



A.I.M.S.

MEDICINA DEL SONNO

Bollettino di Informazione a cura dell'Associazione Italiana di Medicina del Sonno

Numero 1 - Anno 2002

EDITORIALE

Noi vegliamo dormendo, e vegliando dormiamo

[Michel de Montaigne]

APRI GLI OCCHI SUL SONNO. Così è stata battezzata la 2^a Giornata Internazionale del Dormiresano, organizzata il 21 marzo 2002 dall'Associazione Italiana di Medicina del Sonno. Nelle assolate piazze di Milano, Roma e Bari ampi tendoni bianchi sono diventati accoglienti luoghi di incontro tra gli esperti di Medicina del Sonno e un vasto pubblico, di ogni età ed estrazione, accorso spontaneo per curiosità o per chiedere consigli su qualche disturbo personale. E' stata una vera festa, un inno al buon riposo che ha consentito di divulgare le conoscenze più moderne sul significato e l'importanza del sonno, informando ed educando al dormire sano. Una giornata che si prefigge di diventare un immancabile appuntamento annuale e che ha ricevuto grande attenzione da parte della stampa e dei media. Per il forte impatto epidemiologico nella popolazione generale, grande attenzione è stata dedicata all'insonnia. Conoscere le regole dell'igiene del sonno e parlare con il medico del proprio disturbo può consentire di risolvere un problema che, quando assume i caratteri della persistenza, può alterare gravemente lo stato generale di salute, interferire con l'efficienza lavorativa e compromettere la qualità di vita. Per diffondere e consolidare la "cultura del sonno", in occasione della Giornata Internazionale del Dormiresano, è stato presentato ufficialmente il sito internet <www.morfeodormiresano.it> con una sezione dedicata ai clinici (area medica) e una ai pazienti (area pubblica). Con questo nuovo strumento di informazione l'AIMS intende proseguire l'opera

di sensibilizzazione e di educazione verso il sonno e i suoi disturbi.

In questa prospettiva culturale si è svolto il consueto Corso Residenziale di Medicina del Sonno di Bertinoro giunto ormai alla sua 6^a edizione e che quest'anno ha visto anche la partecipazione dei Tecnici di Neurofisiopatologia. Nell'ottica interdisciplinare rientrano anche il Corso Residenziale di Medicina del Sonno per l'Otorinolaringoiatria organizzato in Gennaio sempre a Bertinoro da Claudio Vicini e il Corso Residenziale sul Sonno nel Bambino in programma a Castelgandolfo nel Novembre 2002, entrambi sponsorizzati e realizzati con il coinvolgimento dell'AIMS. Tra le iniziative italiane sul tema vanno inoltre segnalate il Simposio Internazionale Sleep Udine su sonno, malattie extrapiramidali e sindrome delle gambe senza riposo (organizzato da Gian Luigi Gigli) in programma dal 27 al 29 giugno e il XII Congresso Nazionale (organizzato da Virgilio Gallai e dai suoi collaboratori) che si svolgerà a Perugia dal 13 al 16 Ottobre. Informazioni sugli eventi e aggiornamenti sulle modalità di partecipazione potranno essere consultate sul sito ufficiale dell'AIMS <www.sonno-med.it>. Marco Zucconi ci fornisce alcuni aggiornamenti a riguardo di recenti iniziative dell'International Restless Legs Syndrome Study Group. Oltre a presentare gli appuntamenti con il pubblico, questo numero del Bollettino ospita l'articolo monografico di Mauro Manconi sulla nuova tecnica di stimolazione magnetica transcranica applicata al sonno. Le recensioni segnalano due testi importanti imperniati rispettivamente sull'epilessia e sull'EEG in età pediatrica.

Insomma, parafrasando il grande Archimede, "datemi un elettrodo e vi svelerò il mondo".

