore di sonno in più ogni 24 ore rispetto alla media della popolazione e fino al 52% necessita di più di 9 ore di sonno a notte, con maggior prevalenza di pleiosonnia nei pazienti con emorragia intracranica ^{[34][49]}.

5.2.3. Parasonnie post-traumatiche

Dal 5 al 42% dei pazienti post TBI lamenta diversi tipi di parasonnie. Nei pazienti adolescenti prevalgono bruxismo, enuresi e paura ad addormentarsi e al risveglio ^[34], mentre negli adulti sono più frequenti disturbi comportamentali del sonno REM (RBD), sonnambulismo, allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno e incubi ^{[35][36]}.

5.2.4. Disturbi del sonno post-traumatici legati alla respirazione

Circa un terzo dei pazienti con Traumatic Brain Injury sviluppa SWD correlati alla respirazione ^[50]. Le principali forme di disturbi del sonno sono la obstructive sleep apnea (OSA) e la central sleep apnea (CSA), con incidenza rispettivamente del 10-34% e 23-35% ^{[34][37][46]}

5.2.5. Altri SWD post-traumatici

Negli studi inclusi in questa revisione sono stati individuati in percentuale minore altri disturbi del sonno, come la restless leg syndrome, con incidenza che va dal 4 al 25%^[35]. Infine, alcuni pazienti hanno lamentato SWD secondari, dovuti a cause come dolore (25%), sindrome da stress post-traumatico (15%) o depressione/ansia (20%)^[37].

5.3. Fisiopatologia

La fisiopatologia dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale è un argomento molto dibattuto e discusso a causa della sua complessità e variabilità: i processi fisiopatologici alla base di uno SWD possono essere numerosi e differenti, e il disturbo del sonno nella maggior parte dei casi si rivela essere un fenomeno multifattoriale, a cui è difficile attribuire un preciso processo fisiopatologico. La conoscenza dei possibili fattori scatenanti SWD è tuttavia fondamentale per poter impostare il successivo trattamento dei pazienti. Di seguito vengono presentati in modo descrittivo le possibili cause e i possibili processi fisiopatologici indagati e analizzati negli articoli inclusi in questa scoping review.

5.3.1. Lesioni anatomiche

Numerosi autori hanno indagato nei loro articoli di ricerca primaria e secondaria una possibile correlazione tra lesioni neuroanatomiche radiologicamente individuabili e lo sviluppo di SWD post-traumatici. Nei diversi studi sono state trovate numerose lesioni a diverse strutture coinvolte nella regolazione del sonno e della veglia, soprattutto nei pazienti con TBI moderato-grave: infatti, circa il 90% di essi presenta lesioni e disfunzioni cerebrali individuabili tramite neuroimaging^[47]. Questa percentuale è molto inferiore nei mTBI (5-10%), nonostante la prevalenza di SWD sia comunque molto alta, come esposto nei capitoli precedenti. Questo può essere spiegato dalla multifattorialità dei disturbi del sonno, che oltre alle lesioni cerebrali possono essere causati da numerosi altri fattori di cui si tratterà nei prossimi paragrafi, oppure dall'incapacità di alcune tecniche di imaging di individuare anomalie e alterazioni minori ma comunque sufficienti a causare SWD^[34]. Le correlazioni tra lesioni cerebrali e SWD presenti negli articoli inclusi verranno analizzate di seguito in base al tipo di disturbo:

- *Insomnia post-traumatica*: è stata rilevata insonnia nei pazienti che hanno riportato durante il trauma lesioni alle regioni frontale inferiori e temporale

inferiore della corteccia cerebrale, all'ipotalamo laterale e alla formazione reticolare [35][38].

- *Ipersonnia, pleiosonnia e sonnolenza diurna*: nei pazienti che hanno lamentato un aumentato bisogno di sonno o un'eccessiva sonnolenza diurna sono state evidenziate lesioni a nuclei e circuiti di promozione della veglia: l'imaging ha evidenziato una perdita di neuroni istaminergici nei nuclei tuberomammillari nel 40% dei pazienti con EDS, danni ai sistemi di produzione di istamina e ipocretina e lesioni ipotalamiche e rostrali [36][49][53].
- *Disturbi del ritmo circadiano*: ipotalamo, nucleo sovrachiasmatico, ghiandola pineale e i tratti di connessione neuronale tra queste strutture sono stati compromessi o lesionati nei pazienti che hanno sviluppato disturbi del sonno con alterazione del ritmo circadiano in seguito a TBI o WAD [21][37][50]. Yaeger e collaboratori nel 2014 [54] hanno evidenziato come i pazienti con mTBI e SWD avevano orientamenti più lunghi e più piatti del tentorio rispetto ai pazienti con mTBI senza SWD, posizionando il bordo del tentorio più vicino alla ghiandola pineale, rendendola più vulnerabile a lesioni in seguito a mTBI o WAD e aumentando quindi il rischio di alterazioni circadiane associate.
- *Disturbi del sonno legati alla respirazione*: la presenza di Obstructive Sleep Apnea post-traumatica spesso è dovuta a lesioni della muscolatura respiratoria superiore, a cambiamenti dell'anatomia craniofaciale o a neuropatie craniali dovute al trauma. La Central Sleep Apnea invece spesso è legata a lesioni del tronco encefalico, in particolare del nucleo pontino e del mesencefalo (generatori di atonia REM) o del midollo laterale [22][35][38].

