



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. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

La relazione tra i disturbi del sonno e il dolore cronico muscoloscheletrico: una revisione narrativa

Candidata:

Adele Occhionero

Relatore:

Gianpaolo Lucato

ABSTRACT

Background La correlazione tra disturbi del sonno e dolore cronico muscolo scheletrico è stata ampiamente dimostrata: studi epidemiologici hanno dimostrato che la carenza di sonno e una minore qualità di riposo sono fattori di rischio per lo sviluppo di dolore cronico e che, alle condizioni di dolore cronico, spesso vi sono associati disturbi del sonno. Tuttavia, rimangono molte domande sulla direzione della causalità nella loro associazione, nonché sui meccanismi che possono spiegare la loro correlazione.

Obiettivo Questo lavoro esamina criticamente la recente letteratura nel tentativo di esporre lo stato dell'arte su temi emergenti relativi alla direzionalità e ai determinanti fisiologici alla base della relazione tra sonno e dolore.

Materiali e metodi La ricerca è stata effettuata su PubMed, Cochrane Library e PEDro secondo la stringa di ricerca ottenuta dall'utilizzo dei seguenti termini chiave: "chronic pain", "sleep wake disorders" e "adult".

Risultati Dalla ricerca sono emersi 9 narrative reviews, 9 cross-sectional studies, 7 prospective studies, 2 RCT e 2 metanalisi.

Discussione Dagli studi analizzati emerge una consolidata natura bidirezionale tra i domini sonno e dolore. Sembrano essere interessati diversi meccanismi neurofisiologici tra cui il sistema oppioide, monoaminergico, immunitario ed endocannabinoide, e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La privazione del sonno pare indurre anche una risposta infiammatoria di basso grado mediata dalla glia che porta a una maggiore sensibilità al dolore. Visti i numerosi effetti collaterali anche sui disturbi del sonno, il trattamento farmacologico nelle persone con dolore cronico e disturbi del sonno andrebbe somministrato solo ai soggetti accuratamente selezionati. Il trattamento comportamentale invece, come la Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I), risulta essere il trattamento d'elezione per curare i disturbi del sonno.

Conclusione Vista la stretta correlazione tra i domini sonno e dolore, la valutazione delle molteplici dimensioni del sonno e le strategie di trattamento di base dovrebbero essere incorporate nell'assistenza di routine dei pazienti con dolore cronico e incluse nell'educazione al dolore e nella formazione dei professionisti sanitari.

INDICE

1. *BACKGROUND TEORICO*

1.1 L'architettura del sonno.....	1
1.2 I principali disturbi del sonno.....	3
1.3 La valutazione dell'insonnia.....	7
1.4 Il dolore cronico muscoloscheletrico.....	8
1.4.1 Meccanismi generali del dolore cronico.....	9

2. *LA RICERCA*

2.1 Materiali e Metodi.....	12
2.1.1 Obiettivo dell'elaborato.....	12
2.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi.....	12
2.1.3 Strategie di ricerca.....	13

3. *I RISULTATI*

3.1 Selezione degli studi.....	14
3.2 Flow chart degli studi selezionati.....	15
3.3 Tavola sinottica degli studi selezionati.....	16
3.4 Overview dei risultati.....	38

4. *LA DISCUSSIONE*

4.1 Relazione sonno-dolore: quale direzione?.....	39
4.2 I meccanismi alla base dell'interazione.....	42
4.3 Considerazioni sul trattamento conservativo e farmacologico	47

5. Conclusioni.....

5.1 Key points.....	52
---------------------	----

6. Bibliografia.....

53

1. BACKGROUND TEORICO

Il dolore cronico e i disturbi del sonno sono molto comuni nella popolazione generale. Infatti, la prevalenza del dolore cronico muscoloscheletrico varia dal 10% al 40% ed è paragonabile alla prevalenza dei disturbi del sonno (dal 10% al 36%)¹. Ampie prove di efficacia hanno dimostrato negli anni la correlazione tra sonno e dolore: la prevalenza dei disturbi del sonno spazia dal 50% all'88% tra i pazienti che presentano dolore cronico muscoloscheletrico² e almeno il 50% degli individui con insonnia, il disturbo del sonno più comunemente diagnosticato, soffre di dolore cronico³. La maggior parte dei soggetti con dolore cronico infatti impiega più tempo ad addormentarsi, dorme meno a lungo e ha un sonno frammentato⁴. Così come il dolore influenza i pattern del sonno, i disturbi del sonno sembrano esacerbare il dolore stesso: in soggetti che presentano dolore, un sonno disturbato sembra esacerbare il dolore il giorno successivo⁵.

Esistono prove convincenti a sostegno dell'ipotesi che l'associazione tra dolore e sonno sia di natura bidirezionale², tuttavia i determinanti fisiologici alla base della loro relazione non sono ancora del tutto chiari⁶.

Nonostante le crescenti prove di efficacia a favore dell'associazione bidirezionale tra dolore e sonno e i comprovati effetti deleteri della privazione del sonno sull'umore, la sensibilità al dolore e la disabilità, nella pratica clinica rimangono ancora troppo trascurati gli aspetti legati ai disturbi del sonno quando si trattano i pazienti che soffrono di dolore cronico².

1.1 Architettura del sonno

Il sonno è un complesso processo fisiologico e comportamentale che consente parzialmente all'individuo di isolarsi dall'ambiente esterno, che è ritenuto essenziale per il recupero psicologico e fisico, il consolidamento della memoria, la modulazione emotiva, le prestazioni e l'apprendimento.

Il sonno è regolato da tre grandi sistemi fisiologici:

1) un sistema omeostatico che aumenta l'impulso del sonno con l'aumento delle ore trascorse restando svegli;

2) un processo circadiano che genera un ritmo biologico del sonno e della sveglia quotidianamente;

3) un sistema eccitatorio che promuove la vigilanza in opposizione all'impulso a dormire.

Il sistema omeostatico lavora per mantenere una determinata quantità di sonno in accumulo per le notti successive. L'impulso della necessità di dormire è determinato dalla quantità di sonno acquisita precedentemente e dalla quantità di attività svolte durante le ore di veglia⁷.

Il sonno può essere sostanzialmente suddiviso in due fasi principali: movimento oculare non rapido (NREM) e movimento oculare rapido (REM). Ciascuna di queste fasi è classificata in base a diversi attributi fisiologici, comportamentali, neurochimici ed elettrofisici. Secondo i parametri dell'elettroencefalogramma (EEG), il sonno NREM può essere ulteriormente suddiviso in tre diverse fasi²: N1 e N2, caratterizzate da soglie di eccitazione inferiori e spesso denominate "sonno leggero"; e N3 e N4 o "sonno profondo", caratterizzate da soglie di eccitazione più elevate e predominanza dell'attività cerebrale a onde lente. Mentre il sonno NREM è associato a una diminuzione dell'attività mentale e fisica, la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e la respirazione⁸, il sonno REM o "paradosso", che segue la fase NREM nel ciclo del sonno, è caratterizzato da un aumento dell'attività mentale mentre i muscoli rimangono inattivi⁹. Durante la fase REM, i pattern EEG sono più variabili e parametri fisiologici come la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna o la frequenza respiratoria sono instabili. I sogni si verificano in tutte le fasi del sonno, ma la REM è caratterizzata da sogni più vividi o creativi¹⁰. Negli adulti sani, l'inizio del sonno di solito si verifica entro 20-30 minuti dopo essersi coricati. Una tipica notte di sonno comprende 3-5 cicli ultradiani da NREM a REM (90 minuti in media, ad eccezione del primo ciclo che dura circa 120 minuti), dove un sonno più leggero si trasforma in sonno profondo, seguito da una fase REM. Con l'avanzare della notte, la durata e la frequenza degli stadi N3 e N4 diminuiscono, lo stadio 2 diventa più predominante e le fasi REM si allungano¹¹ (Figura 1).

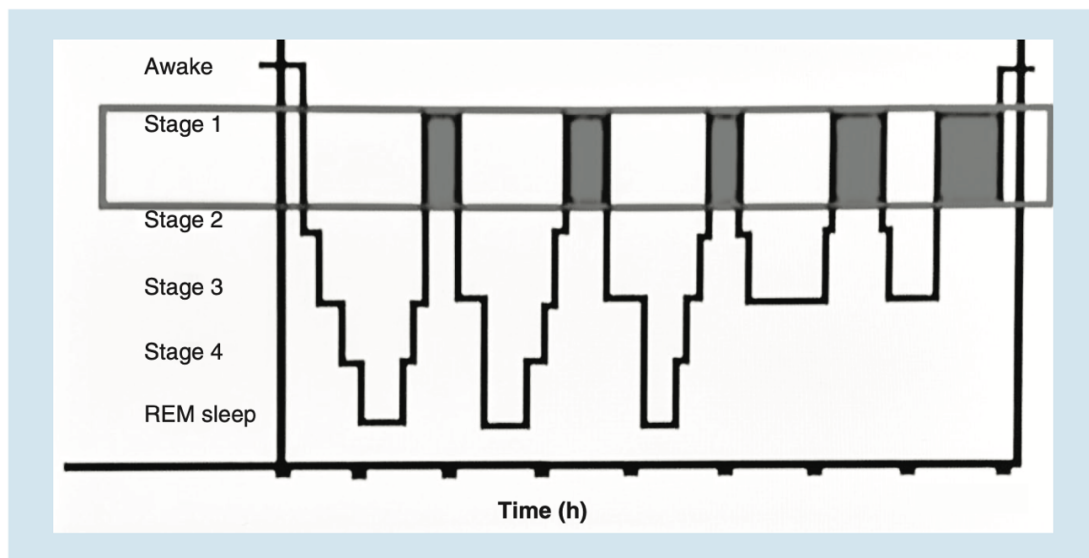


Figura 1: Rappresentazione grafica delle diverse fasi del sonno e di come vengono attraversate ciclicamente durante la notte (Woo et al., 2020)

Nell'uomo il ritmo endogeno circadiano normalmente è poco più di 24 ore, anche se l'esposizione a stimoli ambientali, specialmente alla luce, potrebbe farlo cambiare. Il sistema eccitatorio si contrappone allo stimolo del sonno promuovendo la vigilanza. Questo sistema può essere attivato da stress, situazioni emotive e stimolazioni ambientali, solitamente quando l'organismo considera ciò che accade intorno come situazione a rischio⁸.

1.2 I principali disturbi del sonno

Insomnia

Secondo la classificazione internazionale dei disturbi del sonno l'insonnia può essere classificata come un disturbo del sonno primario o un sintomo secondario a una condizione medica concomitante. È definita come una difficoltà frequente e persistente ad addormentarsi, oppure come difficoltà a riprendere il sonno dopo il risveglio notturno, nonostante ci siano tempo e circostanze adeguati per dormire¹². L'insonnia provoca insoddisfazione generale del sonno e disturbi durante il giorno⁶. Le conseguenze comuni riportate dai soggetti con insonnia includono affaticamento,

difficoltà di concentrazione, riduzione dell'attenzione e del funzionamento della memoria, ridotta motivazione, irritabilità e sonnolenza diurna¹³. Inoltre, diversi studi hanno indicato che i sintomi dell'insonnia aumentano il rischio di disturbi psichiatrici e malattie cardiovascolari e infiammatorie¹⁴.

Anche se esistono diversi modelli interpretativi per descrivere l'insonnia ed il suo instaurarsi come condizione cronica, quello più diffuso è il modello comportamentale a tre fattori di Spielman¹⁵ (Figura 2).

Il modello delinea come insorga l'insonnia e come da acuta diventi cronica e possa autopertuarsi; esso è basato sull'interazione di tre fattori: i primi due (fattori predisponenti e precipitanti) rappresentano come l'insonnia possa instaurarsi, mentre il terzo (fattore perpetuante) mostra come il comportamento possa modulare lo stato di cronicità.

I fattori predisponenti si estendono per tutto lo spettro biopsicosociale; spesso sono presenti fattori biologici, come aumentato metabolismo basale, iperattività o alterazioni importanti dei sistemi dei neurotrasmettitori associati al sonno e alla vigilanza.

I fattori psicologici includono l'elevata preoccupazione o la tendenza a rimuginare eccessivamente. I fattori sociali, anche se raramente indagati a livello teorico, possono includere delle particolarità, come avere un partner con orari diversi dai propri oppure l'adozione di un pattern di sonno diverso da quello preferibile per cause lavorative o altro¹⁶.

Si ritiene che l'insonnia cronica si manifesti principalmente in pazienti con fattori predisponenti o costituzionali. Questi fattori possono causare la notte occasionale di sonno disturbato ma non l'insonnia cronica. Un fattore precipitante, come un importante evento della vita, fa sì che il paziente soffra di insonnia acuta. Se nelle settimane o nei mesi successivi si verificano cattive abitudini del sonno o altri fattori perpetuanti, si sviluppa insonnia cronica nonostante la rimozione del fattore precipitante.

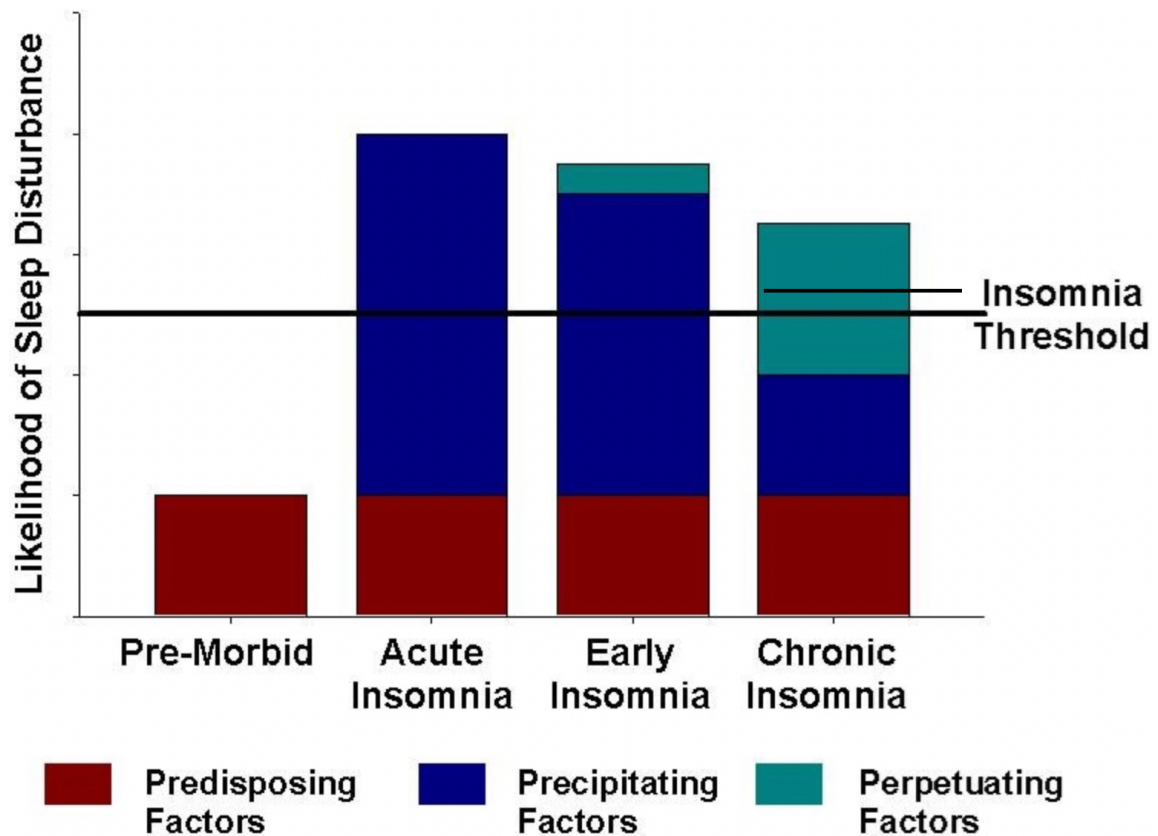


Figura 2: Modello teorico dei fattori che causano l'insonnia cronica (adattato da Spielman et al., 1987)

La maggior parte dei modelli, comunque, categorizza l'insonnia come un disturbo dato da una condizione di *iper-arousal* di diversi sistemi. Gli elevati livelli di *arousal* raggiunti e la ricorrenza con i quali si ripresentano sono incompatibili con il sonno ed il suo ciclo e possono portare all'instaurarsi di atteggiamenti non adeguati che, nel lungo periodo, perpetuano il disturbo fino alla cronicizzazione¹⁷.