Liborio Parrino e Lino Nobili

Editoriale	pag.	1
Monografia (Mauro Manconi)	pag.	2
Notizie da...	pag.	10
Recensioni	pag.	11
Annunci e Congressi	pag.	11

Direttore Responsabile:
Luigi Ferini-Strambi

Coordinamento Editoriale:
Liborio Parrino¹ e Lino Nobili²

¹Istituto di Neurologia, Università
Strada del Quartiere, 4 - 43100 Parma
tel. e fax 0521-287913

²Centro di Ipnologia, Ospedale S. Martino
Piazza Benzi - 12126 Genova
tel. 010-3537460 - fax 010-3537699

Comitato di Redazione: Maria Rosaria Bonsignore (Palermo),
Maria Casagrande (Roma), Giacomo Della Marca (Roma),
Pierluigi Dolso (Udine), Angelo Gemignani (Pisa),
Massimo Raffaele (Messina), Onofrio Resta (Bari, Foggia).



Monografia
**ECCITABILITA'
DELLA VIA CORTICOSPINALE
NEL SONNO**
Mauro Manconi

Dipartimento di Neurologia Clinica
Università di Ferrara
Ospedale S. Anna
Corso Giovecca, 203
(e-mail: manconi18@mailcity.com)

Le modificazioni del livello di vigilanza, compreso il fisiologico passaggio dalla veglia al sonno e l'alternarsi ciclico delle fasi e degli stadi ipnici, comportano una variazione complessiva delle funzioni del sistema nervoso centrale. Questo riassetto funzionale è documentabile con tecniche elettro-neurofisiologiche, la cui evidenza più chiara si ha nei mutamenti del segnale elettroencefalografico. L'EEG rileva passivamente l'attività elettrica corticale, consentendo un semplice e informativo monitoraggio dell'evolversi del segnale nel sonno senza perturbare il suo svolgersi. Per avere informazioni sulla funzionalità di specifiche vie nervose è necessario in genere stimolare attivamente e adeguatamente quella via e registrarne il potenziale evocato. Nel sonno, la fase attiva di stimolo è causa di un'inevitabile alterazione della struttura ipnica; tale inconveniente, associato in certi casi all'esigenza di collaborazione da parte del soggetto esaminato, ha limitato l'applicazione della metodica dei potenziali evocati nel sonno. Ciò malgrado, studi metodologicamente corretti, ma non del tutto univoci ed esaurienti, sono stati eseguiti sulla via acustica (BAERs)¹, ottica (PEV)² e somatosensoriale (PESS)³. Questi documentano una relativa stabilità della soglia d'attivazione del potenziale a fronte di una scarsa risposta comportamentale del soggetto esaminato. A ciò si associa, in genere, un lieve aumento d'ampiezza dei potenziali durante la fase NREM, verosimile conseguenza dell'effetto di sincronizzazione talamo-corticale⁴ e un ritorno a valori d'ampiezza sovrapponibili a quelli della veglia durante la stimolazione in fase REM. Pochi sono gli studi in merito all'eccitabilità della

via corticospinale motoria nel sonno, ciò probabilmente si deve alla recente introduzione della tecnica di Stimolazione Magnetica Transcranica (SMT) e alla difficoltà applicativa della metodica nel sonno.

Potenziali Evocati Motori (PEM)

I primi esempi di evocazione di un potenziale motorio nell'uomo risalgono alla fine del 1800 quando Bartholow, in corso di interventi neurochirurgici, eccitò la corteccia cerebrale umana esposta registrandone gli effetti motori in periferia. Prima di vedere applicata questa tecnica con modalità non invasiva bisogna attendere sino alla metà del secolo scorso, quando, a Londra, Gualtierotti e Paterson⁵, stimolando con scariche elettriche ripetitive l'emiscalpo di soggetti volontari, riuscirono a provocare grossolani movimenti involontari nell'emisoma opposto. Il dolore, la pressoché costante induzione di crisi epilettiche e lo scarso valore diagnostico della metodica ne arrestarono transitoriamente il diffondersi. Agli inizi degli anni '80, il neurofisiologo Merton⁶, con la collaborazione dell'ingegner Morton, ridusse la componente algica e il rischio di crisi abbassando le resistenze fra elettrodo e scalpo. Da quel momento la metodica prese piede e fu introdotta pochi anni dopo anche in Italia (Rossini 1984). L'ostacolo principale all'utilizzo nella pratica clinica, sebbene ridotto, permaneva: la differenza di potenziale fra due elettrodi di superficie applicati sullo scalpo comporta un passaggio di cariche che coinvolge prevalentemente gli strati superficiali cutanei stimolando innanzitutto le fibre di piccolo calibro a funzione algica. Per eccitare gli strati più profondi occorre aumentare l'intensità di corrente, ma ciò comportava aumento del dolore e, in presenza di elevate resistenze, la possibilità di arrecare lesioni cutanee. Le difficoltà etiche relative alla stimolazione elettrica transcranica furono superate solo nel 1985 quando a Londra Barker⁷ presentò il prototipo di un nuovo stimolatore che prevedeva la sostituzione della fonte stimolante elettrica con un campo magnetico variabile, capace di eccitare per via transcranica, con una corrente indotta, la via

corticospinale motoria senza effetti dolorosi.