5.3.2. Disfunzioni neuro-endocrine

Esiste una forte relazione tra sistema neuroendocrino e funzioni del sonno: gli ormoni svolgono infatti un ruolo cruciale nella regolazione del sonno e delle sue varie fasi e il sonno a sua volta influenza in modo significativo la secrezione neuroendocrina. I due sistemi quindi si influenzano a vicenda e un disturbo di uno dei due può portare a disfunzioni e disregolazioni dell'altro, in entrambe le direzioni. Gli studi inclusi in questo articolo evidenziano come, nei pazienti con SWD, siano presenti differenze nel modello e nell'attività neuronale tra gli stati di sonno e veglia in specifici sistemi di eccitazione situati nel tronco encefalico, nell'ipotalamo posteriore e laterale e nel cervello anteriore

(che utilizzano neurotrasmettitori/neuropeptidi come istamina, serotonina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, glutammato e orexina/ipocretina) [34]. Howell e Griesbach, nel 2018, hanno rilevato come la compresenza di disfunzioni neuroendocrine e SWD sia più comune dopo mTBI con lesioni diffuse anche in assenza di evidenti danni istologici [22].

Una delle alterazioni neuroendocrine più frequenti è la riduzione della produzione di ipocretina-1 (orexina-1), prodotta nell'ipotalamo laterale. Baumann e collaboratori nel 2005 hanno evidenziato come l'84% dei pazienti con TBI presentasse livelli di ipocretina-1 sotto la media (<320 pg / mL). Queste percentuali aumentavano al 97% dei pazienti con TBI grave e alterazione post-traumatica rilevabile alla TAC cerebrale (Marshall da II a IV) e all'88% nei pazienti con TBI moderato. La riduzione di ipocretina scatena una catena di variazioni a livello neuroendocrino (riduzione dell'attivazione del sistema istaminergico, riduzione dell'inibizione tonica dei neuroni gabaergici, iperpolarizzazione dei neuroni talamo-corticali) che portano a una ridotta eccitabilità corticale durante il sonno (soglia motoria a riposo, RMT, significativamente più alta, figura 6) rispetto ai soggetti sani [53]. In sintesi, l'ipocretina è un neurotrasmettitore promotore della veglia, per cui una sua riduzione nei pazienti con TBI può causare eccessiva sonnolenza diurna o ipersonnia [35][50]. Tuttavia, bisogna tenere conto di come il sonno aumenti gli effetti di plasticità neuronale in seguito a un danno cerebrale, motivo per cui la sottoregolazione dell'attività ipocretinergica potrebbe essere una risposta dell'organismo per avere effetti benefici sull'esito funzionale [52].

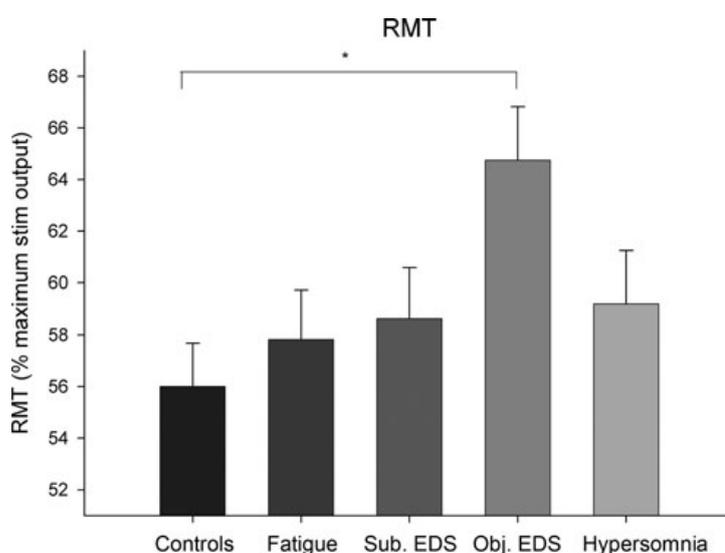


Figura 6: Aumento della soglia motoria a riposo (RMT) nei pazienti con fatica, EDS (soggettiva e oggettiva) e ipersonnia rispetto ai controlli sani. Tratto da: Nardone, et al. 2011

Un'altra importante alterazione neuroendocrina nei pazienti con SWD avviene a carico della produzione di melatonina, prodotta dalla ghiandola pineale. In condizioni fisiologiche, la sua produzione è soppressa finché la retina è colpita da luce per poi attivarsi la sera, ma diversi studi hanno evidenziato come nei pazienti con TBI o WAD possa verificarsi una ridotta produzione di melatonina anche in condizioni di oscurità. Questo avviene in circa il 41% dei pazienti con TBI moderato-severo ^[50]. Van Wieringen e collaboratori, nel 2001, hanno studiato come nei pazienti con WAD cronico il rilascio di melatonina serale (Dim light melatonin onset, DLMO) si sia verificato in media 1:24 ore più tardi rispetto al gruppo di controllo con soggetti sani ^[21], con conseguenti alterazioni post-traumatiche del ritmo circadiano del sonno ^{[35][36]}.

Disturbi del sonno causati da alterazioni del ritmo circadiano possono inoltre essere causati da modifiche dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), con disregolazione dei livelli degli ormoni cortisolo e adrenocorticotropo (ACTH, precursore del cortisolo). Nella fase acuta, alterazioni dell'HPA possono essere considerate come un adattamento al TBI, ma con il passare del tempo l'aumento della produzione di ACTH e il conseguente aumento di cortisolo che avviene nei pazienti con TBI lieve possono causare disturbi del sonno: diversi studi hanno infatti mostrato come in seguito a mTBI si possano rilevare livelli di ACTH e cortisolo maggiori e un picco di cortisolo inferiore rispetto ai controlli sani ^[6]. Howell e Griesbach, nel 2018, hanno notato come nei pazienti con TBI gravi il livello di cortisolo tenda invece a ridursi ^[22]. Le alterazioni di cortisolo possono portare a disturbi del ritmo circadiano, insonnia post-traumatica, aumento dei risvegli notturni, riduzione della qualità del sonno e sviluppo di EDS post-traumatica ^{[22][49]}.