Obstructive Sleep Apnea (OSA)

La sindrome delle apnee ostruttive (OSA) è caratterizzata da cinque o più eventi all'ora di ostruzione parziale (ipopnea) o completa (apnea) delle vie aeree superiori e risvegli correlati allo sforzo respiratorio durante il sonno, con ipossiemia intermittente e risvegli associati². La sintomatologia include la segnalazione di sonno non ristoratore, scarsa qualità del sonno, russamento, sensazione di soffocamento o soffocamento durante il sonno, risvegli causati dalla cessazione del respiro e ripercussioni diurne come eccessiva

sonnolenza diurna e affaticamento. I principali fattori di rischio associati sono l'età avanzata, il sesso maschile, l'aumento del BMI e della circonferenza del collo e le alterazioni cranio-facciali¹⁴. Con la crescente epidemia di obesità, il più importante fattore di rischio per OSA, la prevalenza della malattia aumenterà nei prossimi anni rappresentando così un importante problema di salute pubblica⁹. Infatti, è ormai riconosciuta un'associazione tra OSA e ipertensione, sindrome metabolica, diabete, insufficienza cardiaca, malattia coronarica, aritmie, ictus, ipertensione polmonare, disturbi neurocognitivi e dell'umore. I risultati degli studi clinici non supportano la chirurgia e la terapia farmacologica come trattamento di prima linea¹⁴.

La pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) rappresenta il trattamento di scelta nella maggior parte dei pazienti. La CPAP si è dimostrata efficace nel ridurre i sintomi, la morbilità e la mortalità cardiovascolare e le sequele neurocognitive, ma spesso risulta essere scarsamente tollerata¹⁷.

Restless Leg Syndrome (RLS)

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è un disturbo neurologico sensorimotorio caratterizzato dai seguenti criteri diagnostici: un'urgenza di muoversi che di solito è associata a sensazioni anomale alle gambe e sintomi che sono generati o peggiorati dal riposo, alleviati dal movimento e più gravi di notte². La sindrome delle gambe senza riposo ha una vasta gamma di gravità, da minimamente fastidiosa a gravemente invalidante per la vita quotidiana¹⁸. La RLS è un disturbo presente nella popolazione generale dal 4,1% al 10,6%, con una preponderanza nelle donne, specialmente durante la terapia con estrogeni o dopo il parto⁶. Il sintomo che definisce la RLS è l'impulso a muovere le gambe a riposo, frequentemente associato a sintomi sensoriali sgradevoli degli arti inferiori. È stata sospettata un'associazione di RLS con neuropatie periferiche simmetriche distali e la RLS è stata collegata a neuropatia sensoriale subclinica o delle piccole fibre, polineuropatia sensoriale diabetica e altre neuropatie¹⁸. La maggior parte dei pazienti con RLS riporta gravi disturbi del sonno e sintomi sensoriali spiacevoli e talvolta dolorosi descritti come trazione, puntura, formicolio, prurito, pizzicore, o crampi

¹⁹.

Il basso tasso di diagnosi dato a coloro che presentano sintomi di RLS riflette l'attuale mancanza di comprensione del disturbo. Poiché la RLS non è generalmente riconosciuta come un disturbo clinicamente significativo, potrebbe esserci una tendenza a tenere conto di questi sintomi di RLS come espressione di condizioni mediche meglio riconosciute, come sindromi dolorose associate a problematiche di colonna, neuropatia periferica o artrite.¹⁸

1.3 La valutazione dell'insonnia

L'insonnia viene diagnosticata principalmente mediante valutazione clinica attraverso un'accurata anamnesi del sonno e una dettagliata storia medica, farmacologica e psichiatrica. L'anamnesi dovrebbe indagare disturbi specifici di insonnia, condizioni pre-sonno, schemi sonno-veglia, altri sintomi correlati al sonno e conseguenze durante il giorno¹⁷. L'anamnesi aiuta a stabilire il tipo e l'evoluzione dell'insonnia, i fattori che si perpetuano e l'identificazione di condizioni mediche e psichiatriche concomitanti.

Gli strumenti che sono utili nella valutazione e nella diagnosi differenziale dell'insonnia includono questionari autosomministrati, diari del sonno, elenchi di controllo dei sintomi, test di screening psicologico e interviste al partner di letto⁶.

Il paziente dovrebbe completare: (1) un questionario medico / psichiatrico generale per identificare i disturbi in comorbidità (2) la scala della sonnolenza di Epworth o altra valutazione della sonnolenza per identificare i pazienti assennati e i disturbi della sonnolenza concomitanti (3) due settimane di sonno registrato per identificare i modelli generali dei tempi sonno-veglia e la variabilità quotidiana²⁰.

Scale di autovalutazione

La selezione di una misura di autovalutazione dipende dagli obiettivi del clinico, che possono variare dallo screening e diagnosi al monitoraggio dei disturbi del sonno. Esistono diverse scale di valutazione del sonno che valutano più dimensioni del sonno, tra cui la qualità del sonno, l'inizio del sonno, la valutazione post-sonno e gli esiti generici¹⁴. Di questi, le misure di valutazione della qualità del sonno e del post-sonno sono le più utilizzate². Ogni misura ha diversi gradi di utilità a seconda della natura del

disturbo del sonno, del livello di gravità e delle caratteristiche specifiche del sonno che il clinico cerca di valutare. È importante selezionare uno strumento del sonno che si adatti alle dinamiche del contesto clinico, come vincoli di tempo, carico del paziente e risorse del personale. Le scale di autovalutazione riguardanti l'insonnia più utilizzate in letteratura sono le seguenti:

Epworth Sleepiness Scale (ESS) è un questionario self report a 8 items utilizzato per valutare la sonnolenza soggettiva (intervallo di punteggio: 0-24; normale <10)²¹.

Insomnia Severity Index (ISI) è una classificazione a 7 elementi utilizzata per valutare la percezione dell'insonnia del paziente²².

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) è una misurazione self-report di 24 elementi della qualità del sonno (sonno scarso: punteggio globale > 5)²³.

Test di laboratorio

Il test di laboratorio considerato come “gold standard” nella valutazione dei disturbi del sonno è la polisonnografia notturna (PSG). Più recentemente, l'actigrafia è stata introdotta come misura oggettiva della qualità del sonno nella ricerca per caratterizzare i pattern ritmici o disturbi del sonno in soggetti con insonnia, inclusa l'insonnia associata alla depressione².

Gli studi PSG durante la notte registrano simultaneamente diverse variabili fisiologiche (EEG, EMG, flusso d'aria al naso e alla bocca, sforzo respiratorio e saturazione di ossigeno) e sono importanti per confermare la diagnosi di OSA e per documentare la gravità dell'apnea notturna, ipossiemia e frammentazione del sonno²⁴. La PSG non è indicata nella valutazione di routine dell'insonnia cronica, inclusa l'insonnia dovuta a disturbi psichiatrici o neuropsichiatrici; è invece indicata quando vi è un ragionevole sospetto clinico di respirazione (apnea notturna) o disturbi del movimento, quando la diagnosi iniziale è incerta o il trattamento, comportamentale o farmacologico, fallisce²⁰.

1.4 Il dolore cronico muscoloscheletrico

Il dolore è una risposta fisiologica per proteggere l'organismo da danni, effettivi o potenziali, ai tessuti¹¹. L'esperienza acuta del dolore è vantaggiosa ed essenziale per la

sopravvivenza e l'autoconservazione e cessa quando lo stimolo non è più presente; tuttavia, la persistenza del dolore oltre il normale periodo di guarigione e in assenza di stimoli dolorosi è una condizione patologica che perde la sua funzione adattativa²⁵. Il dolore cronico è solitamente definito come un dolore che dura o si ripresenta per più di 3-6 mesi¹⁴. Contrariamente al dolore acuto la cui funzione è proteggere, il dolore cronico è una disfunzione del sistema e contribuisce alla compromissione sia fisica che emotiva che può peggiorare gravemente la qualità della vita. Le stime in diversi Paesi della prevalenza del dolore cronico vanno dal 10% al 39%². Le ripercussioni sociali ed economiche di questa allarmante prevalenza del dolore cronico ne fanno un problema di salute mondiale perché colpisce centinaia di milioni di persone in tutto il mondo¹⁴. I pazienti con dolore cronico spesso si presentano ai medici con numerose comorbidità mediche e psicologiche, inclusi disturbi dell'umore e ansia, problemi medici secondari legati all'inattività e all'aumento di peso e disturbi del sonno².

1.4.1 Meccanismi generali del dolore cronico: sensibilizzazione periferica e sensibilizzazione centrale

Sensibilizzazione periferica

Il sistema del dolore, ossia l'elaborazione nocicettiva, è composto da circuiti ascendenti e discendenti che funzionano in parallelo. La trasmissione ascendente di segnali nocicettivi avviene attraverso due gruppi distinti di fibre periferiche: le sensazioni di freddo e di dolore ben localizzato sono mediate da fibre A-delta e A-beta a conduzione rapida, mielinizzate. Le fibre C non mielinizzate, a conduzione più lenta, trasmettono segnali nocicettivi prodotti da calore nocivo, stimoli meccanici o stimoli scarsamente localizzati¹⁴. In generale, le fibre A-delta contribuiscono a rapide sensazioni di dolore spesso descritte come "acute" o "pungenti" in natura. Al contrario, l'attivazione delle fibre C tende a produrre sensazioni diffuse, "doloranti" o "brucianti"⁹. Recettori sensoriali come questi sono comuni a quasi tutti gli animali multicellulari e lavorano insieme per plasmare l'esperienza cosciente del dolore²⁵. Questi sistemi di segnalazione ascendente non funzionano in maniera isolata ma sono soggetti a molti fattori locali, come la risposta infiammatoria mediata dal sistema immunitario, che include il rilascio

di mediatori pro-infiammatori come citochine, ioni potassio, sostanza P, prostaglandine, istamina, ecc⁶. Queste sostanze inducono cambiamenti nei recettori periferici e nelle fibre afferenti primarie; tali alterazioni includono una ridotta soglia di attivazione, espansione dei campi recettivi, generazione di attività spontanea e reclutamento di nocicettori normalmente inattivi o silenti. Questi e altri cambiamenti simili costituiscono la sensibilizzazione periferica, che si traduce in un aumento dell'input nocicettivo al midollo spinale, che aumenta e perpetua il dolore²⁶ (Figura 3).

Sensibilizzazione centrale

Meccanismi facilitatori. L'attivazione prolungata o ripetitiva delle fibre nocicettive associate al dolore cronico a volte causa cambiamenti neuroplastici nei circuiti di elaborazione del dolore centrale, sia a livello spinale sia sovrasspinale. Questi cambiamenti amplificano i segnali nocicettivi e possono perpetuare il dolore, in alcuni casi anche in assenza di un input periferico. Questo processo è chiamato sensibilizzazione centrale⁶. È prodotto e mantenuto da neuromodulatori che aumentano l'attività o l'efficacia del trasmettitore/recettore nel midollo spinale e nel cervello migliorando i processi inibitori²⁶. Il meccanismo che sta alla base di questo circuito è molto complesso: si tratta di un circuito biochimico di sensibilizzazione centrale che coinvolge l'attivazione dei recettori centrali del glutammato da parte dell'N-metil D-aspartato (NMDA)²⁷: un input nocicettivo afferente prolungato induce un aumento dell'attività NMDA nel corno dorsale del midollo spinale. Questa attività può indurre le fibre A-beta (meccanocettori a bassa soglia), che tipicamente trasmettono segnali tattili e di vibrazione non dolorosi, a stabilire connessioni funzionali con le “vie del dolore” nel midollo spinale. In queste circostanze, un paziente può avvertire un tocco leggero come doloroso (allodinia). Il rilascio di NMDA induce anche le cellule gliali a rilasciare citochine pro-infiammatorie in tutto il sistema nervoso centrale che possono anche produrre ipersensibilità in un'area allargata oltre al sito di danno tissutale²².

Meccanismi inibitori. In condizioni normali, questa sovraeccitazione dei modulatori spinali e della trasmissione nocicettiva viene contrastata da sistemi discendenti di inibizione del dolore localizzati in diverse regioni del cervello che trasmettono segnali

inibitori discendenti al midollo spinale che smorzano le raffiche nocicettive afferenti⁶. Questo processo, in parte, costituisce la teoria del "gate control", che è stata teorizzata per motivare la modulazione della trasmissione dei segnali legati al dolore. È ormai chiaro che diverse strutture corticali e subcorticali giocano un ruolo, con regioni del mesencefalo come il grigio periacqueduttale e il midollo ventrale rostrale, nella fisiologia dei sistemi discendenti di modulazione del dolore. La neurotrasmissione serotoninergica, noradrenergica e oppioidergica sono i pilastri di questi sistemi discendenti, sebbene siano implicati numerosi altri neurotrasmettitori e neuromodulatori^{25, 6}.

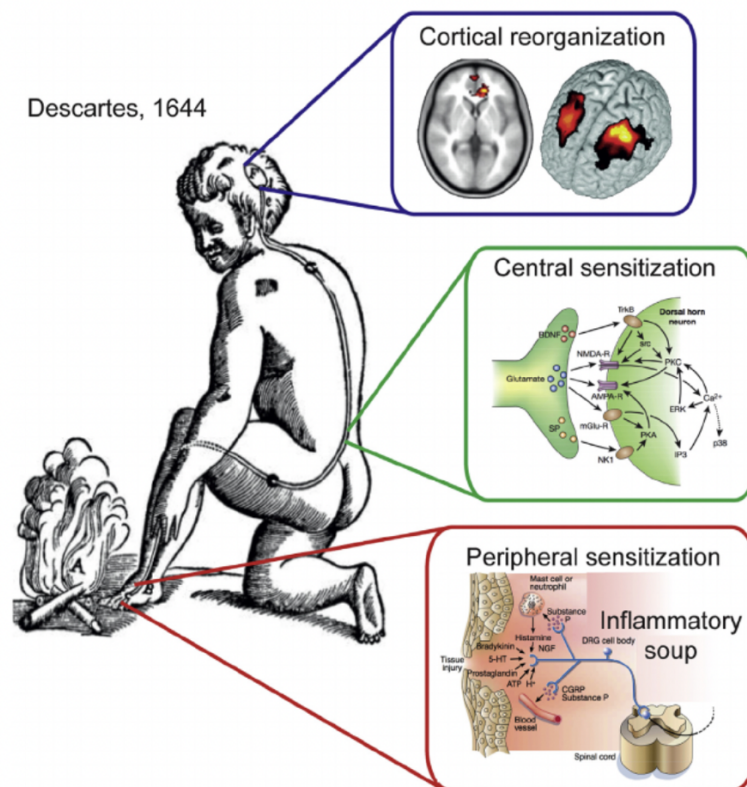


Figura 3: La rappresentazione della sensibilità secondo Cartesio e la riorganizzazione secondo i nuovi modelli teorici della neurofisiologia del dolore (adattato da National Pain Centers LLP.)