Howell e Griesbach (2018) hanno indagato anche la relazione tra SWD, ormone tiroideo, ormone della crescita (GH) e ormoni gonadici. Il rilascio dell'ormone tiroideo è infatti regolato dai ritmi circadiani e sonno insufficiente e risvegli notturni ne interrompono la produzione, causando altri disturbi associati. Nel 45% dei pazienti con TBI cronico avviene invece una riduzione dell'ormone GH, con conseguente disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e alterazioni della produzione di ormoni sessuali (ipogonadismo maschile nel 37% dei pazienti post TBI) ^[22].

5.3.3. Alterazioni nell'architettura del sonno

Quattro studi inclusi in questa scoping review hanno indagato le alterazioni nell'architettura del sonno nei pazienti in seguito a traumi cranio-cervicali. Lu e

collaboratori, nel 2015, hanno indagato le alterazioni dello stadio 2 del sonno NREM (N2). Lo stadio N2 consiste nell'attività dei fusi del sonno, generati dalla rete talamocorticale, che servono per mantenere il sonno in uno stato tranquillo, bloccando l'input sensoriale. Alterazioni di lunga durata nel sonno in stadio 2 a seguito di TBI possono contribuire a ridurre l'attivazione, con conseguente aumento delle interruzioni del sonno [46].

Il precedente studio di Ouellet e Morin del 2006 aveva invece individuato nei pazienti con trauma cranico percentuali più elevate di sonno in stadio N1. Un aumento del sonno leggero in fase N1 può spiegare rapporti soggettivi di latenze a insorgenza prolungata del sonno o risvegli notturni che non sono confermati dal PSG: è possibile che i pazienti sperimentino soggettivamente il sonno di stadio N1 come tempo di veglia e lo riferiscano allo stesso modo, non trovando però la conferma delle misure oggettive [51].

Imbach e collaboratori (2015) hanno invece riscontrato nei pazienti con TBI un maggior consolidamento del sonno NREM, ma nessuna differenza nella ripartizione percentuale delle fasi N1, N2 e N3 rispetto ai controlli sani. Il sonno REM invece è risultato inalterato (figura 7). La maggior consolidazione del sonno NREM può essere dovuta a un aumento della neuroplasticità, che è legata all'attività elettroencefalica a onde lente. Hanno rilevato inoltre un indice di frammentazione più elevato e lo stato di veglia ha mostrato una maggiore instabilità. A livello della microarchitettura del sonno, hanno rilevato una maggior potenza Delta nei soggetti con TBI [49].

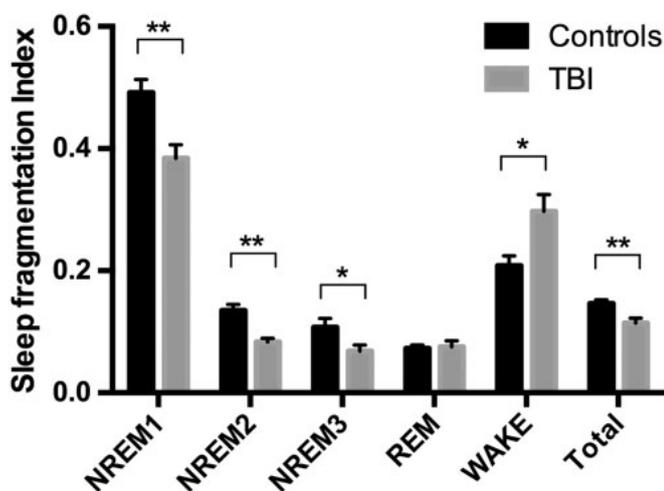


Figura 7: indice di frammentazione del sonno nelle varie fasi. Tratto da: Imbach, et al. 2015

Contrariamente agli altri studi, Duclos e collaboratori non hanno trovato anomalie nella macroarchitettura del sonno nei pazienti con mTBI acuto. Nella microarchitettura

invece, hanno rilevato una potenza delta inferiore e alfa/gamma maggiori nel sonno NREM (che può portare ad iperarousal). Nei pazienti con mTBI cronico invece hanno registrato un sonno meno efficiente, una latenza di insorgenza REM più breve e una latenza di insonnia più lunga, tempo di sonno più breve, calo del sonno REM e aumento del sonno in stadio N2 ^[47].

5.3.4. SWD secondari: altre cause di disturbi del sonno post-traumatici

Oltre alle alterazioni e ai processi fisiopatologici considerati nei capitoli precedenti, gli studi inclusi nella review hanno individuato altre possibili cause di SWD post-traumatico. I disturbi del sonno, come già descritto in precedenza, sono sempre problematiche multifattoriali, in cui, oltre al danno diretto alle strutture cerebrali, le disregolazioni dei sistemi neuroendocrini che regolano il sonno e le alterazioni della macro e micro-architettura del sonno, giocano un ruolo causale fondamentale numerosi fattori secondari. L'insonnia post-traumatica, ad esempio, può essere causata da dolore, farmaci, ansia e depressione, questioni medico-legali, epilessia post-traumatica o predisposizione genetica ^[36]. Valenza, et al. nel 2012, hanno dimostrato come, nei pazienti con WAD, maggiore è l'intensità del dolore in corso, peggiori sono i parametri del sonno (qualità, durata, efficienza) e maggiori sono i SWD ^[32]. Oltre al trauma, altre possibili cause di CSA possono essere la presenza di idrocefalo o le conseguenze della cura farmacologica ^{[35][38]}. Le parasonnie invece potrebbero avere un link patofisiologico con le sinucleinopatie (es. Parkinson), in quanto sia loro che la presenza di TBI sono considerati precursori e fattori di rischio dello sviluppo di queste patologie ^[34].

Ulteriori fattori legati alla presenza di SWD post-traumatici verranno indagati nel capitolo successivo.

5.4. Fattori associati

Esistono numerosi fattori (fisici, psicologici, cognitivi, ambientali e sociali) che sono correlati ai disturbi del sonno in seguito a trauma cranico o colpo di frusta e che sono stati indagati in letteratura. Alcuni sono conseguenze dirette del trauma, altri sequele del disturbo stesso, altri ancora fattori pre-trauma che aumentano il rischio di sviluppare SWD. In molti casi, questi fattori associati influenzano e sono a loro volta influenzati dall'alterazione del sonno, con una correlazione bidirezionale che crea una sorta di "circolo vizioso" tra SWD e comorbidità. Per tali motivi, questi fattori devono

essere valutati e trattati durante la presa in carico dei pazienti con questa tipologia di disturbi. Di seguito verranno analizzati i fattori associati indagati negli studi inclusi in questa scoping review.

5.4.1. Problematiche fisiche e sintomatologie dolorose

Sintomi somatici e dolorosi post-trauma possono influenzare in modo significativo la qualità del sonno dei pazienti: la presenza di dolore cronico può peggiorare i disturbi del sonno già presenti o essere causa di nuovi SWD come insonnia o eccessiva sonnolenza diurna ^[36]. I pazienti con WAD hanno mostrato peggiori qualità del sonno quando il dolore in corso era di intensità maggiore ^[21], mentre nei pazienti con mTBI, l'incidenza di disturbi di insonnia post-traumatica si riduceva di quasi la metà negli studi che escludevano pazienti con dolore in corso ^[47]. Anche la presenza di mal di testa cronico o vertigini è stata associata a un peggioramento dei disturbi del sonno post-traumatici ^{[42][50]}.

Sulla condizione di salute generale, un alto valore BMI è correlato allo sviluppo di disturbi del sonno legati alla respirazione e al peggioramento di altri tipi di SWD ^{[35][44]}. Anche la compresenza di diabete mellito è associata a peggiori SWD nei pazienti con TBI ^[55].

Altre problematiche fisiche, come l'incremento della circonferenza del collo o la presenza di anomalie orofaringee, possono essere causa o fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi del sonno post-traumatici legati alla respirazione ^[34].

Alcune conseguenze dei TBI, come lesioni e disturbi neurologici e in particolar modo disfunzioni ai nervi cranici (nel 29% dei pazienti, in particolare V, IX e XII), deficit della sensibilità (14% dei pazienti), alterazioni del tono muscolare, paresi o movimenti anormali come tremore o miocloni (14% dei pazienti) possano essere fattori concomitanti allo sviluppo di insonnia, OSA, CSA e sonnolenza diurna ^{[34][52]}. Infine, la presenza di insonnia è dimostrato come sia un fattore di rischio per futuri stroke ^[35].

5.4.2. Fattori psicologici

Una delle sequele più comuni in seguito a un trauma cranio-cervicale, comporta lo sviluppo di disturbi psicologici e alterazione dell'umore. 15 dei 27 articoli inclusi in questa scoping review indagano la presenza di disturbi d'ansia e depressivi nella popolazione affetta da TBI. Le scale più utilizzate per misurare la depressione e l'ansia nei pazienti con TBI sono state la *Beck Depression Inventory* (BDI), la *Beck Anxiety*

Inventory (BAI) e la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Depressione leggera è stata diagnosticata nel 15,8% della popolazione con TBI, moderata nel 15,8% e grave nel 10,5%. In totale, circa il 42% dei soggetti con TBI inclusi negli studi ha presentato sintomi da disturbi dell'umore ^{[45][56]}. Disturbi d'ansia invece colpiscono circa il 45% della popolazione con TBI (ansia leggera 36,8%, moderata nel 10,5%) ^[45].

Esiste una forte correlazione tra ansia, depressione e disturbi dell'umore e SWD come insonnia, EDS e disturbi del ritmo circadiano ^[36]: la presenza di insonnia nel periodo acuto successivo al TBI è correlata con lo sviluppo d'ansia, mentre la presenza di depressione è associata a segnalazioni di cambiamenti del sonno, peggioramento della qualità del sonno e aumento dei risvegli notturni ^[47]. Nelle persone con disturbi d'ansia è stato rilevato un aumento delle secrezioni noradrenergiche nel locus coeruleus, coinvolto anche nella regolazione del sonno. Inoltre, la struttura del sonno è regolata da ammine, acetilcolina e acido gamma-aminobutirrico, implicati anche nella patofisiologia dei disturbi dell'umore ^[56]. Anche la disregolazione di alcuni ormoni strettamente legati al sonno (come gli ormoni tiroidei, il cortisolo, gli ormoni gonadici e l'ormone della crescita), spesso presente nei pazienti con SWD post-TBI o WAD, può essere causa di disturbi dell'umore e deficit emotivi ^[22].

Nei pazienti con traumi cranio-cervicali, oltre a problemi d'ansia e dell'umore insorgono spesso altre problematiche, come disturbi psicotici e della personalità, disturbi dell'adattamento e paura o disordine post-traumatico da stress o sindrome post-concussiva, che possono influire direttamente o indirettamente sul sonno, peggiorandone la qualità e l'efficienza. Inoltre queste problematiche possono contribuire a ridurre le capacità di coping dei pazienti, portando probabilmente a percezioni negative della qualità del sonno ^{[39][42][44]}.

I pazienti con queste tipologie di disturbi hanno lamentato una qualità e un'efficienza del sonno inferiore alle misurazioni soggettive negli studi inclusi in questa review ^[57].