2. LA RICERCA

2.1 Materiali e metodi

2.1.1 Obiettivo dell'elaborato

Il presente elaborato ha l'obiettivo di indagare, tramite una sintesi narrativa della letteratura recente, le possibili relazioni tra i disturbi del sonno e il dolore cronico muscoloscheletrico andando ad esaminare i determinanti fisiologici alla base e la loro direzionalità. Per rispondere al quesito clinico sono stati definiti dei criteri di eleggibilità degli studi ed è stata elaborata una stringa di ricerca specifica. Successivamente si è espansa la ricerca tramite "similar article".

2.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi

Gli studi selezionati sono revisioni sistematiche, revisioni narrative, trials randomizzati e controllati, studi cross-sectional, studi di coorte e studi di coorte longitudinali che indagano il rapporto tra i disturbi del sonno e il dolore cronico muscoloscheletrico.

Criteri di inclusione

- Età maggiore di 18 anni
- Articoli redatti in lingua inglese
- Lavori scientifici disponibili in *full text*

Criteri di esclusione

- Studi inerenti a dolore non muscolo-scheletrico (patologie oncologiche o viscerali)
- Studi su soggetti adolescenti
- Patologie muscolo-scheletriche specifiche quali: LBP specifico, neuropatie, dolore radicolare, artrite reumatoide, dolore post-chirurgico
- Lavori scientifici non disponibili in full-text
- Studi con scopi non inerenti alla ricerca effettuata

Database utilizzati

Gli studi selezionati sono stati identificati tramite ricerche bibliografiche nelle banche dati elettroniche sottoelencate. Non sono stati posti limiti relativi all'anno e stato di pubblicazione, ma è stata posta restrizione sulla lingua inglese e popolazione umana.

- Pubmed
- EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- PEDRO

2.1.3 Strategie di ricerca

TIPOLOGIA DI QUESITO	STRINGA DI RICERCA
Quesito eziologico	((adult) OR (adult[MeSH Terms])) AND (((("chronic pain") OR ("chronic widespread pain")) OR ("musculoskeletal pain")) OR ("chronic pain"[MeSH Terms]))) AND (((("sleep wake disorders") OR ("sleep disorders")) OR ("sleep problems")) OR ("sleep disturbances")) OR ("sleep deprivation")) OR ("sleep wake disorders"[MeSH Terms]))

3. I RISULTATI

3.1 Selezione degli Studi

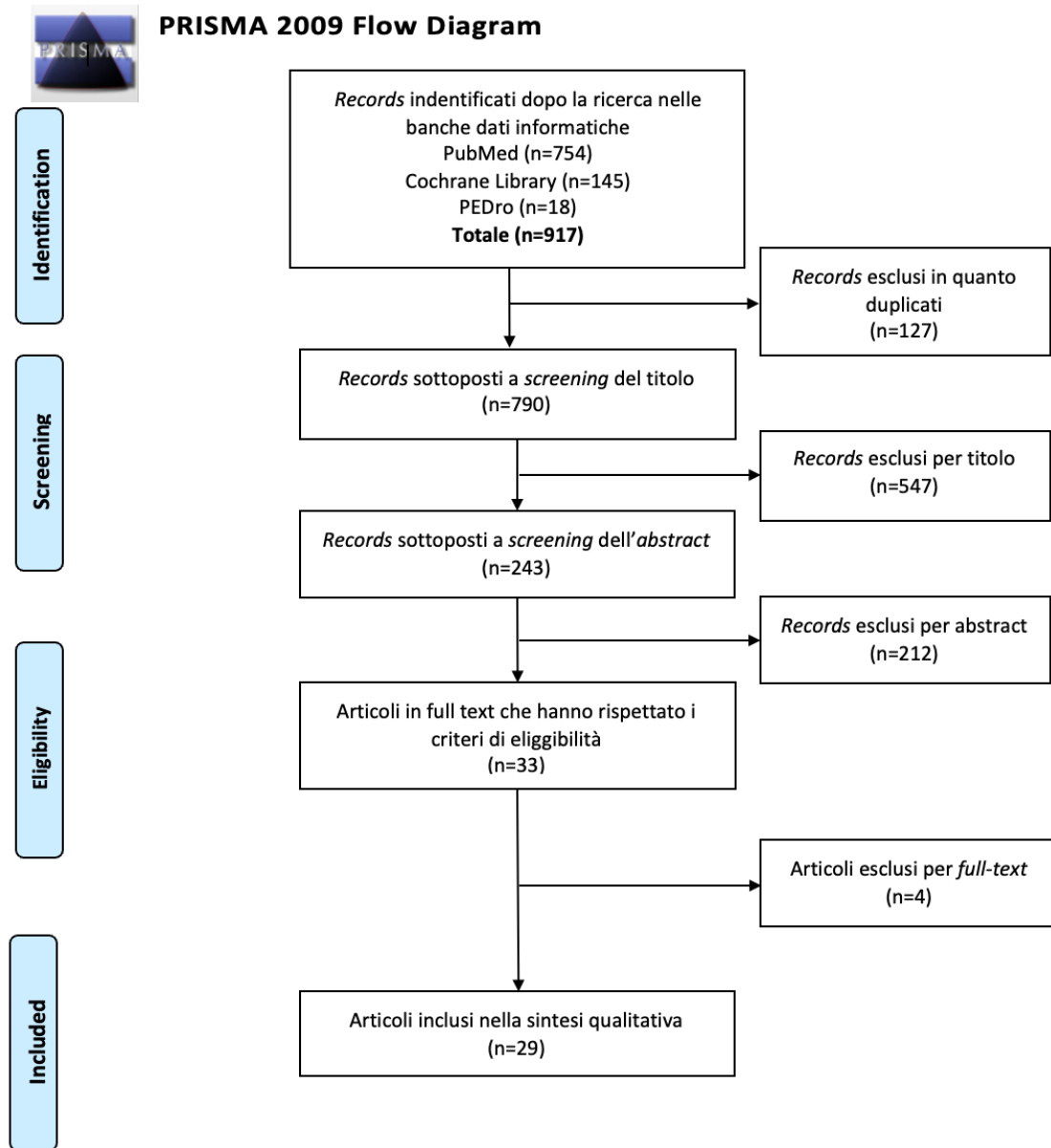
La ricerca è stata effettuata da Ottobre 2020 ad Aprile 2021, i processi di elaborazione dei lavori scientifici sono semplificati nel diagramma di flusso secondo le linee guida Prisma Statement 2009.

La ricerca iniziale ha portato all'identificazione di 917 records ottenuti tramite la ricerca nelle diverse banche dati on-line. Sono stati eliminati i duplicati arrivando così a 790 records. Dopo la lettura dei titoli e degli abstract sono stati esclusi gli articoli non inerenti allo scopo della tesi arrivando a 33 records.

Lo screening dei full-text ha portato all'esclusione di altri 4 records.

I 29 records rimasti sono stati inclusi nella presente revisione.

3.2 Flow chart degli studi selezionati



3.3 Tavola sinottica degli studi selezionati

<i>STUDIO</i>	<i>TIPOLOGIA DI STUDIO</i>	<i>OBIETTIVO</i>	<i>MATERIALI E METODI</i>	<i>RISULTATI</i>	<i>COMMENTO</i>
Uchmanowicz et al., The influence of sleep disorders on the quality of life in patients with chronic low back pain (2019)	Cross-sectional study	Indagare l'effetto di insonnia e della sonnolenza diurna nella qualità di vita dei pazienti con mal di schiena cronico	Popolazione: 100 pazienti (età compresa tra 25 e 75 anni) con mal di schiena cronico da almeno 3 mesi Intervento: somministrazione di questionari Misure: VAS, ESS, AIS, WHOQOL-BREF	83% dei pazienti dello studio soffre di insonnia e il 29% ha moderata sonnolenza diurna. Coloro che lamentavano più sonnolenza diurna avevano una più bassa percezione di qualità di vita.	I disturbi del sonno, tra cui insonnia e sonnolenza diurna, sono una problematica di comune riscontro nei pazienti con mal di schiena cronico. L'insonnia è un predittore importante di una più bassa qualità di vita nei pazienti con mal di schiena cronico.

Sivertsen et al., Sleep and pain sensitivity in adults (2015)	Cross-sectional large population-based	Determinare se una serie di misure della qualità del sonno è associata a un incremento del dolore indotto sperimentalmente	<p>Popolazione: 10412 partecipanti</p> <p>Intervento: somministrazioni di questionari self-reported sulla qualità del sonno nonché sulla frequenza e gravità dell'insonnia. Valutazione della tolleranza al dolore con stimolo freddo.</p> <p>Misure: cold-pressor test, misure self-reported</p>	Il 68% dei partecipanti ha completato il cold-pressor test senza ritirare la mano prima della fine del test. I partecipanti con un disturbo di insonnia avevano maggiori probabilità di ritirare la mano prima della fine del test rispetto ai controlli. Sia la frequenza sia la gravità dell'insonnia erano associate a un'aumentata sensibilità al dolore	Emerge che i disturbi del sonno sono associati a una maggiore sensibilità al dolore: infatti tutti i parametri del sonno sono significativamente associati a una ridotta tolleranza al dolore indotto sperimentalmente.
Tang et al., Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain (2007)	Cross-sectional study	Fornire una stima della prevalenza di insonnia clinica nei pazienti che frequentano una clinica specialistica del dolore e identificare i fattori psicologici ad essa associati (ansia e depressione)	<p>Popolazione: 70 pazienti con lombalgia cronica e 70 persone senza dolore</p> <p>Intervento: somministrazione di scale di valutazione e questionari</p> <p>Misure: ISI, SF-MPQ, SHAI, HADS</p>	In contrasto con il tasso di prevalenza del 3% nei controlli senza dolore, il 53% dei pazienti affetti da dolore cronico soffriva di insonnia moderata o grave. Gli individui che soffrono di dolore cronico hanno una probabilità maggiore di 18 volte di sviluppare insonnia. I pazienti con dolore cronico e insonnia clinica hanno riportato un dolore più intenso sia in termini sensoriali che affettivi e avevano livelli più elevati di ansia per la salute, ansia generale e depressione rispetto ai pazienti con dolore cronico senza insonnia clinica	I pazienti con dolore cronico hanno un rischio considerevolmente elevato di sviluppare o sperimentare l'insonnia rispetto agli individui senza dolore cronico. Il dolore affettivo e l'ansia per la salute sono emersi come i migliori predittori di insonnia

Tang et al., Deciphering the Temporal Link between Pain and Sleep in a Heterogeneous Chronic Pain Patient Sample: A Multilevel Daily Process Study (2012)	Multi-level daily process study	Esaminare l'influenza del dolore pre-addormentamento o sul sonno e sul dolore riportato il giorno dopo, prendendo in considerazione anche variabili psicologiche come l'umore e l'arousal	Popolazione: 119 pazienti affetti da dolore cronico e insonnia. Intervento: monitoraggio del dolore, sonno umore e presleep arousal per 1 settimana Misure: diario giornaliero elettronico, actigrafia, BPI, ISI, HADS, SHAI	il dolore riportato durante il periodo pre-sonno non è risultato essere un predittore affidabile del sonno in questo campione. La qualità del sonno era un fattore predittivo significativo del dolore durante la prima metà della giornata	È stata trovata una relazione negativa tra sonno e dolore: una qualità del sonno percepita più alta era predittiva di minor dolore il giorno successivo, mentre una inferiore era predittiva di maggior dolore. L'effetto benefico del sonno sembra essere di breve durata in questo campione; sebbene una qualità del sonno più elevata predica in modo significativo livelli più bassi di dolore al risveglio e durante la prima metà della giornata, la medesima cosa non succede nella seconda metà della giornata
McCracken et al., Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain (2002)	Cross-sectional study	Indagare il ruolo dei disturbi del sonno nelle attività della vita quotidiana delle persone con dolore cronico	Popolazione: 284 pazienti in trattamento per dolore cronico Intervento: somministrazione di questionari self-reported riguardanti il dolore e il sonno Misure: BDI, MSPQ, SIP	L'88,9% dei pazienti ha riportato almeno un problema con il sonno. Il disturbo più frequente è stato quello di dormire poco la notte (62,1%), seguito dallo stare seduti quasi tutto il giorno (40,7%) e coricarsi più spesso durante il giorno (33,7%). Il punteggio del sonno era significativamente correlato con l'uso di antidepressivi ma non con l'uso di analgesici oppioidi o farmaci sedativi. I disturbi del sonno erano correlati a maggiore dolore, depressione, disabilità e sintomi fisici	Circa il 90% dei pazienti ha riferito almeno un disturbo correlato a un ciclo di sonno e veglia disturbato. La presenza di disturbi del sonno predice una minore funzionalità nelle attività della vita quotidiana e un aumento dei sintomi fisici

<p>Nitter et al., Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up (2012)</p>	<p>Prospective population-based study</p>	<p>Calcolare l'incidenza del dolore muscoloscheletrico o una coorte femminile, descrivere il decorso del dolore e indagare se i disturbi di salute e i problemi del sonno sono fattori predittivi per l'insorgenza del dolore o fattori prognostici per il decorso del dolore</p>	<p>Popolazione: 2498 donne tra i 20 e i 50 anni.</p> <p>Intervento: somministrazione di un questionario nel 1990, 1995 e 2007 riguardante il dolore cronico, il sonno e la componente psicologica</p>	<p>La prevalenza di dolore cronico in questa popolazione era del 57% nel 1990, del 53% nel 1995 e del 61% nel 2007.</p> <p>Durante il follow-up, il 44% delle donne inizialmente senza dolore ha sviluppato dolore cronico.</p> <p>Il numero di problemi di salute e disturbi del sonno erano fattori di rischio per l'insorgenza del dolore e la sua persistenza.</p>	<p>Il sonno disturbato e l'aumento del numero di non specific health complaints erano fattori di rischio per l'insorgenza di dolore cronico e fattori predittivi per un suo decorso sfavorevole. La prevalenza del dolore cronico era piuttosto stabile, sebbene con frequenti variazioni individuali nell'entità del dolore.</p>
--	---	---	---	--	---

Smith et al., Sleep disturbance and chronic pain: biobehavioral interactions (2012)	Narrative review	Esaminare le prove che i disturbi del sonno contribuiscono all'iperalgia e all'aumento del dolore, riassumere i dati longitudinali che dimostrano che l'interruzione del sonno predice lo sviluppo del dolore cronico, discutere di come i fattori psicologici che interagiscono con i disturbi del sonno possono contribuire al dolore cronico, e evidenziare i potenziali meccanismi biologici sottostanti che mediano le associazioni tra disturbi del sonno e dolore.	Intervento: revisione narrativa della letteratura	Studi sulla privazione del sonno indicano che un sonno povero altera direttamente la sensibilità al dolore, contribuendo all'iperalgia e al dolore spontaneo. È probabile che anche fattori psicologici tra cui depressione, ansia, dolore catastrofico, chinesiofobia e inattività interagiscano reciprocamente per aumentare il rischio e mantenere stati dolorosi persistenti. Studi recenti suggeriscono che i disturbi del sonno possono compromettere i processi inibitori del dolore discendenti oppioidergici implicati nei disturbi del dolore idiopatico come la fibromialgia.	I disturbi del sonno giocano un ruolo significativo nello sviluppo e mantenimento del dolore cronico, nei disturbi dell'umore associati e nella disabilità. I dati longitudinali indicano che le interrelazioni tra sonno e dolore sono descritte come un circolo vizioso che interagisce reciprocamente.
--	------------------	---	---	--	---