5.4.3. Disturbi cognitivi

Oltre a disturbi psicologici e dell'umore, i pazienti con traumi cranio-cervicali e SWD possono sviluppare anche deficit e disturbi neuro-cognitivi, che possono essere causa o conseguenza del disturbo del sonno. I traumi cranici (anche leggeri) aumentano il rischio di sviluppare disturbi cognitivi come perdita di memoria e amnesia, deficit di attenzione e velocità di elaborazione e disturbi dell'apprendimento, che possono

essere associati a SWD come insonnia e restless syndrome. Nello studio di Baumann e collaboratori (2007), il 43% dei pazienti con TBI e SWD lamentava soggettivamente deficit della memoria, mentre Morse e Kothare, nel 2018, hanno analizzato come i pazienti con disturbi del sonno post-traumatici avessero tre volte il rischio di sviluppare compromissione cognitiva e funzionale rispetto alla popolazione sana [37]. In particolare, le parasonnie (e in particolare i REM behaviour disorders) e l'apnea ostruttiva del sonno (OSA) sono fattori di rischio per problematiche neurodegenerative e associate a declini cognitivi e demenze [35].

Howell e collaboratori, nel 2018, affermano nel loro studio che i SWD post-traumatici possono causare deficit cognitivi a causa di una diminuzione della neuroplasticità e del potenziamento a lungo termine, in seguito alla disregolazione degli ormoni che influenzano il consolidamento della memoria durante il sonno. L'alterazione della produzione e dei valori di cortisolo, ormoni tiroidei, gonadici e GH può infatti avere conseguenze su attenzione, memoria, apprendimento, cognizione, metabolismo cerebrale, velocità di elaborazione delle informazioni e riduzione del QI [22].

5.4.4. Problematiche sociali e disturbi ambientali

In letteratura sono presenti dati riguardo a molte problematiche e diversi fattori esterni, ambientali e sociali, correlati ai disturbi del sonno post-traumatici. Il primo fattore esterno ad influenzare lo sviluppo dei SWD nella fase acuta dei TBI è l'impatto dell'ambiente ospedaliero: il 36% dei pazienti ospedalizzati con trauma cranico ha indicato l'ambiente ospedaliero come un importante fattore causale dei propri disturbi del sonno, a causa della diversità dall'ambiente quotidiano, delle diverse fonti di rumore (allarmi, altri pazienti, conversazioni del personale sanitario) e della somministrazione di cure 24 ore su 24. Anche l'utilizzo di farmaci sedativi, analgesici, narcotici, anticonvulsivanti e antipsicotici può contribuire allo sviluppo di diversi tipi di SWD [47].

L'abuso di sostanze è un fattore che può aggravare i disturbi del sonno. In particolare, l'abuso di alcol aggrava l'OSA, può contribuire allo sviluppo di nuovi disturbi respiratori legati al sonno nelle persone a rischio e aumenta il rischio di movimenti periodici degli arti [55][56].

Matthews e collaboratori (2016) hanno indagato nel loro studio come il lavoro attivo e a turni fosse un altro fattore che può contribuire allo sviluppo di SWD post-traumatici

[42]. Un'altra problematica causale dei disturbi del sonno può essere invece la necessità di fornire prova della disabilità, fattore che può portare ad un ampliamento della sintomatologia [56]. Infine, Pillar e collaboratori, nel 2003, hanno rilevato come l'istruzione parentale (misurata in numero di anni scolastici) era significativamente più scarsa negli adolescenti che hanno sviluppato SWD a lungo termine in seguito a TBI lieve [44].

In conclusione, in letteratura sono presenti diversi studi che trattano dei fattori associati ai disturbi del sonno in seguito a traumi cranici, di cui possono essere fattori causali o conseguenze, ma che in definitiva possono portare alla presenza di disabilità, con problemi sul funzionamento sociale (lavoro e guida) e peggiori percezione della salute e qualità della vita [22][45][52]. Invece, sulla popolazione con WAD sono stati condotti meno studi e sono presenti meno dati in merito, nonostante la conoscenza delle sequele e dei fattori associati ai colpi di frusta sia essere di grande importanza nella gestione dei pazienti.

5.5. Limitazioni e punti di forza dello studio

Questo studio presenta diverse limitazioni:

- La selezione e l'analisi degli studi e la discussione delle informazioni raccolte è stata eseguita da un singolo ricercatore, senza possibilità di un confronto che permetta la correzione di eventuali errori di valutazione personale dell'autore;
- Per la stesura della revisione sono state consultate solo alcune banche dati, con il rischio di perdita di potenziali studi eleggibili;
- Limiti intrinseci delle scoping review: pur essendo stato scritto seguendo un protocollo preciso (PRISMA-scr), questo lavoro non presenta alcune caratteristiche di una revisione sistematica, come la valutazione critica del rischio bias negli studi inclusi.

La revisione presenta i seguenti punti di forza:

- Avendo come quesito clinico l'analisi di quali aspetti di interesse allo studio fossero stati indagati in letteratura, l'inclusione nella revisione di tutte le tipologie di studi di ricerca, primari e secondari, permette di avere un quadro completo della ricerca effettuata sull'argomento;

- L'ampiezza del quesito di ricerca ha permesso di creare un quadro completo sulla patologia indagata, che potrebbe essere usato come indicazione per la stesura di future revisioni sistematiche;
- L'ampia analisi della letteratura ha messo in luce gli argomenti su cui non sono stati eseguiti studi approfonditi e che quindi sarebbe auspicabile indagare in futuro: ad esempio, la valutazione, la fisiopatologia e i fattori associati a disturbi del sonno nei pazienti con WAD sono stati analizzati solo in tre studi di ricerca primaria e non sono stati inclusi studi di ricerca secondaria in merito, nonostante l'incidenza della patologia sia comunque rilevante.

6. CONCLUSIONE

La presente revisione si poneva l'obiettivo di indagare quali studi fossero presenti in letteratura riguardo ai disturbi del sonno insorti in seguito a traumi cranio-cervicali e in particolare di rispondere ai seguenti quesiti di ricerca: *“quali processi valutativi per i disturbi del sonno post traumatico sono presenti in letteratura? Quali studi sono stati effettuati riguardo ai meccanismi fisiopatologici dei disturbi del sonno post-trauma cranio-cervicale? Quali fattori psicologici, ambientali o sociali associati sono stati indagati?”*

La ricerca effettuata e gli studi inclusi hanno permesso di fare il quadro di cosa sia stato indagato in letteratura.

La valutazione dei disordini del sonno post-traumatici è complessa e deve tenere conto di numerosi aspetti, tra cui la salute generale del paziente, le sue condizioni fisiche, psicologiche e cognitive. Tra le misure specifiche presenti in letteratura, i questionari soggettivi possono essere strumenti di valutazione facilmente utilizzabili e disponibili, ma i loro risultati non sono sempre attendibili e possono essere molto variabili in base alle comorbidità, alla tipologia di trauma e ai fattori associati. Inoltre, solo tre questionari, il *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*, la *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* e l'*Insomnia Severity Index (ISI)*, sono stati almeno parzialmente validati su pazienti con TBI. I test oggettivi invece permettono una misurazione obiettiva del sonno, ma hanno lo svantaggio di essere più costosi e di non riuscire a misurare il sonno nelle condizioni quotidiane (con quindi possibili modifiche) o con sufficiente precisione, oltre a non tenere conto della reale influenza che il disturbo ha sulla vita del paziente. Questi elementi possono portare a numerose discordanze tra misure soggettive e oggettive, motivo per cui è importante conoscerli e considerarli durante le valutazioni, che dovrebbero sempre prevedere l'utilizzo sia di questionari che di test diagnostici. Per le ricerche future sarebbe auspicabile la validazione dei questionari anche sui pazienti con WAD, nonché precisi studi riguardo ai processi valutativi da adottare e indicazioni su come interpretare le discordanze tra misure soggettive e oggettive nei diversi pazienti. L'importanza di effettuare studi in questo ambito è sottolineata anche dall'alta incidenza di questi disturbi nella popolazione traumatizzata, in percentuali molto più elevate rispetto alla popolazione generale.

Numerosi studi hanno indagato i possibili processi fisiopatologici alla base dei disturbi del sonno nei pazienti con trauma cranico o colpo di frusta. Tra le possibili cause dei

disturbi sono state rilevate lesioni a carico di importanti strutture responsabili del controllo del sonno o della veglia, come ipotalamo, nucleo soprachiasmatico, tronco encefalico o corteccia cerebrale frontale e temporale. Altre possibili cause di SWD indagate in letteratura sono le disfunzioni neuroendocrine che possono svilupparsi in seguito a traumi cranio-cervicali, che alterano la produzione di ormoni e neurotrasmettitori e che hanno un rapporto di influenza reciproca con molti sistemi regolatori del sonno. Inoltre, nei pazienti con SWD post-traumatici sono stati rilevati anche alterazioni dell'architettura del sonno, con aumento del sonno leggero, variazioni della fase REM e cambiamenti nella microstruttura del sonno-veglia, che possono spiegare diverse lamentele da parte dei pazienti. In conclusione, in letteratura sono presenti numerosi studi che indagano diverse possibili cause di SWD, alle volte entrando in contrasto anche l'uno con l'altro, ma l'aspetto importante ed evidente da considerare, sia in ottica clinica, sia per le ricerche future, è come un disturbo del sonno post-traumatico non sia mai causato da un singolo processo fisiopatologico, ma sia sempre di natura multifattoriale, in quanto conseguenza di diverse alterazioni o lesioni e influenzato da numerosi fattori interni o esterni.

Infine, sono numerosi e differenti i fattori associati ai SWD post-traumatici indagati in letteratura, che possono svilupparsi presentarsi prima, in concomitanza o successivamente ad essi e che influenzano e sono a loro volta influenzati dai disturbi del sonno. Possono essere fattori fisici, emotivi, psicologici, cognitivi, ambientali o sociali: è importante sempre valutarli e considerarli durante la presa in carico del paziente, in quanto possono modificare in modo significativo sia la valutazione del disturbo del sonno che l'esito di eventuali trattamenti.

È importante sottolineare inoltre, come siano presenti molti lavori che indagano i SWD in seguito a trauma cranico, mentre gli studi effettuati su pazienti con Whiplash sono ancora molto limitati. È presente infatti un vuoto nella letteratura scientifica sulla relazione tra disturbi del sonno e WAD, nonostante la prevalenza di SWD in questa popolazione sia comunque molto rilevante. Acquisire ulteriori conoscenze in questo campo permetterebbe ai professionisti sanitari di ottimizzare la gestione di questi pazienti, con maggiori benefici per i pazienti stessi, nonché una riduzione dell'impatto negativo sociale ed economico che questi disturbi comportano.