<p>Pakpour et al., Persistent and Developing Sleep Problems: A Prospective Cohort Study on the Relationship to Poor Outcome in Patients Attending a Pain Clinic with Chronic Low Back Pain (2018)</p>	<p>Prospective cohort study</p>	<p>Esaminare il ruolo predittivo dei disturbi del sonno associati al recupero del paziente e all'intensità del dolore. Obiettivi secondari erano esaminare le differenze nel tempo tra i pazienti LBP che non hanno problemi di sonno e quelli con problemi di sonno, quelli che sviluppano problemi di sonno nel tempo e quelli che hanno una riduzione dei disturbi del sonno nel tempo</p>	<p>Popolazione: 761 pazienti con LBP</p> <p>Intervento: somministrazione di questionari al baseline e ai 6 mesi di follow up</p> <p>Misure: PSQI, HADS, VAS</p>	<p>Alla baseline il 48% dei pazienti ha indicato di aver avuto disturbi del sonno nel mese precedente, e questo è salito al 67,6% al follow-up di 6 mesi, con solo il 4,5% dei partecipanti che ha riferito di aver risolto problemi di sonno al follow-up. La presenza di disturbi del sonno al baseline ha aumentato significativamente le probabilità di scarso recupero di circa il 50% a 6 mesi di follow-up. rispetto a coloro senza disturbi del sonno riportati al basale e al follow-up, quelli con problemi di sonno in via di sviluppo avevano un rischio maggiore (quasi 3 volte) di non recupero in termini di intensità del dolore.</p>	<p>La presenza di disturbi del sonno è un fattore di rischio significativo per il mancato recupero e l'intensità del dolore per chi soffre di LBP; e il rischio di esito negativo è elevato in coloro che sviluppano disturbi del sonno, con un rischio aggiunto se la persona ha problemi di sonno persistenti e un rischio ridotto per coloro i cui problemi di sonno si risolvono con il mal di schiena</p>
--	---------------------------------	---	---	---	--

<p>Alfoldi et al., Comorbid insomnia in patients with chronic pain: a study based on the Swedish quality registry for pain rehabilitation (2013)</p>	<p>Cross-sectional study</p>	<p>Indagare la prevalenza dell'insonnia e il modo in cui i gradi di insonnia sono correlati ad altri sintomi e variabili; le correlazioni tra insonnia e altri sintomi; e l'importanza relativa dell'insonnia, del dolore e di altri sintomi per gli aspetti di salute generale.</p>	<p>Popolazione: 845 pazienti in cura per dolore cronico</p> <p>Intervento: somministrazione di questionari dopo aver finito il programma riabilitativo e a distanza di un anno</p> <p>Misure: NRS, HADS, MPI, CPAQ, TSK, LISAT-11, SF36, EQ5D, ISI</p>	<p>La maggior parte dei pazienti (65,3%) presentava insonnia clinica secondo le categorie stabilite dell'ISI. La grave insonnia clinica, secondo le quattro categorie di ISI, era chiaramente associata a una situazione grave rispetto ad altri sintomi, livello di attività e soddisfazione per la vita e la salute.</p> <p>L'insonnia era correlata in modo significativo ma debolmente con altri sintomi; le correlazioni multivariate più forti sono state trovate con depressione e ansia.</p>	<p>La prevalenza di insonnia era alta nei pazienti con condizioni di dolore cronico complesso, ma le correlazioni con altri sintomi importanti (ad es. Intensità del dolore, depressione e ansia) erano relativamente deboli anche se significative. L'insonnia può essere un fattore indipendente o può condividere meccanismi sottostanti comuni con depressione, ansia e altri parametri nel deterioramento del funzionamento dei pazienti con dolore cronico.</p>
---	------------------------------	--	--	--	---

Andersen et al., Sleep Disturbance and Pain A Tale of Two Common Problems (2018)	Narrative review	Esaminare lo stato dell'arte sulle associazioni temporali tra sonno e dolore, concentrandosi su studi che hanno considerato se i disturbi del sonno potessero predisporre gli individui a condizioni di dolore	Intervento: revisione della letteratura	Rispetto agli studi osservazionali, pochi studi longitudinali hanno analizzato le associazioni temporali tra sonno e dolore. I dati relativi ai disturbi del sonno come fattore di rischio per prevedere condizioni dolorose si riferiscono principalmente all'insonnia. L'evidenza sembra suggerire che i sintomi dell'insonnia predispongono gli individui al dolore cronico o al peggioramento di condizioni dolorose. Un numero limitato di studi ha esplorato il dolore cronico in relazione a breve durata del sonno, apnea notturna, narcolessia e bruxismo del sonno	Gli studi microlongitudinali e longitudinali suggeriscono una correlazione unidirezionale, in cui i disturbi del sonno sono legati al dolore del giorno successivo; tuttavia, sono necessari più dati longitudinali per rafforzare l'evidenza che i disturbi del sonno siano una possibile condizione patogena del dolore cronico
Simpson et al., Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization (2018)	Randomized controlled trial	Indagare se l'esposizione a una restrizione del sonno con limitata possibilità di recupero è associata con un aumento dei circuiti facilitatori del dolore	Popolazione: 8 uomini e 9 donne senza dolore Intervento: il gruppo intervento si è sottoposto a 25 giorni di "ricovero ospedaliero" per la restrizione del sonno e il monitoraggio delle condizioni del sonno Misure: PSG, VAS, warmth detection threshold, heat pain threshold, cold pressor test	Le valutazioni medie di dolore generalizzato, mal di testa, schiena e dolore addominale erano significativamente più alte nel gruppo intervento rispetto al controllo. La warm detection threshold non ha mostrato una differenza significativa tra la condizione di sonno limitato e di controllo. Heat pain threshold ha mostrato una differenza significativa tra le condizioni di sonno limitato e di controllo. Il tempo di tolleranza al dolore freddo è aumentato nella condizione di controllo del sonno dimostrando l'effetto di assuefazione previsto	Diversi marker di dolore spontaneo sono aumentati in modo significativo con la restrizione del sonno e che questo aumento è continuato per le ripetute settimane di restrizione del sonno senza ulteriore amplificazione. I cambiamenti nel processo di assuefazione con disturbi del sonno non si normalizzano rapidamente (come dimostrato dal mancato ripristino del valore basale con due notti di sonno di recupero). Pertanto, sembra che una certa cronicità di esposizione alla perdita di sonno sia necessaria per osservare i cambiamenti nella capacità di abituarsi a stimoli dolorosi, ma, una volta presenti, può richiedere un periodo di recupero prolungato per normalizzarsi.

Herrero Babiloni et al., Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship (2019)	Narrative review	Indagare i possibili meccanismi che contribuiscono alla relazione sonno-dolore come la modulazione endogena del dolore, l'infiammazione, l'affetto, l'umore e altri stati psicologici, il ruolo di diverse sostanze endogene	Revisione narrativa della letteratura	La perdita di sonno altera la cognizione, il processo decisionale, la funzione psicomotoria, l'umore e la funzione immunitaria. Inoltre, la scarsa qualità del sonno è considerata un fattore di rischio per malattie cardiovascolari, demenza, obesità, diabete. Emergenti studi suggeriscono un effetto unidirezionale più forte e più consistente del sonno che causa l'esacerbazione del dolore negli adulti.	Sebbene negli ultimi anni siano emersi studi che utilizzano outcome soggettivi e oggettivi, ulteriori studi che utilizzano imaging cerebrale, elettrofisiologia saranno necessari per far luce sulle basi neurali alla base dell'associazione tra sonno e dolore. L'uso di tecniche non invasive, come la stimolazione magnetica transcranica o la stimolazione transcranica a corrente continua, può anche essere di grande valore per indagare ulteriormente i meccanismi alla base dell'associazione sonno-dolore.
--	------------------	--	---------------------------------------	--	---

Baker et al., Musculoskeletal pain and co-morbid insomnia in adults; a population study of the prevalence and impact on restricted social participation (2017)	Population-based prospective cohort study	Indagare la presenza di dolore e insonnia negli adulti ed esaminare l'impatto di essi sulle attività sociali	Popolazione: 1181 pazienti con età maggiore di 18 anni. Intervento: somministrazione di questionari al baseline e dopo 12 mesi che ha raccolto dati su dolore, insonnia e presunti fattori di confondimento. Misure: pain manikins, Estimation of sleep problem scale, HADS, SF-12	I risultati evidenziano il verificarsi comune di dolore muscoloscheletrico e insonnia negli adulti; quasi un terzo dei pazienti ha riportato dolore e insonnia coesistenti. Più di quattro su cinque intervistati con insonnia hanno riferito dolore. Il dolore al baseline e i disturbi del sonno erano associati con una riduzione della partecipazione alle attività sociali al follow up a 12 mesi.	I risultati dello studio suggeriscono che il dolore e l'insonnia concomitanti possono essere un obiettivo importante per gli studi clinici, piuttosto che prendere in considerazione trattamenti per sintomi isolati. I fattori di rischio della ridotta partecipazione sociale, che sono potenzialmente modificabili e trattabili, presentano obiettivi importanti per gli interventi e dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento
Burgess et al., Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function A Test of Direct and Indirect Pathways (2019)	Cross-sectional study	Valutazione delle vie dirette e indirette attraverso cui il disturbo del sonno potrebbe essere correlato all'intensità e alla funzione del dolore cronico	Popolazione: 87 persone con CLBP tra i 18 e i 55 anni Intervento: somministrazione di questionari Misure: PROMIS sleep disturbance, MPQ, VAS, BDI, CATS, STAI, PANAS, PCS, Rand-36	Livelli più elevati di disturbi del sonno nella PROMIS erano correlati positivamente con tutte e 3 le misure dell'intensità del dolore alla schiena cronico. Punteggi più elevati di disturbi del sonno sono stati anche associati a maggiore depressione (BDI), ansia (STAI) e catastrofizzazione (CATS), affetto positivo globale inferiore (PANAS) e funzionamento peggiore su tutte e 4 le sottoscale Rand-36 esaminate.	I disturbi del sonno, l'intensità del dolore cronico e il deterioramento funzionale sono correlati, direttamente e/o indirettamente. Un maggiore disturbo del sonno era associato a una maggiore intensità del dolore, una maggiore disfunzione correlata al dolore e un maggiore disagio psicosociale e catastrofismo

Call-Schmidt et al., Prevalence of Sleep Disturbance and its Relationship to Pain in Adults with Chronic Pain (2003)	Prospective study	Indagare la prevalenza di disturbi del sonno percepiti in una popolazione di adulti che soffrono di dolore cronico; ricercare la relazione tra l'intensità del dolore e la percezione dei disturbi del sonno in questa popolazione	Popolazione: 99 pazienti con dolore cronico Intervento: somministrazione di questionari Misure: VHS sleep scale, VAS	Per ogni elemento della scala VHS, dal 47,0% al 66,5% dei pazienti ha riportato un punteggio di 50 o superiore. Tutti gli items di disturbi del sonno erano moderatamente, positivamente e significativamente correlati con l'intensità del dolore.	I modelli di sonno dei partecipanti mostravano una frammentazione frequente, una latenza del sonno più lunga e una diminuzione della qualità complessiva del sonno. Il disturbo del sonno era correlato positivamente con i punteggi di intensità del dolore dei partecipanti. Le caratteristiche del paziente mostravano una relazione con l'intensità del dolore e gli anni di dolore.
Cheatle et al., Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain (2019)	Narrative review	Fornire ai clinici una conoscenza di base della valutazione dei disturbi del sonno e dell'uso di strategie di trattamento non farmacologiche e farmacologiche per migliorare la qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico	Revisione narrativa della letteratura	La polisonnografia e le misure di autovalutazione dei disturbi del sonno sono approcci standard più utilizzati nella ricerca sull'insonnia. Più recentemente, l'actigrafia è stata utilizzata come misura oggettiva della qualità del sonno nella ricerca. I farmaci sono comunemente usati per gestire sia il dolore che l'insonnia; tuttavia, l'uso di farmaci può provocare effetti avversi, dipendenza e scarsa efficacia del trattamento. Negli studi su pazienti con insonnia primaria cronica, la CBT-I si è dimostrata ugualmente efficace o addirittura superiore alla farmacoterapia in molteplici esiti	Ci sono prove convincenti che il dolore e il sonno hanno una relazione bidirezionale; il dolore può causare disturbi del sonno e i disturbi del sonno possono aumentare il dolore. In genere, i disturbi del sonno non vengono valutati, trattati e monitorati sistematicamente in contesti di cura del dolore. Esistono molteplici approcci non farmacologici e farmacologici basati sull'evidenza che possono migliorare significativamente sia i disturbi del sonno che il dolore concomitante.

Covarrubias-Gomez et al., Evaluation of Sleep Quality in Subjects With Chronic Nononcologic Pain (2013)	Descriptive prospective study	Indagare se la qualità del sonno è influenzata nei soggetti con dolore cronico	Popolazione: 311 pazienti con dolore cronico Intervento: somministrazione di questionari Misure: PSQI, VAS	89% dei soggetti indentificava il proprio sonno come “scarso”. La media di ore passate a dormire di notte era di 5.4. Maggiore è l'intensità del dolore secondo la VAS, maggiore è il punteggio globale PSQI, e questo dato era statisticamente significativo. Ciò suggerisce che l'intensità del dolore gioca un ruolo nella qualità del sonno, nella percezione soggettiva del sonno e negli strumenti che valutano la qualità del sonno. Prendendo in considerazione questa inferenza, è possibile che migliorando l'intensità del dolore, la sua percezione e la qualità del sonno possano migliorare.	È necessario considerare l'impatto dei disturbi del sonno che si verifica nella popolazione che soffre di dolore cronico può generare la necessità di nuove linee di ricerca e studi futuri sull'interazione di queste due variabili
Kundermann et al., The effect of sleep deprivation on pain (2004)	Narrative review	Indagare se la privazione o i disturbi del sonno possano aumentare la sensibilizzazione al dolore	Revisione narrativa della letteratura	I dati di correlazione riportati suggeriscono che i disturbi del sonno causati dal dolore facilitano il dolore successivo. Tuttavia, non è chiaro se un cambiamento nell'architettura del sonno sia il fattore eziologico rilevante. La privazione del sonno produce cambiamenti iperalgesici nei soggetti sani. La privazione del sonno a onde lente rende gli individui più sensibili agli stimoli nocivi e il recupero da questo tipo di depravazione ha l'effetto opposto. È interessante notare che l'azione iperalgesica della privazione del sonno a onde lente è stata osservata principalmente quando testata dalla stimolazione del dolore da pressione.	Il dolore disturba il sonno inducendo l'arousal e innescando tutte le altre conseguenze neurobiologiche dello stress che sono incompatibili con un sonno indisturbato. Quindi, potrebbe sorgere un circolo che inizia con un sonno disturbato o con dolore in cui le due componenti si stabilizzano o addirittura si aumentano a vicenda. Di conseguenza, una gestione sufficiente dei disturbi del sonno potrebbe alleviare il dolore. D'altra parte, un sollievo dal dolore può favorire un sonno più ristoratore.