7. KEY POINTS

- L'insorgenza di disturbi del sonno in seguito a traumi cranici e colpi di frusta è una conseguenza che può compromettere la qualità della vita dei pazienti e pertanto deve essere affrontata nel miglior modo possibile;
- La valutazione dei SWD post-traumatici deve essere globale e impostata direttamente sul paziente, tenendo conto di tutte le sue caratteristiche e le possibili problematiche fisiche, cognitive, psicologiche e sociali del soggetto;
- In letteratura sono presenti numerosi strumenti di valutazione soggettivi e oggettivi, ognuno dei quali con vantaggi e limiti, molti dei quali però non sono stati validati su pazienti con traumi cranio-cervicali. Inoltre, le misurazioni soggettive e oggettive spesso possono dare risultati contrastanti: per questo motivo è importante conoscere i fattori che possono influenzare le valutazioni ed eseguire sempre sia questionari che test diagnostici;
- Molti studi hanno indagato la prevalenza di SWD nella popolazione con traumi cranio-cervicali: nonostante i differenti metodi valutativi, tutti sono concordi nell'affermare che i disturbi del sonno sono una problematica frequente e comune nei pazienti traumatizzati e per questo motivo è importante conoscerli e saperli valutare e trattare;
- I SWD post-traumatici sono sempre di origine multifattoriale. In letteratura sono presenti studi riguardo alla loro correlazione con lesioni cerebrali, disfunzioni endocrine, alterazione della macro e microarchitettura del sonno e influenza di fattori associati. Durante la presa in carico del paziente è importante valutare ogni possibile aspetto;
- Numerosi fattori fisici, psicologici, cognitivi, sociali e ambientali vengono indagati in letteratura come possibile causa o conseguenza di SWD post-traumatici. Ogni fattore ha un rapporto di influenza reciproco con i disturbi del sonno e per tale motivo deve essere considerato e affrontato;
- La letteratura scientifica presenta ancora molte lacune riguardo alla valutazione, alla fisiopatologia e al trattamento dei SWD post WAD, nonostante la loro alta incidenza nella popolazione con questa tipologia di trauma.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Marin, J.R., Matthew D., Weaver, MD Donald M., et al. "Trends in Visits for Traumatic Brain Injury to Emergency Departments in the United States." *JAMA*, 2014: 311(18):1917-1919.
2. Cassidy, JD, LJ Carroll, and P Cote. "Does multidisciplinary rehabilitation benefit whiplash recovery? Results of a population based incidence cohort study." *Spine*, 2007: 32:126-31.
3. Cassidy, JD, et al. "Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury." *J Rehabil Med*, 2004: 43:28–60.
4. Ashman, T. A., W. A. Gordon, J. B. Cantor, and M. R. Hibbard. "Neurobehavioral Consequences of Traumatic Brain Injury." *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 2006: 73(7),999-1005.
5. Rapoport, M. J., and A. Feinstein. "Outcome following traumatic brain injury in the elderly: A critical review." *Brain Inj*, 2000: 14(8), 749-761.
6. Zhou, D, Y Zhao, Y Wan, and et al. "Neuroendocrine dysfunction and insomnia in mild traumatic brain injury patients." *Neurosci Lett.*, 2016: 610:154–159.
7. Corrigan, JD, and J. Bogner. "Initial reliability and validity of the Ohio." *JHeadTraumaRehabil.*, 2007: 22(6):318–329.
8. Marshall, L.F., et al. "The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography." *J. Neurotrauma*, 1992: Suppl. 1, S287– S292.
9. Spearing, NM, LB Connelly, S Gargett, and M. Sterling. "Does injury compensation lead to worse health after whiplash? A systematic review." *Pain*, Jun 2012: 153(6);1274-82.
10. Sterling, M, and J. Kenardy. "Physical and psychological aspects of whiplash: Important considerations for primary care assessment." *Man Ther*, May 2008: 13(2):93-102.
11. Pearce, JMS. "Whiplash injury: a reappraisal." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989: 52: 1329-31.

12. Fanò, Giorgio. "Fisiologia dell'uomo." Capitolo 8: 215-220. Milano: Edi.Ermes, 2012.
13. Kavanau, JL. "Memory, sleep, and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance." *Neuroscience*, 1997: 79: 7-44.
14. Candido, Elena. "La qualità del sonno nel dolore di spalla: sintesi narrativa della letteratura recente [Tesi]." Università degli studi di Genova, Campus di Savona - mRDM, 2019.
15. Uchida, S. "Analisi computerizzata del segnale EEG e suoi significati neurofisiologici." *Boll AIMS, Medicina del Sonno*, 2000: 2: 2-5.
16. Placidi, Fabio, and Andrea Romigi. "Neurofisiologia del sonno e tecniche di analisi." *Noos*, 2004: 1. 7-14.
17. Ruggiero, C, M Giacomini, G Schiavi, L Nobili, and F Ferrillo. "An integrated model of sleep regulation." *Stud Health Technol Inform*, 1997: 43: 581-5.
18. Luppi, PH, Peyron, C, and P Fort. "Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep." *Sleep Med Rev.*, 2017: 32:85-94.
19. Hobson, JA, RW McCarley, and PW Wyzinski. "Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups." *Science*, 1975: 189(4196):55-58.
20. Pace-Schott, EF, and JA Hobson. "The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks." *Nat Rev Neurosci.*, 2002: 3(8):591-605.
21. Van Wieringen, S, T Jansen, M.G Smits, J.E Nagtegaal, and A.M.L Coenen. "Melatonin for Chronic Whiplash: Randomised, Placebo-Controlled Trial." *Clin Drug Invest.*, 2001: 21(12).
22. Howell, S, and GS Griesbach. "The interplay between neuroendocrine and sleep alterations following traumatic brain injury." *NeuroRehabilitation.*, 2018: 43(3):327–345.
23. Sateia, M.J., D.J. Buysse, A.D. Krystal, D.N. Neubauer, and J.L. Heald. "Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline." *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017: 13(2): 307–349.