Finan et al., The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward (2013)	Narrative review	Aggiornare il campo su temi emergenti relativi alla direzionalità e ai meccanismi di associazione tra sonno e dolore	Revisione narrativa della letteratura: studi longitudinali e sperimentali che sono stati pubblicati da precedenti revisioni su questo argomento	Studi prospettici indicano che i disturbi del sonno aumentano il rischio di nuovi casi di dolore cronico in individui senza dolore, peggiorano la prognosi a lungo termine della cefalea esistente e del dolore muscoloscheletrico cronico e influenzano le fluttuazioni quotidiane del dolore. Inoltre, un buon sonno sembra migliorare la prognosi a lungo termine degli individui con cefalea di tipo tensivo, emicrania e dolore muscolo-scheletrico cronico. Recenti studi longitudinali hanno offerto dati coerenti con un'associazione bidirezionale di sonno e dolore. Il disturbo sperimentale del sonno, anche dopo una sola notte, ha il potere di aumentare sia il dolore clinico che le risposte ai test sensoriali quantitativi.	Da un punto di vista clinico, questi risultati suggeriscono che il disturbo del sonno può essere un obiettivo di intervento per prevenire e trattare il dolore cronico. Tuttavia, è importante notare che non è chiaro se sono in gioco meccanismi diversi nello sviluppo di un nuovo dolore rispetto all'esacerbazione del dolore esistente a seguito di disturbi del sonno
Gerhart et al., Relationships Between Sleep Quality and Pain-Related Factors for People with Chronic Low Back Pain: Tests of Reciprocal and Time of Day Effects (2016)	Prospective study	Esaminare le associazioni temporali tra la qualità del sonno notturno precedente e il dolore, l'affetto, la funzione fisica e la catastrofizzazione del dolore del giorno successivo	Popolazione: 105 pazienti con CLBP Intervento: compilazione di questionario sottoforma di diario elettronico per 5 volte al giorno per 14 giorni	Una qualità del sonno più scadente era significativamente correlata a valutazioni del dolore più elevate, maggiore affetto negativo, minore affetto positivo, minore funzione fisica e maggiore catastrofizzazione del dolore. Una qualità del sonno notturno più scadente ha predetto in modo significativo una funzione fisica più scarsa e una catastrofizzazione del dolore più elevata, soprattutto nelle prime ore della giornata successiva.	La qualità del sonno sembra correlata non solo all'intensità del dolore ma anche a un'ampia gamma di fattori dell'umore e della funzione del paziente. Una buona notte di sonno sembra offrire solo una tregua temporanea, suggerendo che gli interventi per la lombalgia cronica dovrebbero includere l'attenzione ai problemi del sonno

Haack et al., Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications (2019)	Narrative review	Fornire una panoramica delle prove neurobiologiche dei meccanismi ritenuti coinvolti nella modulazione del dolore in presenza di disturbi del sonno e degli approcci farmacologici e non farmacologici	Revisione narrativa della letteratura	L'attuale comprensione dei meccanismi neurobiologici del dolore implica il coinvolgimento di neuroni e non neuronali, componenti dei sistemi oppioidi, monoaminergico, oressinergico, immunitario, melatonina ed endocannabinoide; l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; e segnalazione di adenosina e ossido nitrico, tra gli altri. Questi sistemi elencati mediano gli effetti di un sonno carente sul dolore. Gli interventi non farmacologici sul sonno, come l'igiene del sonno, la consapevolezza e l'allenamento al rilassamento, sono strategie efficaci per migliorare la qualità del sonno nelle popolazioni che segnalano disturbi del sonno. Gli oppioidi possono anche aggravare il dolore inducendo iperalgesia quando somministrati a dosi elevate o per un tempo prolungato	la carenza di sonno sembra avere un effetto disattivante su diversi sistemi con proprietà prevalentemente analgesiche, tra cui il sistema oppioide, il sistema oressinergico, il sistema della melatonina e la segnalazione della dopamina, mentre attiva i sistemi con proprietà prevalentemente iperalgesiche, tra cui adenosina e mediatori dell'infiammazione del sistema immunitario. Approcci sia comportamentali che farmacologici sono necessari per la gestione ottimale della coesistenza di dolore cronico e insonnia
Keilani et al., Sleep quality in subjects suffering from chronic pain (2017)	Cross-sectional interview-based questionnaire study	Indagare l'associazione tra le diverse dimensioni del dolore cronico e la qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico	Popolazione: 121 pazienti con dolore cronico Intervento: somministrazione di questionari Misure: body chart, SF-MPQ, VAS, PPI, HRQOL, SF-12	Circa un quinto dei soggetti ha indicato di aver bisogno di più di me per addormentarsi. La maggior parte ha riferito di svegliarsi regolarmente a causa del dolore e un terzo ha indicato una durata del sonno inferiore a 5 ore. Quasi due terzi hanno risposto che hanno percepito il loro sonno come non ristoratore. C'era una chiara associazione tra la dimensione affettiva del dolore, il punteggio PPI, il punteggio VAS, il punteggio SF-MPQ totale e del tempo impiegato ad addormentarsi.	I risultati sottolineano l'importanza di prestare attenzione alla qualità del sonno nei pazienti con dolore cronico. I risultati indicano anche che i fattori psicologici potrebbero mediare l'associazione tra dolore e qualità del sonno: la dimensione affettiva del dolore cronico ha mostrato il maggiore impatto sulla qualità del sonno subito dopo l'intensità del dolore. Questo dato sottolinea il forte effetto dei fattori psicologici sull'associazione tra dolore e sonno.

<p>Koffel et al., The Bidirectional Relationship Between Sleep Complaints and Pain: Analysis of Data From a Randomized Trial (2016)</p>	<p>Randomized-controlled trial</p>	<p>Esaminare la relazione bidirezionale tra sonno e dolore per determinare se i cambiamenti nei disturbi del sonno nel corso di uno studio di trattamento del dolore cronico predicono gli esiti del dolore e viceversa, controllando i cambiamenti nella depressione e nell'ansia</p>	<p>Popolazione: 250 pazienti con dolore muscoloscheletrico cronico</p> <p>Intervento: Le misurazioni del dolore, del sonno e dei sintomi di depressione e ansia sono state raccolte al baseline, 3 mesi e 12 mesi. I partecipanti sono stati randomizzati a un gruppo di intervento (n = 124) o un gruppo di usual care (n = 126): L'intervento consisteva nel monitoraggio automatizzato dei sintomi per utilizzare un approccio di cura graduale guidato da algoritmi per ottimizzare gli analgesici. Il gruppo di cure abituali ha continuato a ricevere cure dal</p>	<p>In generale, i partecipanti in entrambi i gruppi hanno riportato livelli moderati di dolore, disturbi del sonno e depressione/ansia. Il punteggio totale medio BPI era 5,2, indicando un dolore almeno moderatamente grave. In media, i partecipanti erano al di sopra del punteggio minimo di 5 per avere almeno una lieve ansia sul GAD-7. La maggior parte dei partecipanti ha anche riferito di avere problemi con il sonno e di sentirsi affaticata con gli items del PHQ-9. Nel gruppo di usual care il 58% ha indicato di sentirsi stanco e il 63% ha indicato problemi con il sonno per più della metà dei giorni o quasi ogni giorno. Nel gruppo di intervento, il 60% ha indicato di sentirsi stanco e il 57% ha indicato problemi con il sonno per più della metà dei giorni o quasi tutti i giorni</p>	<p>I risultati di questo studio suggeriscono che il dolore, la depressione/ansia e disturbi del sonno rappresentano costrutti distinti che sono correlati nei pazienti con dolore cronico. In accordo con la ricerca attuale, i coefficienti di regressione suggeriscono che i cambiamenti nel sonno sono un predittore più forte dei cambiamenti nel dolore rispetto al contrario. In questo studio, i primi miglioramenti (cioè entro 3 mesi) nel sonno prevedevano miglioramenti nel dolore nel corso di un anno; al contrario, il peggioramento del sonno prediceva un peggioramento del dolore nel tempo.</p>
--	------------------------------------	--	--	---	--

			<p>proprio medico di base</p> <p>Misure: PHQ-9, SF-36, PROMIS, BPI, SF-36, PROMIS interference scale, GAD-/, SF-36 mental health scale, PROMIS anxiety and depression scale</p>		
--	--	--	---	--	--

<p>Krause et al., The pain of sleep loss: A brain characterization in humans (2019)</p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>Indagare se la privazione del sonno aumenta la risposta al dolore all'interno delle aree primarie della corteccia cerebrale e attenua l'attività in altre regioni che modulano l'elaborazione del dolore. Si ipotizza che leggeri cambiamenti da notte a notte nel sonno in un campione della popolazione generale predichino i conseguenti cambiamenti giornalieri nel dolore bidirezionalmente.</p>	<p>Popolazione: Sono stati eseguiti due studi correlati: uno studio in laboratorio e uno studio online. Lo studio in laboratorio ha coinvolto 25 partecipanti adulti sani in due condizioni: una notte di sonno e una notte di privazione del sonno. Lo studio online ha coinvolto 60 persone.</p> <p>Intervento: In ogni condizione, i partecipanti hanno eseguito una valutazione standardizzata della sensibilità al dolore termico.</p> <p>Misure: PSG, QST, VAS, PSQI, PANAS, STAI, dolore termico + fMRI</p>	<p>Studio in laboratorio: coerentemente con l'ipotesi, la valutazione della soglia del dolore termico standardizzata (eseguita al di fuori dello scanner MRI) ha dimostrato un impatto significativo della privazione del sonno sull'elaborazione del dolore. In particolare, la perdita di sonno ha ampliato l'intervallo di temperatura per classificare uno stimolo come doloroso attraverso un abbassamento della soglia del dolore, in modo tale che i partecipanti privati del sonno registrassero dolore a una temperatura significativamente più bassa rispetto a quando il sonno era ristoratore. Pertanto, la privazione del sonno ha determinato espressamente uno spostamento - in particolare un abbassamento - nella soglia di decisione per classificare uno stimolo come doloroso. I partecipanti che hanno avuto una diminuzione dell'efficienza del sonno da una notte all'altra hanno sperimentato un corrispondente aumento del dolore da un giorno all'altro. Una relazione simile è stata osservata per i cambiamenti da notte a notte nella qualità del sonno soggettiva.</p>	<p>L'entità dell'aumento dell'attività nella corteccia somatosensoriale a seguito della privazione del sonno prediceva la relativa diminuzione della soglia del dolore termico nello stato di privazione del sonno: maggiore è l'aumento della reattività nocicettiva della corteccia somatosensoriale, maggiore è l'ipersensibilità al dolore tra gli individui. Considerando l'aumento sociale delle condizioni di dolore cronico in parallelo con il declino del tempo di sonno nel mondo industriale, questi dati supportano l'ipotesi che queste due tendenze potrebbero non essere semplicemente concomitanti ma sono significativamente correlate.</p>
--	------------------------------	--	--	--	---

Mathias et al., Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: A meta-analysis (2018)	A meta-analysis	Questo studio ha meta-analizzato i risultati di studi che hanno utilizzato misure polisonnografiche oggettive del sonno o hanno esaminato i disturbi del sonno diagnosticati nelle persone con dolore cronico.	La ricerca è stata condotta su 3 database per studi che trattavano dei disturbi del sonno utilizzando la polisonnografia come strumento valutativo	I risultati dei singoli studi variavano notevolmente. Con l'eccezione della latenza REM, c'erano differenze di gruppo da medie a grandi e significative in tutti i risultati di continuità del sonno: tempo di sonno totale, latenza di inizio del sonno, efficienza del sonno e tempo di veglia dopo l'inizio del sonno. Ciò indica che i pazienti con dolore cronico dormivano meno, impiegavano più tempo per addormentarsi e trascorrevano più tempo svegli. In termini di architettura del sonno, solo la fase NREM 1 ha mostrato una differenza moderata e significativa, con il gruppo con dolore cronico che trascorrevano più tempo nella prima fase del sonno. Dai risultati emerge anche che chi soffre di dolore cronico, sperimenta un sonno più frammentato, ossia passa dal sonno alla veglia più frequentemente.	I risultati attuali confermano che le persone con dolore cronico soffrono di un sonno più leggero rispetto ai loro coetanei ed evidenziano che questa è una differenza clinicamente significativa. In particolare, studi di polisonnografia indicano che le persone con dolore cronico hanno problemi con la continuità del sonno (tempo di sonno, insorgenza ed efficienza, mantenimento del sonno), architettura del sonno (aumento NREM 1/sonno più leggero) e frammentazione del sonno. Anche la prevalenza di disturbi del sonno comuni, tra cui insonnia, RLS e OSA, era significativamente più alta per quelli con dolore cronico rispetto alla popolazione generale.
--	-----------------	--	--	--	--

Nijs et al., Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice (2018)	Narrative review	L'obiettivo di questa review è applicare l'attuale comprensione dell'insonnia alla pratica clinica, compresa la valutazione e il trattamento conservativo dell'insonnia nelle persone con dolore cronico	Revisione della letteratura	I risultati suggeriscono che i disturbi del sonno potrebbero non solo perpetuare l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale nelle persone con dolore cronico, ma possono anche servire come fattore eziologico. Ciò può a sua volta provocare un circolo vizioso: il sonno disturbato abbassa le soglie del dolore che poi contribuisce all'iperalgia e alla conseguente maggiore incidenza e gravità dell'insonnia. Mentre un sonno sano facilita le funzioni immunitarie, una ridotta qualità o quantità del sonno può provocare risposte infiammatorie di basso grado. Questa risposta infiammatoria di basso grado come conseguenza della privazione del sonno include livelli aumentati di interleuchina 6, prostaglandina E2 e ossido nitrico probabilmente mediati dalle cellule della microglia. La CBT-I è il trattamento basato sull'evidenza raccomandato per l'insonnia primaria cronica. Il vantaggio rispetto ai farmaci sedativi o agli ipnotici classici risiede principalmente nella sostenibilità degli effetti del trattamento e in un minor rischio di effetti collaterali.	L'insonnia tra gli individui con dolore cronico è altamente diffusa e strettamente correlata ai meccanismi di sensibilizzazione centrale. È caratterizzata da neuroinfiammazione di basso grado, associata a stress / ansia, e non risponde efficacemente al trattamento farmacologico. La CBT-I è efficace per migliorare l'inizio, l'efficienza e il mantenimento del sonno, la qualità del sonno percepita e l'interferenza del dolore con le attività quotidiane nelle persone con dolore cronico.
---	------------------	--	-----------------------------	--	--

<p>Roehrs et al., Sleep Loss and REM Sleep Loss are Hyperalgesic (2006)</p>	<p>Randomized-controlled trial</p>	<p>Portare alla luce i dati che mostrano, in individui sani che non soffrono di dolore cronico, una modesta riduzione del tempo di sonno e la perdita specifica del sonno REM produce iperalgesia la mattina seguente.</p>	<p>Popolazione: 15 pazienti tra i 18 e 35 anni senza patologie di ogni genere.</p> <p>Intervento: Sono stati condotti due protocolli di progettazione di misure ripetute: (1) un protocollo di perdita del sonno con 8 ore di tempo a letto, 4 ore di tempo a letto e 0 ore di tempo a letto e (2) un sonno REM -protocollo di perdita con 8 ore di tempo a letto, 2 ore di tempo a letto e privazione REM</p> <p>Misure: pain threshold assessment, multiple sleep latency test</p>	<p>La latenza di ritiro delle dita è stata ridotta del 25% dopo 4 ore di tempo a letto la notte precedente rispetto a 8 ore di tempo a letto. Modeste riduzioni del tempo di sonno, in contrasto con la deprivazione totale, e la privazione specifica del sonno REM hanno un effetto iperalgesico. La latenza di ritiro del dito durante il test è stata ridotta nella condizione di deprivazione REM rispetto al controllo. Dopo le 2 notti di interruzione del sonno, l'iperalgesia differenziale REM rispetto al controllo è stata persa.</p>	<p>Questi studi hanno dimostrato che la perdita di 4 ore di sonno e la perdita di sonno REM specifica sono iperalgesiche il giorno successivo. Questi risultati implicano che i trattamenti farmacologici e le condizioni cliniche che riducono il sonno e il tempo di sonno REM possono aumentare il dolore.</p>
--	------------------------------------	--	--	---	---

Roehrs et al., Sleep and Pain: Interaction of Two Vital Functions (2014)	Narrative review	Revisionare la crescente letteratura sui disturbi del sonno riscontrati in condizioni di dolore acuto e cronico	Revisione della letteratura	<p>In generale, si nota un rapido aumento della soglia di eccitazione (cioè, ridotta eccitazione) con stimolazione ripetuta durante la notte. Più il sonno è frammentato, più è resistente a ulteriori interruzioni. La perdita di sonno, anche in quantità moderate, porta ad un aumento della sonnolenza diurna.</p> <p>In condizioni di dolore cronico, se un adattamento alle informazioni nocicettive si verifica e come tale adattamento avvenga dal punto di vista neurobiologico, non è chiaro. Ciò che appare chiaro è che vengono reclutati meccanismi centrali. I dati nei pazienti con dolore cronico suggeriscono che il sistema di stress centrale, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, è attivato nel dolore cronico.</p>	<p>Il dolore acuto e cronico è associato a disturbi del sonno. Tuttavia, fino ad oggi la natura specifica del disturbo del sonno, i suoi meccanismi causali e il suo trattamento efficace non sono stati esplorati a fondo. Il dolore acuto a seguito di varie procedure chirurgiche è associato a un sonno ridotto e frammentato e quantità ridotte di onde lente e sonno REM. In effetti, il ritorno del sonno REM può essere un elemento chiave del processo di recupero. Nel dolore cronico la natura specifica del disturbo del sonno e il suo significato patologico non sono così chiari. In parte, il problema riguarda la complessità e l'eterogeneità delle condizioni di dolore cronico e la loro comorbidità con condizioni psichiatriche, tipicamente depressione e ansia.</p>
---	------------------	---	-----------------------------	--	---

Sayar et al., Sleep Quality in Chronic Pain Patients (2002)	Cross-sectional study	Scoprire se i pazienti con dolore cronico differiscono dai soggetti sani che non hanno dolore sulle misure soggettive della qualità del sonno e, in tal caso, quali fattori contribuiscono maggiormente a una qualità del sonno peggiore	Popolazione: 40 pazienti con dolore cronico e 40 soggetti sani Intervento: somministrazione di questionari Outcome: BAS, BDI, PSQI, VAS	I pazienti con dolore cronico avevano punteggi più alti rispetto ai soggetti sani di controllo sulla Beck Anxiety Scale, sul Beck Depression Inventory e sul PSQI. L'intensità del dolore, l'ansia e la depressione erano correlati in modo significativo con una qualità del sonno più scadente. La depressione è risultata essere l'unico predittore significativo della scarsa qualità del sonno.	Questo studio mostra che i pazienti con dolore cronico sono più ansiosi, soffrono maggiormente di depressione e hanno un sonno più disturbato rispetto ai soggetti sani di controllo. La scarsa qualità del sonno dei pazienti con dolore cronico è mediata dal loro disturbo affettivo. La depressione causa disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico, indipendentemente dall'intensità del dolore, dalla durata del dolore e dall'ansia
--	-----------------------	--	---	--	---

3.4 Overview dei risultati

Dalla ricerca sono emersi 9 narrative reviews, 9 cross-sectional studies, 7 prospective studies, 2 RCT e 2 metanalisi.

Le narrative reviews analizzate indagano prevalentemente i meccanismi biologici che sottostanno all'interazione tra i disturbi del sonno e dolore cronico. 2 delle 9 reviews hanno preso in considerazione anche la valutazione e il trattamento dei disturbi del sonno. È emerso che il dolore e il sonno hanno una relazione bidirezionale, infatti il dolore può causare disturbi del sonno e i disturbi del sonno possono aumentare il dolore.

Per quanto riguarda gli studi cross-sectional, 5 su 9 hanno indagato l'associazione tra i disturbi del sonno e l'insorgenza o il perpetuarsi di dolore cronico muscoloscheletrico. Gli altri 4 studi hanno preso in considerazione anche l'ambito psicosociale e la qualità della vita, indagando l'impatto che i disturbi del sonno hanno su di esso. In generale, la presenza di disturbi del sonno predice una minore funzionalità nelle attività della vita quotidiana e un aumento della sensibilità al dolore.

Gli studi prospettici hanno invece indagato il ruolo predittivo dei disturbi del sonno per l'insorgenza di dolore cronico: 2 su 7 hanno preso in considerazione anche aspetti come la catastrofizzazione del dolore e le variabili psicologiche. I disturbi del sonno aumentano il rischio di nuovi casi di dolore cronico in individui senza dolore, peggiorano la prognosi a lungo termine del dolore muscoloscheletrico cronico e influenzano le fluttuazioni quotidiane del dolore. La qualità del sonno sembra essere correlata non solo all'intensità del dolore ma anche a un'ampia gamma di fattori dell'umore e della funzione del paziente.

I 2 RCT analizzati invece hanno indagato se la restrizione indotta del sonno è correlata ad un aumento del dolore percepito: è emerso che i cambiamenti nel sonno sono un predittore più forte dei cambiamenti nel dolore rispetto al contrario.

Le metanalisi prese in considerazione hanno indagato i disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico misurati con polisonnografia: dai risultati emerge che chi soffre di dolore cronico sperimenta un sonno più frammentato, ossia passa dal sonno alla veglia più frequentemente.

4. LA DISCUSSIONE

4.1 Relazione sonno-dolore: quale direzione?

Una vasta letteratura ha dimostrato che le condizioni di dolore sono comunemente associate a disturbi del sonno. La necessità di comprendere l'associazione temporale dei disturbi del sonno e del dolore cronico implica la scoperta della direzionalità della relazione e del modo in cui un fattore ne predice un altro¹⁴.

Dalla revisione sistematica di Mathias et al²⁴ emerge che il 44% delle persone che soffrono di dolore cronico muscoloscheletrico ha una diagnosi di disturbo del sonno, contro il 10% riferito alla popolazione generale. Nello studio di Alföldi et al²⁸, la prevalenza di insonnia tra i pazienti che soffrono di dolore cronico era del 65%, ossia notevolmente superiore rispetto alla popolazione generale (6-13,5%) e in un lavoro di Covarrubias et al²⁹, l'89% dei pazienti che soffrivano di dolore cronico si ritenevano dei "poor sleepers": è infatti dimostrato ampiamente che, coloro che soffrono di dolore cronico, tendono ad avere una qualità del sonno più scarsa rispetto agli individui sani³⁰. Coloro che riportano entrambe le condizioni di dolore cronico e disturbi del sonno hanno un impatto maggiore sulla partecipazione all'attività sociale rispetto a quelli con una sola condizione (o disturbi del sonno o dolore), come si evince dallo studio di Baker e colleghi³¹. Nel lavoro di Pakpour et al³² si segnala anche il ruolo predittivo dei disturbi del sonno sul recupero della funzionalità: nel campione analizzato di soggetti con LBP cronico, i disturbi del sonno predicevano un esito negativo in termini di recupero della funzionalità rispetto ai soggetti senza problemi del sonno.

Come riportato nello studio di Andersen e colleghi¹⁴, rispetto agli studi osservazionali, pochi studi longitudinali hanno analizzato le associazioni temporali tra sonno e dolore e i dati relativi ai disturbi del sonno come fattore di rischio per prevedere condizioni dolorose. Nello studio prospettico di Nitter et al³³, il sonno disturbato era un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di dolore cronico nelle donne inizialmente senza dolore: tra coloro che avevano segnalato disturbi del sonno nel 1990, il 62% aveva sviluppato dolore cronico nel 2007. Nel lavoro di Tang et al³⁴ hanno studiato il ruolo predittivo inverso: chi soffriva di dolore diffuso cronico aveva un rischio aumentato di sviluppare insonnia a 3 anni dalla baseline. Per quanto riguarda l'associazione

temporale, è stato dimostrato da Gerhart et al³⁵ che una qualità del sonno più scadente è significativamente correlata a valutazioni del dolore più elevate il giorno successivo, e che predice in modo significativo una funzione fisica più scarsa e una catastrofizzazione del dolore più elevata, soprattutto nelle prime ore della giornata successiva. Gli studi microlongitudinali analizzati nel lavoro di Finan et al³⁶ che utilizzano valutazioni soggettive e oggettive del dolore e del sonno supportano l'idea che i disturbi del sonno siano un predittore più forte e più affidabile del dolore rispetto al contrario.

La visione emergente dell'associazione temporale tra sonno e dolore aggiunge un altro aspetto importante in relazione al sonno e alla salute: i disturbi del sonno potrebbero predisporre le persone a condizioni di dolore o al peggioramento di condizioni dolorose già esistenti. Gli studi microlongitudinali e longitudinali suggeriscono una consistente unidirezionalità in cui i disturbi del sonno sono legati al dolore del giorno successivo; la qualità del sonno è infatti il fattore che predice in modo più efficace il dolore il giorno successivo³⁷. Nel campione analizzato da McCracken et al³⁸, i disturbi del sonno predicevano, oltre a una maggiore intensità di dolore, una funzionalità quotidiana alterata, andando a sottolineare il rapporto tra sonno e ADL. In un lavoro di Uchmanowicz et al³⁹ invece è risultato come l'insonnia sia un forte predittore di una qualità di vita più bassa nei pazienti che soffrono di dolore cronico.

Il lavoro di Tang et al⁴⁰ mette in luce la bidirezionalità della relazione sonno-dolore: i pazienti presi in considerazione con dolore cronico avevano un rischio considerevolmente più elevato di sviluppare o sperimentare l'insonnia rispetto agli individui senza dolore cronico. Anche lo studio di Call-Schmidt e colleghi⁴¹ analizza la relazione dolore-sonno: i pazienti con punteggi di intensità del dolore più elevati riportavano livelli più elevati di disturbi del sonno. Come si evince anche dallo studio di Sivertsen et al⁴², il sonno alterato era associato ad una maggiore sensibilità al dolore indotto sperimentalmente. Come riportato da Kundermann et al⁴³, da questa continua interazione sonno-dolore potrebbe sorgere un circolo che inizia con un sonno disturbato o con dolore in cui le due componenti si stabilizzano o addirittura aumentano a vicenda. Simpson e colleghi⁴⁴ hanno infatti dimostrato che diversi marker di dolore spontaneo sono aumentati in modo significativo con la restrizione indotta del sonno dei

partecipanti allo studio e che questo aumento è continuato per le ripetute settimane di restrizione del sonno.

Nello studio di Keilani et al,⁴⁵ Il tempo necessario per addormentarsi, la frequenza del risveglio durante la notte e l'esperienza del sonno durante il recupero erano dimensioni del sonno per lo più influenzate dal dolore, mentre la durata del sonno era solo marginalmente influenzata dalla percezione del dolore. Anche nel lavoro di Burgess et al⁴⁶ un maggiore disturbo del sonno era associato a una maggiore intensità del dolore, ma anche a una funzione peggiore, un maggiore disagio emotivo, e a livelli più elevati di catastrofismo.



Figura 4: Rappresentazione grafica del circolo vizioso che si instaura in presenza di dolore cronico muscoloscheletrico e disturbi del sonno (adattato da National Pain Centers LLP.)

4.2 I meccanismi alla base dell'interazione

Sebbene il legame tra sonno e dolore sia ormai ampiamente stabilito, i meccanismi alla base di questa relazione devono ancora essere completamente chiariti. Diversi studi hanno indagato il ruolo potenziale della modulazione endogena del dolore, dei marker infiammatori, dell'umore e di altri stati come il disagio emotivo o la catastrofizzazione del dolore come possibili mediatori⁹. I risultati dello studio di Koffel et al⁴⁷ suggeriscono che il dolore, la depressione/ansia e disturbi del sonno rappresentano costrutti distinti che sono però correlati nei pazienti con dolore cronico.

Sonno e sensibilizzazione centrale: un'interazione bidirezionale

La sensibilizzazione centrale induce una risposta neuronale aumentata agli stimoli nel sistema nervoso centrale. Esiste una stretta interazione tra sensibilizzazione centrale e disturbi del sonno nelle persone con dolore cronico. Come riporta lo studio di Nijs e colleghi⁶ è stato dimostrato che una sola notte di totale privazione del sonno induce iperalgesia generalizzata e aumenta l'ansia nelle persone sane. Allo stesso modo, come riportato sopra, la riduzione del sonno altera la funzione endogena nocicettiva-inibitoria e aumenta il dolore spontaneo. Questi risultati suggeriscono che i disturbi del sonno potrebbero non solo perpetuare l'ipereccitabilità del sistema nervoso centrale nelle persone con dolore cronico, ma potrebbero anche essere un fattore eziologico⁹. Ciò può a sua volta provocare un circolo vizioso: il sonno disturbato abbassa le soglie del dolore, contribuendo all'iperalgesia e al conseguente aumento dell'incidenza e/o della gravità dell'insonnia²⁷.

Ruoli dei sistemi dopaminergici, serotoninergici e oppioidergici

La dopamina è parte integrante della promozione e del mantenimento degli stati di eccitazione ed è, quindi, intimamente legata alla regolazione del sonno e della veglia. I recettori della dopamina sono abbondanti nel sistema di attivazione reticolare ascendente, inclusi i nuclei del rafe nel tronco encefalico, una regione importante per la modulazione del sonno. Come si evince dallo studio di Finan et al³⁶ si ipotizza che le

cellule del rafe serotoninergiche che segnalano lo stato di allerta possano essere disregolate nei pazienti con dolore cronico e che possano contribuire a periodi prolungati di perdita di sonno e maggiori interruzioni della continuità del sonno. Data l'abbondanza di recettori della dopamina in quella regione del tronco encefalico e la ben nota interazione di neurotrasmissione serotoninergica e dopaminergica, è possibile che le alterazioni indotte dal dolore possano influenzare la modulazione dei nuclei del rafe del sonno e della veglia. Una ridotta disponibilità di dopamina può spiegare sia la presenza di disturbi del sonno sia una disfunzione nel meccanismo di analgesia endogena nelle persone con dolore cronico⁶.

Le vie serotoninergiche sono anche implicate nei meccanismi modulatori condivisi del dolore e nella regolazione del sonno. La serotonina è fondamentale per la modulazione discendente così come per il controllo del ritmo circadiano. Lo studio di Roehrs e colleghi⁴⁸ dimostra che la disfunzione serotoninergica può provocare modelli alterati del comportamento circadiano o addirittura contribuire a un'interruzione dell'omeostasi sonno-veglia insieme ad analgesia endogena disfunzionale.

Anche la segnalazione oppioidergica è implicata nei meccanismi modulatori condivisi del dolore e nella regolazione del sonno. È noto che gli oppioidi influenzano la regolazione sonno-veglia almeno in parte mediata dall'input oppioide centrale al nucleo preottico ventrolaterale, un gruppo di cellule chiave per la produzione di sonno comportamentale¹⁴. La morfina riduce la quantità totale di sonno profondo e il sonno NREM negli esseri umani inibendo la velocità di attivazione dei neuroni che promuovono il sonno nell'area preottica ventrolaterale².

Essenzialmente, una possibile disfunzione di questi tre sistemi rientra nell'idea che la sensibilizzazione centrale sia esacerbata o addirittura avviata da disturbi del sonno.