24. Maini, Irene. "Relazione tra disturbi del sonno e low back pain: revisione sistematica della letteratura [Tesi]." Università degli studi di Genova, campus di Savona - mRDM, 2019.
25. Thorpy, MJ. "International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester: American Sleep Disorders Association." 1990.
26. American Academy of Sleep Medicine. "International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed." Westchester: American Academy of Sleep, 2005.
27. American Academy of Sleep Medicine. " International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed." Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
28. Sateia, MJ. "International Classification of Sleep Disorders -Third Edition: highlights and modifications." *Chest*, 2014: 146(5):1387–1394.
29. American Psychiatric Association. " Sleep-wake disorders." May 2012.
30. Thorpy, MJ. "Classification of Sleep Disorders." *Neurotherapeutics*, 2012: 9:687–701.
31. Vermaelen, J, P Greiffenstein, and BP De Boisblanc. "Sleep in traumatic brain injury." *Crit Care Clin*, Jul 2015: 31(3):551-61.
32. Valenza, MC, G Valenza, E González-Jiménez, AI De-la-Llave-Rincón, M Arroyo-Morales, and C Fernández-de-Las-Peñas. "Alteration in sleep quality in patients with mechanical insidious neck pain and whiplash-associated neck pain." *Am J Phys Med Rehabil*, Jul 2012: 91(7):584-91.
33. Gállego Pérez-Larraya, JT, JB Toledo, E Urrestarazu, and J Iriarte. "Classification of sleep disorders." *An Sist Sanit Navar*, 2007: 30 Suppl 1:19-36.
34. Sandsmark, DK, JE Elliott, and MM Lim. "Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury: Synthesis of Human and Animal Studies." *Sleep*, May 2017: 1;40(5) .
35. Wolfe, LF, AS Sahni, and H Attarian. "Sleep disorders in traumatic brain injury." *NeuroRehabilitation*, 2018: 43(3):257-266.
36. Baumann, CR. "Sleep and traumatic brain injury." *Sleep Med Clin*, Mar 2016: 11(1):19-23.

37. Morse, AM, and SV Kothare. "Sleep disorders and concussion." *Handb Clin Neurol.*, 2018: 158:127-134.
38. Sampathkumar, H, C DiTommaso, E Holcomb, and S Tallavajhula. "Assessment of sleep after traumatic brain injury (TBI)." *NeuroRehabilitation.*, 2018: 43(3):267-276.
39. Mollayeva, T, T Kendzerska, and A Colantonio. "Self-report instruments for assessing sleep dysfunction in an adult traumatic brain injury population: a systematic review." *Sleep Med Rev.*, 2013: 17(6):411-423.
40. Fictenberg, NL, SH Putna, NR Mann, RD Zafonte, and AE Millard. "Insomnia screening in postacute traumatic brain injury: utility and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index." *Am J Phys Med Rehabil.*, 2001: 80(5):339-345.
41. Masel, BE, RS Scheibel, T Kimbark, and ST Kuna. "Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries." *Arch Phys Med Rehabil.*, 2001: 82(11):1526-1532.
42. Matthews, EE, GM Signoracci, K Stearns-Yoder, and LA Brenner. "A Qualitative Study of Sleep-Wake Disturbance Among Veterans With Post-Acute Moderate to Severe Traumatic Brain Injury." *J Head Trauma Rehabil.*, 2016: 31(2):126-135.
43. Kaufmann, CN, HJ Orff, RC Moore, L Delano-Wood, CA Depp, and DM Schiehser. "Psychometric Characteristics of the Insomnia Severity Index in Veterans With History of Traumatic Brain Injury." *Behav Sleep Med.*, 2019: 17(1):12-18.
44. Pillar, G, E Averbooch, N Katz, N Peled, Y Kaufman, and E Shahar. "Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury." *Pediatr Neurol.*, 2003: 29(2):131-135.
45. Nazem, S, JE Forster, LA Brenner, and EE Matthews. "Actigraphic and Sleep Diary Measures in Veterans With Traumatic Brain Injury: Discrepancy in Selected Sleep Parameters." *J Head Trauma Rehabil.*, 2016: 31(2):136-146.
46. Lu, W, JB Cantor, RN Aurora, and et al. "The relationship between self-reported sleep disturbance and polysomnography in individuals with traumatic brain injury." *Brain Inj.*, 2015: 29(11):1342-1350.
47. Duclos, C, M Dumont, C Wiseman-Hakes, and et al. "Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury." *Pathol Biol (Paris).*, 2014: 62(5):252-261.

48. Walker, JM, C Mulatya, D Hebert, SH Wilson, AS Lindblad, and LK Weaver. "Sleep assessment in a randomized trial of hyperbaric oxygen in U.S. service members with post concussive mild traumatic brain injury compared to normal controls." *Sleep Med.*, 2018: 51:66-79.
49. Imbach, LL, PO Valko, T Li, and et al. "Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial." *Brain.*, 2015: 138(Pt 3):726-735.
50. Grima, NA, JL Ponsford, and MP Pase. "Sleep complications following traumatic brain injury." *Curr Opin Pulm Med.*, 2017: 23(6):493-499.
51. Ouellet, MC, and CM Morin. "Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study." *Sleep Med.*, 2006: 7(6):486-497.
52. Baumann, CR, E Werth, R Stocker, S Ludwig, and CL Bassetti. "Sleep-wake disturbances 6 months after traumatic brain injury: a prospective study." *Brain.*, 2007: 130(Pt 7):1873-1883.
53. Nardone, R, J Bergmann, A Kunz, and et al. "Cortical excitability changes in patients with sleep-wake disturbances after traumatic brain injury." *J Neurotrauma.*, 2011: 28(7):1165-1171.
54. Yaeger, K, L Alhilali, and S Fakhran. "Evaluation of tentorial length and angle in sleep-wake disturbances after mild traumatic brain injury." *AJR Am J Roentgenol.*, 2014: 202(3):614-618.
55. Baumann, CR, R Stocker, HG Imhof, and et al. "Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury." *Neurology.*, 2005: 65(1):147-149.
56. Mollayeva, T, A D'Souza, and S Mollayeva. "Sleep and Psychiatric Disorders in Persons With Mild Traumatic Brain Injury." *Curr Psychiatry Rep.*, 2017: 19(8):47.
57. Schlesinger, I, R Hering-Hanit, and Y Dagan. "Sleep disturbances after whiplash injury: objective and subjective findings." *Headache.*, 2001: 41(6):586-589.