I disturbi del sonno provocano un'inflammatione di basso grado nel sistema nervoso centrale

Mentre un sonno sano facilita le funzioni immunitarie, una ridotta qualità o quantità del sonno può provocare risposte infiammatorie di basso grado. Questa risposta infiammatoria di basso grado come conseguenza della privazione del sonno include

livelli aumentati di interleuchina 6 (IL-6), prostaglandina E2 e ossido nitrico probabilmente mediati dalla microglia cerebrale⁶. Quando si verifica un'inflammatione o un danno tissutale, una cascata di segnali infiammatori viene rilasciata dalle cellule ai terminali dei nervi periferici, portando alla sensibilizzazione ai nocicettori. Quando gli input nocivi persistono, la sensibilizzazione centrale contribuisce a cambiamenti prolungati nei gangli sensoriali e nei neuroni del corno dorsale, che mobilitano il rilascio di TNF- α , IL-1 β e IL-6 attraverso il SNC. Queste citochine interferiscono con l'affaticamento mediato dal sistema nervoso centrale e sono correlate con l'osservazione di una maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi a seguito della restrizione del sonno. Come riportato nello studio di Babiloni et al⁹, è stato osservato un aumento della secrezione di citochine in un contesto di privazione del sonno e le concentrazioni mattutine di IL-6 sono state associate negativamente a una ridotta qualità del sonno tra adulti sani. È stato riportato nello studio di Smith et al²⁶ che la privazione del sonno può anche esercitare importanti effetti sulla memoria immunitaria, ossia la capacità del sistema immunitario di rispondere più rapidamente ed efficacemente ai patogeni che sono stati incontrati in precedenza, aumentando così il rischio di infezioni⁹.

Le carenze croniche del sonno, come succede nell'insonnia, potrebbero aumentare l'inflammatione di basso grado (cioè la produzione cronica, ma in uno stato di basso grado, di fattori infiammatori) attraverso diversi meccanismi come la disbiosi intestinale, la compromissione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, l'obesità o l'inattività fisica³⁶.

Recentemente, in una varietà di disordini cronici, tipicamente quelli associati a inflammatione cronica come ad esempio l'obesità, le malattie croniche infiammatorie intestinali, il cancro e i disturbi neurologici, sono state riscontrate delle variazioni nelle normali comunità del microbiota intestinale e variazioni dell'organizzazione circadiana⁴⁹. Non è noto se un meccanismo comune media gli effetti della variazione del microbiota o dei ritmi circadiani, né come la variazione del microbiota intestinale o dei ritmi circadiani dell'ospite possano influire sull'altro. L'inflammatione sembra essere il meccanismo centrale delle conseguenze dannose per la salute della disorganizzazione circadiana e poiché il microbiota intestinale è un fattore scatenante per l'inflammatione sistemica, si ipotizza che i cambiamenti indotti dai ritmi circadiani nella composizione

del microbiota giochino un ruolo nel mediare gli effetti deleteri sulla salute⁴⁸. L'organizzazione circadiana sembrerebbe quindi alterare l'orologio circadiano del microbiota portando a un cambiamento nella struttura della comunità del microbiota intestinale.

Anche l'inattività fisica gioca un ruolo determinante nella produzione di stati infiammatori a basso grado. È stato riscontrato che il comportamento sedentario è associato a un aumento del rischio di insonnia e disturbi del sonno: una meta-analisi ha trovato un'associazione coerente che collega il comportamento sedentario a un rischio elevato di depressione e l'insorgenza di problemi del sonno⁵⁰. Il comportamento sedentario contribuisce anche all'insorgenza e alla progressione delle sindromi metaboliche che, come si è spiegato in precedenza, attivano e perpetuano il meccanismo di infiammazione sistemica che alimenta il seguente circolo vizioso: disturbi del sonno-infiammazione di basso grado-disordini metabolici⁴⁹.

In pazienti con condizioni di dolore cronico, come l'artrite reumatoide, la fibromialgia, cefalea o lombalgia, è stato segnalato un asse ipotalamo-ipofisi-surrene disfunzionale: come si evince dal lavoro di Haack et al⁵¹ tali disfunzioni interrompono l'equilibrio tra l'asse e il sistema immunitario, provocando un indebolimento dell'immunoregolazione e uno stato di infiammazione di basso grado nel corpo.

Oltre al dolore, l'infiammazione è anche sempre più riconosciuta come un mediatore centrale dell'esperienza emotiva. In particolare, è stato dimostrato che i marcatori di immunità innata (ad es. $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β e IL-6) e PCR variano con i sintomi depressivi in tutto lo spettro di gravità.

Nel lavoro di Smith et al²⁶, ad esempio, è emerso che le associazioni positive tra IL-6 e gravità della depressione erano in gran parte dovute alla continuità del sonno e ai disturbi dell'architettura del sonno: si è scoperto che la catastrofizzazione del dolore era positivamente associata a una maggiore reattività dell'IL-6 in risposta al dolore indotto sperimentalmente. Ciò suggerisce che la catastrofizzazione del dolore può plasmare l'esperienza del dolore aumentando la risposta infiammatoria, che a sua volta amplifica il dolore e l'umore negativo.

Cyclic alternating pattern – Alterazione della microstruttura del sonno

Come accennato in precedenza, il sonno è un processo attivo, in cui l'individuo non è completamente isolato dagli stimoli esterni ed interni. Durante il sonno NREM, è presente un processo chiamato pattern alternato ciclico (CAP). La CAP è considerata un fenomeno fisiologico che rappresenta l'equilibrio tra la quiete del sonno e l'eccitazione del sonno. Pertanto, ci sono frequenti brevi riattivazioni cerebrali, cardiache e muscolari o microarousal chiamate "finestre" che durano 3-15 secondi. Queste finestre si verificano circa 5-15 volte all'ora, consentendo all'individuo di riposizionarsi o di riconoscere qualsiasi situazione dannosa. L'eccitazione del sonno fa parte di un "meccanismo di lotta o fuga" protettivo che rimane presente durante il sonno NREM per preservare l'integrità del corpo (posizione del sonno, aggiustamenti della frequenza cardiaca, ecc.) e per reagire a eventi minacciosi. La CAP si divide in due fasi: una fase attiva e una fase tranquilla. La fase A attiva è ulteriormente suddivisa in A1 (alta dominanza del sonno ad onde lente, promotore del ripristino del sonno), in A2 (una fase di transizione) e A3 (una fase di eccitazione dominante essenziale per la nostra sopravvivenza). L'alto tasso di fase A2 e A3 rappresenta la frammentazione del sonno, che è associata a un maggior numero di risvegli e a una diminuzione dell'efficienza del sonno. Durante la fase di quiete, corrispondente alla fase B, il sonno è molto stabile e tranquillo. Le fasi della CAP rientrano nell'ordine del minuto e il loro tasso aumenta con l'età o in presenza di malattia. Pertanto, sembra che la CAP rappresenti una possibile "finestra" per l'eccitazione e, di fatto, è considerata da molti come un marker di instabilità del sonno.

Nonostante il fatto che la CAP non sia stata ampiamente studiata nelle popolazioni di dolore cronico, alcuni studi sono stati condotti tra i pazienti con fibromialgia. È stato riscontrato⁹ che questi pazienti presentano il 50% in più di turni ciclici dell'eccitazione (cuore, EEG ed EMG) durante il sonno e che la velocità e la durata della CAP sono significativamente aumentate in questi pazienti rispetto ai controlli. Questo modello di attività suggerisce una possibile disfunzione autonoma e un'alterazione della microstruttura del sonno.

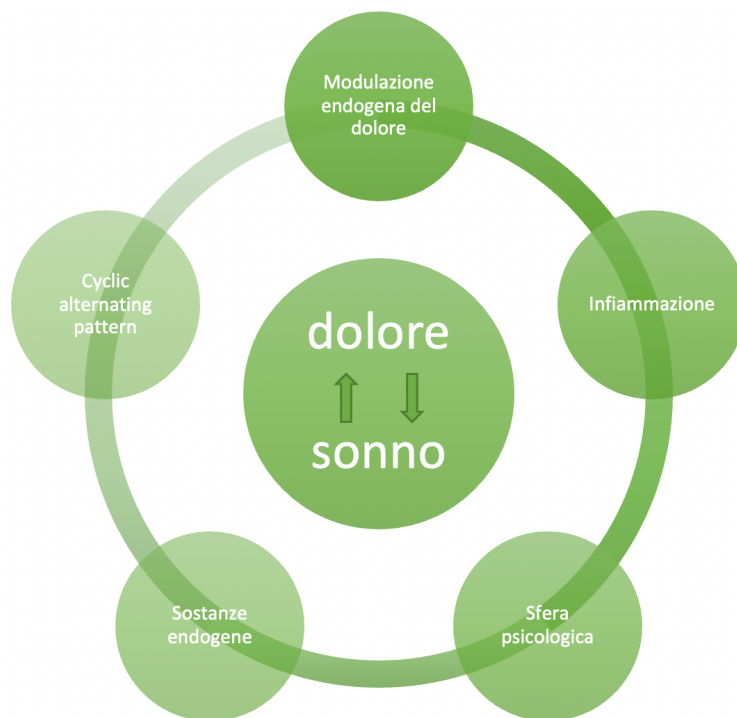


Figura 5: I possibili meccanismi alla base dell'interazione tra sonno e dolore (adattato da Herrero Babiloni et al.)

4.3 Considerazioni sul trattamento conservativo e farmacologico per i disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico

Trattamento conservativo: la CBT-I

La Terapia Cognitivo Comportamentale (CBT) è un intervento psicologico ampiamente utilizzato che mira a cambiare pensieri, convinzioni e atteggiamenti inutili al fine di migliorare le capacità di coping, la self-efficacy e la salute dei pazienti che soffrono di dolore cronico e di depressione. La CBT-I è la terapia cognitivo comportamentale specifica per il trattamento dell'insonnia ed è il trattamento di elezione per curare i disturbi del sonno⁶. Come riportato nel lavoro di Cheatle et al², negli studi su pazienti con insonnia primaria cronica, la CBT-I si è dimostrata ugualmente efficace o addirittura superiore alla farmacoterapia in tutti gli outcomes presi in considerazione. La CBT-I include limitazioni del sonno e dell'ora di andare a dormire, istruzioni per il controllo degli stimoli esterni, educazione al sonno e promozione di buone abitudini di sonno (o igiene del sonno), insegnamento delle abilità di rilassamento e terapia cognitiva. È

efficace per il miglioramento della durata del sonno, il mantenimento del sonno, la qualità del sonno percepita e l'interferenza del dolore con il funzionamento quotidiano nelle persone con dolore cronico²⁶.

Negli adulti affetti da disturbo da insonnia, è stato riscontrato che la CBT-I produce livelli più bassi di proteina C-reattiva (CPR), una proteina della fase acuta regolata da IL-6, e questa diminuzione è stata associata alla remissione dell'insonnia. Questi effetti immunitari suggeriscono che la CBT-I negli adulti affetti da disturbo da insonnia riduce sia i sintomi dell'insonnia che l'infiammazione⁵¹.

Trattamento farmacologico: il ruolo controverso degli oppioidi

Il trattamento del dolore può comprendere una varietà di approcci, inclusa la gestione farmacologica. Una terapia del dolore efficace è stata descritta in termini di una riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 50% rispetto al basale e si traduce in miglioramenti costanti in termini di affaticamento, sonno, depressione, qualità della vita e capacità lavorativa². L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha pubblicato una scala analgesica testata sul campo per guidare l'uso di farmaci antidolorifici sequenzialmente più forti per alleviare il dolore legato al cancro, inclusi oppioidi e non oppioidi come i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Questo strumento viene ora applicato generalmente alle persone che necessitano di un trattamento analgesico ed è ampiamente utilizzato sia per il dolore legato al cancro sia per il dolore cronico di origine muscoloscheletrica⁵².

La terapia con oppioidi viene utilizzata per il trattamento di condizioni di dolore sia acuto che cronico. L'uso di oppioidi può anche essere associato a sequele somatiche e psicologiche, inclusi disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbi del sonno, disfunzioni sessuali e delirio. L'uso a lungo termine di oppioidi può portare a disturbi da uso di sostanze (abuso e dipendenza) ed è associato a un rischio di overdose, nonché a eventi cardiovascolari, danni endocrinologici e incidenti automobilistici²⁰.

Le linee guida per la pratica basata sull'evidenza dell'American College of Occupational and Environmental Medicine concludono che l'evidenza di qualità (moderata o alta) non

supporta il concetto di superiorità degli oppioidi sui FANS o altri farmaci per il trattamento del dolore cronico muscoloscheletrico⁵³.

In considerazione dell'assenza di prove affidabili e di alta qualità per benefici a lungo termine con l'uso di oppioidi per i pazienti che soffrono di dolore muscoloscheletrico, i Centers for Disease Control and Prevention suggeriscono di utilizzare la dose efficace più bassa, con un'attenta rivalutazione dei benefici rispetto ai rischi quando si aumenta la dose⁵².

Nonostante ciò, gli oppioidi sono comunemente e sempre più utilizzati per il trattamento del dolore, compreso il dolore cronico muscoloscheletrico: recenti studi suggeriscono che l'abuso e la dipendenza da oppiacei sono ben documentati tra le persone con dolore cronico².

Gli oppioidi sono cause riconosciute di sedazione e aumento della sonnolenza diurna, vertigini e sonnolenza generale. Numerosi studi suggeriscono un effetto dell'uso cronico di oppiacei sull'apnea notturna e sui disturbi respiratori del sonno⁵⁴.

Ci sono studi che dimostrano che gli oppioidi possono inibire sia il sonno REM che quello NREM, contribuendo a un'esacerbazione del dolore e che l'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può portare ad effetti avversi, tra cui disturbi della respirazione nel sonno, iperalgesia indotta da oppioidi, tolleranza e dipendenza nelle popolazioni a rischio⁵¹.

Inoltre, sono stati dimostrati effetti di disturbo o di alterazione del sonno non solo per gli oppioidi, ma anche per altre classi di farmaci, inclusi farmaci psicotropi (come gli antidepressivi), farmaci cardiovascolari (ad esempio gli agenti beta-bloccanti) e corticosteroidi⁵¹.

Esiste un potenziale sviluppo di dipendenza da oppioidi anche se questi composti vengono utilizzati per la gestione del dolore grave, che aumenta con l'aumentare delle dosi⁵². Pertanto, sebbene gli oppioidi possano essere efficaci in pazienti accuratamente selezionati per il trattamento del dolore, non dovrebbero mai essere usati per trattare l'insonnia².

5. CONCLUSIONI

I disturbi del sonno sono un problema riscontrato molto frequentemente nelle persone che soffrono di dolore acuto e cronico. Queste due funzioni vitali, il sonno e il dolore, interagiscono in modi complessi e hanno un impatto notevole sulle capacità biologiche e comportamentali dell'individuo. È stato ampiamente accettato e dimostrato che la relazione tra sonno e dolore sia bidirezionale, con il dolore che disturba il sonno e la privazione del sonno che aumenta il dolore. Tuttavia negli anni c'è stata una maggiore attenzione sulle associazioni temporali di sonno e dolore, rafforzando l'evidenza che i disturbi del sonno sono predittori più significativi del dolore rispetto alla direzione opposta¹⁴.

Comprendere la natura direzionale della relazione tra sonno e dolore, nonché i meccanismi neurofisiologici alla base che concorrono al mantenimento del disturbo, può rendere il trattamento multimodale efficace per i pazienti con dolore cronico.

La carenza di sonno colpisce infatti vari sistemi noti per influenzare l'elaborazione nocicettiva, inclusi i sistemi oppioidi, monoaminergico, immunitario ed endocannabinoide, coinvolgendo anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Sulla base delle attuali conoscenze, la carenza di sonno sembra avere un effetto disattivante su diversi sistemi/mediatori con proprietà prevalentemente analgesiche, tra cui il sistema oppioidi, il sistema della melatonina e la segnalazione della dopamina, mentre attivano i sistemi/mediatori con proprietà prevalentemente iperalgesiche, inclusi i mediatori infiammatori del sistema immunitario. La privazione del sonno induce una risposta infiammatoria di basso grado mediata dalla glia che porta a una maggiore sensibilità al dolore; la conseguente alterazione della risposta immunitaria e i prodotti infiammatori potrebbero disregolare i meccanismi del sonno.

All'interno delle interazioni altamente complesse e reciproche tra questi sistemi neurobiologici organizzati, possono esistere potenziali percorsi modulanti attraverso i quali il sonno frammentato e disturbato promuove quindi l'amplificazione del dolore.

La natura dei legami neuroimmunologici tra sonno e dolore può essere importante per l'inclusione dell'educazione alla neuroscienza del dolore nel trattamento non farmacologico per le persone con dolore cronico.

Approcci sia comportamentali che farmacologici sono dunque necessari per la gestione ottimale della coesistenza di dolore cronico con insonnia. Tuttavia, è da segnalare che, nonostante i benefici transitori per la gestione del dolore, l'uso cronico e acuto di oppiacei generalmente disturba il sonno, come indicato dalla riduzione del sonno a onde lente, dalla soppressione del sonno REM e dall'aumento dei risvegli durante il sonno. Oltre ai noti rischi di dipendenza e abuso, l'uso cronico di oppioidi aumenta sia la sedazione diurna sia la prevalenza di disturbi legati alla respirazione⁵¹.

Gli interventi non farmacologici sul sonno, come l'igiene del sonno, la consapevolezza e l'allenamento al rilassamento, sono strategie efficaci per migliorare la qualità del sonno nelle popolazioni che segnalano dei disturbi del sonno⁶. Nelle popolazioni cliniche che soddisfano i criteri diagnostici per il disturbo dell'insonnia, la terapia cognitivo comportamentale per l'insonnia (CBT-I) è considerata il trattamento di prima linea⁵¹.

Vista la stretta correlazione tra i domini sonno e dolore, la valutazione delle molteplici dimensioni del sonno e le strategie di trattamento di base dell'insonnia dovrebbero essere incorporate nell'assistenza di routine dei pazienti con dolore cronico e incluse nell'educazione al dolore e nella formazione dei professionisti sanitari³⁶.

L'ottimizzazione dell'assistenza clinica si potrebbe ottenere con una comprensione dell'interazione dei meccanismi alla base della relazione sonno-dolore, tale da consentire la previsione dell'evoluzione dei sintomi e così individuare non solo i soggetti che hanno maggiori probabilità di sviluppare outcomes negativi, ma anche la fase temporale in cui è più probabile che si verifichino transizioni a un peggioramento delle condizioni di salute.

5.1 Key points

- La prevalenza dei disturbi del sonno nei pazienti con dolore cronico muscoloscheletrico oscilla tra il 50% e l'80%;
- In presenza di dolore cronico muscoloscheletrico bisognerebbe sempre valutare la presenza di disturbi del sonno;
- Ansia e depressione sono spesso correlate ad insonnia e catastrofizzazione;
- La CBT-I è il trattamento di prima linea in questa tipologia di pazienti;
- La terapia farmacologica dovrebbe essere considerata secondariamente o comunque in aggiunta alla CBT-I.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Smith, M. T.; Perlis, M. L.; Smith, M. S.; Giles, D. E. Sleep Quality and Presleep Arousal in Chronic Pain. 2000, 23 (1), 1–13.
- (2) Cheatle, M. D.; Foster, S. Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Clin. Sleep Med.* 2016, 11 (4), 531–541. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.08.004>.
- (3) Schrimpf, A. M.; Liegl, G.; Boeckle, M.; Leitner, A.; Geisler, P.; Pieh, C. The Effect of Sleep Deprivation on Pain Perception in Healthy Subjects : A Meta-Analysis. *Sleep Med.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.07.022>.
- (4) Paper, O. Insomnia and Alpha Sleep in Chronic Non-Organic Pain as Compared To. 2001, 54–58.
- (5) Foo, H.; Mason, P. Brainstem Modulation of Pain during Sleep and Waking. 2003, 7 (2). <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0224>.
- (6) Nijs, J.; Mairesse, O.; Neu, D.; Leysen, L.; Danneels, L.; Cagnie, B.; Meeus, M.; Moens, M.; Ickmans, K.; Goubert, D. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. 2018, 98 (5), 325–335.
- (7) Wager-smith, K.; Kay, S. A. Circadian Rhythm Genetics : From Flies to Mice to Humans. 2000, 26 (september), 23–27.
- (8) Siegel, J. M. Clues to the Functions of Mammalian Sleep. 2005, 437 (October). <https://doi.org/10.1038/nature04285>.
- (9) Babiloni, A. H.; Koninck, B. P. De; Beetz, G.; Beaumont, L. De; Martel, M. O.; Lavigne, G. J. Sleep and Pain : Recent Insights , Mechanisms , and Future Directions in the Investigation of This Relationship. *J. Neural Transm.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02067-z>.
- (10) Editorial, G. GUEST EDITORIAL REM Sleep : A Biological and Psychological Paradox. 2011, 15, 139–142. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.01.001>.
- (11) Chokroverty, S. Overview of Sleep & Sleep Disorders. 2014, 6665 (July). [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(05\)70123-7](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(05)70123-7).
- (12) Spielman, A.; Ph, D.; Caruso, L. S.; Glovinsky, P. B. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1987, 10 (4), 541–553. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(18\)30532-X](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30532-X).
- (13) Buysse, D. J.; Germain, A.; Hall, M.; Monk, T. H.; Nofzinger, E. A. Sleep A Neurobiological Model of Insomnia. *Drug Discov. Today Dis. Models* 2011, 8 (4), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.07.002>.

- (14) Andersen, M. L.; Araujo, P.; Frange, C. Sleep Disturbance and Pain. 2018, No. September, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.019>.
- (15) Perlis, M.; Shaw, P. J.; Cano, G.; Espie, C. A. *Chapter 78 - Models of Insomnia*, Fifth Edition.; Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00078-5>.
- (16) Boivin, D. B.; Boudreau, P. ScienceDirect ´ Sur Le Sommeil et Les Rythmes Circadiens. *Pathol. Biol.* 2014, 62 (5), 292–301. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.08.001>.
- (17) Riemann, D.; Spiegelhalder, K.; Feige, B.; Voderholzer, U.; Berger, M.; Perlis, M.; Nissen, C. The Hyperarousal Model of Insomnia : A Review of the Concept and Its Evidence. *Sleep Med. Rev.* 2010, 14 (1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.002>.
- (18) Myers, A.; Bell, T. J.; Ferini-strambi, L. Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact. 2015, 165, 1286–1292.
- (19) Stiasny-kolster, K.; Pfau, D. B.; Oertel, W. H.; Treede, R.; Magerl, W. Hyperalgesia and Functional Sensory Loss in Restless Legs Syndrome. *Pain* 2013, 154 (8), 1457–1463. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.007>.
- (20) Schutte-Rodin, S. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2021, 4 (5), 18.
- (21) Johns, M. W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991, 14 (6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- (22) Morin, C. M.; Belleville, G.; Bélanger, L.; Ivers, H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep* 2011, 34 (5), 601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
- (23) Mollaveya, T.; Thurairajah, P.; Burton, K.; Mollaveya, S.; Shapiro, C. M.; Colantonio, A. The Pittsburgh Sleep Quality Index as a Screening Tool for Sleep Dysfunction in Clinical and Non-Clinical Samples: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Med. Rev.* 2016, 25, 52–73. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.009>.
- (24) Mathias, J. L.; Cant, M. L.; Burke, A. L. J. Sleep Disturbances and Sleep Disorders in Adults Living with Chronic Pain: A Meta-Analysis. *Sleep Med.* 2018, 52, 198–210. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.023>.
- (25) Treede, R.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M. I.; Benoliel, R.; Schug, S.; Smith, B. H.; Svensson, P.; Vlaeyen, J. W. S.; Wang, S. Chronic Pain as a Symptom or a Disease : The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). 2019, 160 (1).
- (26) Smith, M. T.; Nasir, A.; Campbell, C. M.; Okonkwo, R. *Sleep Disturbance and Chronic Pain*;

- Oxford University Press, 2012. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195376203.013.0040>.
- (27) Coleman, J. OVERVIEW OF SLEEP DISORDERS. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1999, 32 (2), 187–193. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(05\)70123-7](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(05)70123-7).
- (28) Alföldi, P.; Wiklund, T.; Gerdle, B. Comorbid Insomnia in Patients with Chronic Pain: A Study Based on the Swedish Quality Registry for Pain Rehabilitation (SQRP). *Disabil. Rehabil.* 2014, 36 (20), 1661–1669. <https://doi.org/10.3109/09638288.2013.864712>.
- (29) Covarrubias-Gomez, A.; Mendoza-Reyes, J. J. Evaluation of Sleep Quality in Subjects With Chronic Nononcologic Pain. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2013, 27 (3), 220–224. <https://doi.org/10.3109/15360288.2013.816405>.
- (30) Sayar, K.; Arikan, M.; Yontem, T. Sleep Quality in Chronic Pain Patients. *Can. J. Psychiatry* 2002, 47 (9), 844–848. <https://doi.org/10.1177/070674370204700905>.
- (31) Baker, S.; McBeth, J.; Chew-Graham, C. A.; Wilkie, R. Musculoskeletal Pain and Co-Morbid Insomnia in Adults; a Population Study of the Prevalence and Impact on Restricted Social Participation. *BMC Fam. Pract.* 2017, 18 (1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0593-5>.
- (32) Pakpour, A. H.; Yaghoubidoust, M.; Campbell, P. Persistent and Developing Sleep Problems: A Prospective Cohort Study on the Relationship to Poor Outcome in Patients Attending a Pain Clinic with Chronic Low Back Pain. *Pain Pract.* 2018, 18 (1), 79–86. <https://doi.org/10.1111/papr.12584>.
- (33) Nitter, A. K.; Pripp, A. H.; Forseth, K. Ø. Are Sleep Problems and Non-Specific Health Complaints Risk Factors for Chronic Pain? A Prospective Population-Based Study with 17 Year Follow-Up. *Scand. J. Pain* 2012, 3 (4), 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2012.04.001>.
- (34) Tang, N. K. Y.; McBeth, J.; Jordan, K. P.; Blagojevic-Bucknall, M.; Croft, P.; Wilkie, R. Impact of Musculoskeletal Pain on Insomnia Onset: A Prospective Cohort Study. *Rheumatology* 2015, 54 (2), 248–256. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu283>.
- (35) Gerhart, J. I.; Burns, J. W.; Post, K. M.; Smith, D. A.; Porter, L. S.; Burgess, H. J.; Schuster, E.; Buvanendran, A.; Fras, A. M.; Keefe, F. J. Relationships Between Sleep Quality and Pain-Related Factors for People with Chronic Low Back Pain: Tests of Reciprocal and Time of Day Effects. *Ann. Behav. Med.* 2017, 51 (3), 365–375. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9860-2>.
- (36) Finan, P. H.; Goodin, B. R.; Smith, M. T. The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward. *J. Pain* 2013, 14 (12), 1539–1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>.
- (37) Krause, A. J.; Prather, A. A.; Wager, T. D.; Lindquist, M. A.; Walker, M. P. The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. *J. Neurosci.* 2019, 39 (12), 2291–2300.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2408-18.2018>.

(38) McCracken, L. M.; Iverson, G. L. Disrupted Sleep Patterns and Daily Functioning in Patients with Chronic Pain. *Pain Res. Manag.* 2002, 7 (2), 75–79. <https://doi.org/10.1155/2002/579425>.

(39) Uchmanowicz, I.; Kołtuniuk, A.; Stępień, A.; Uchmanowicz, B.; Rosińczuk, J. The Influence of Sleep Disorders on the Quality of Life in Patients with Chronic Low Back Pain. *Scand. J. Caring Sci.* 2019, 33 (1), 119–127. <https://doi.org/10.1111/scs.12610>.

(40) Tang, N. K. Y.; Wright, K. J.; Salkovskis, P. M. Prevalence and Correlates of Clinical Insomnia Co-Occurring with Chronic Back Pain. *J. Sleep Res.* 2007, 16 (1), 85–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x>.

(41) Call-Schmidt, T. A.; Richardson, S. J. Prevalence of Sleep Disturbance and Its Relationship to Pain in Adults with Chronic Pain. *Pain Manag. Nurs.* 2003, 4 (3), 124–133. [https://doi.org/10.1016/S1524-9042\(02\)54212-0](https://doi.org/10.1016/S1524-9042(02)54212-0).

(42) Sivertsen, B.; Lallukka, T.; Petrie, K. J.; Steingrimsdóttir, Ó. A.; Stubhaug, A.; Nielsen, C. S. Sleep and Pain Sensitivity in Adults. *Pain* 2015, 156 (8), 1433–1439. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000131>.

(43) Dipl-Psych, B. K.; Krieg, J.-C.; Schreiber, W.; Lautenbacher, S. The Effect of Sleep Deprivation on Pain. 2004, 9 (1), 9.

(44) Simpson, N. S.; Scott-Sutherland, J.; Gautam, S.; Sethna, N.; Haack, M. Chronic Exposure to Insufficient Sleep Alters Processes of Pain Habituation and Sensitization. *Pain* 2018, 159 (1), 33–40. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001053>.

(45) Keilani, M.; Crevenna, R.; Dorner, T. E. Sleep Quality in Subjects Suffering from Chronic Pain. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2018, 130 (1–2), 31–36. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1256-1>.

(46) Burgess, H. J.; Burns, J. W.; Buvanendran, A.; Gupta, R.; Chont, M.; Kennedy, M.; Bruehl, S. Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways. *Clin. J. Pain* 2019, 35 (7), 569–576. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000711>.

(47) Koffel, E.; Kroenke, K.; Bair, M. J.; Leverty, D.; Polusny, M. A.; Krebs, E. E. The Bidirectional Relationship between Sleep Complaints and Pain: Analysis of Data from a Randomized Trial. *Health Psychol.* 2016, 35 (1), 41–49. <https://doi.org/10.1037/hea0000245>.

(48) Roehrs, T.; Roth, T. Sleep and Pain: Interaction of Two Vital Functions. *Semin. Neurol.* 2005, 25 (01), 106–116. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867079>.

- (49) Voigt, R. M.; Forsyth, C. B.; Green, S. J.; Mutlu, E.; Engen, P.; Vitaterna, M. H.; Turek, F. W.; Keshavarzian, A. Circadian Disorganization Alters Intestinal Microbiota. *PLoS ONE* 2014, 9 (5), e97500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097500>.
- (50) Yang, Y.; Shin, J. C.; Li, D.; An, R. Sedentary Behavior and Sleep Problems: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Behav. Med.* 2017, 24 (4), 481–492. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9609-0>.
- (51) Haack, M.; Simpson, N.; Sethna, N.; Kaur, S.; Mullington, J. Sleep Deficiency and Chronic Pain: Potential Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Neuropsychopharmacology* 2020, 45 (1), 205–216. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0439-z>.
- (52) Els, C.; Jackson, T. D.; Kunyk, D.; Lappi, V. G.; Sonnenberg, B.; Hagtvedt, R.; Sharma, S.; Kolahdooz, F.; Straube, S. Adverse Events Associated with Medium- and Long-Term Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2>.
- (53) Hegmann, K. T.; Weiss, M. S.; Bowden, K.; Branco, F.; DuBruelee, K.; Els, C.; Mandel, S.; McKinney, D. W.; Miguel, R.; Mueller, K. L.; Nadig, R. J.; Schaffer, M. I.; Studt, L.; Talmage, J. B.; Travis, R. L.; Winters, T.; Thiese, M. S.; Harris, J. S. ACOEM Practice Guidelines: Opioids for Treatment of Acute, Subacute, Chronic, and Postoperative Pain. *J. Occup. Environ. Med.* 2014, 56 (12), e143–e159. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000352>.
- (54) Woo, A.; Ratnayake, G. Sleep and Pain Management: A Review. *Pain Manag.* 2020, 10 (4), 261–273. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0001>.