Stimolazione Magnetica Transcranica (SMT)

La SMT è una metodica non invasiva, capace di stimolare in profondità senza provocare dolore. Lo stimolatore è costituito da una bobina appiattita detta "coil" percorsa da una corrente elettrica che crea attorno a sé un flusso magnetico uscente che si dirama, secondo precise linee di forza, ad un'intensità che decresce nello spazio con un indice inversamente proporzionale al quadrato della distanza. Il rapporto fra flusso e unità di spazio corrisponde al Tesla (Weber/m²). Un comune stimolatore magnetico è in grado di erogare circa 2-2.5 Tesla. La rapida variazione di campo magnetico applicata sullo scalpo umano genera una corrente indotta corticale. Quando la sede di stimolazione corrisponde all'area motoria primaria e la corrente indotta ha un'intensità superiore ad una determinata soglia di attivazione, essa eccita la via corticospinale e quindi il II neurone di moto, provocando un PEM nell'emisoma opposto. La sede di stimolo è convenzionalmente il vertice o il cosiddetto "hot spot", overosia la regione dello scalpo in cui è più facile provocare un PEM nel muscolo target. È possibile registrare PEM da quasi tutti i muscoli, sebbene quelli distali, in particolare della mano, siano i più idonei.

I parametri ottenibili da uno studio con SMT a singolo stimolo sono i seguenti:

- **Soglia di attivazione:** intensità di stimolo, espressa come percentuale rispetto alla massima erogabile, capace di provocare un PEM di ampiezza di 50 microV ripetibile almeno 5 volte in una serie di 10. Può essere calcolata a riposo o in stato di debole attivazione muscolare volontaria; in quest'ultimo caso risulterà abbassata per un fenomeno di facilitazione. Riflette il grado di eccitabilità di membrana delle cellule piramidali.
- **Latenza:** tempo di comparsa del PEM, dipendente dalla velocità delle fibre, indice di mielinizzazione.
- **Ampiezza:** distanza picco-picco, proporzionale all'intensità di stimolo.



- *Tempo di Conduzione Centrale (TCC)*: latenza del PEM generato da uno stimolo corticale meno la latenza del PEM ottenuta dalla stimolazione delle radici spinali.
- *Periodo Silente Centrale (PSC)*: si ottiene erogando uno stimolo sopra-sogliare durante una contrazione submassimale volontaria del muscolo target, il risultato è una transitoria inibizione dell'attività muscolare di durata proporzionale all'intensità di stimolo. Il PSC è provocato dall'attivazione di vie inibitorie sia cerebrali sia in minima parte spinali.

Di più recente introduzione è la tecnica di SMT a "doppio stimolo"; essa permette di valutare l'eccitabilità della via più che le caratteristiche della sua conducibilità. Prevede l'erogazione di due stimoli magnetici ravvicinati nel tempo a partenza da un unico coil, di cui il primo sottosogliare chiamato stimolo condizionante (SC) e il secondo sopra-sogliare detto stimolo test (ST); l'intervallo che separa i due stimoli corrisponde all'intervallo interstimolo (ISI). Per un ISI compreso fra 1 e 6 ms lo SC eccita circuiti inibitori gabaergici intracorticali che provocano una riduzione d'ampiezza del PEM evocato dallo ST; per ISI compresi fra 6 e 15 ms lo SC eccita circuiti intracorticali più lenti, a significato facilitatorio, capaci d'aumentare l'ampiezza del PEM⁸. D'impiego meno frequente sono ISI superiori a 15 ms (ISI long); è dimostrato per essi l'attivazione di circuiti corticali lenti di origine premotoria ad azione inibitoria. La SMT a doppio stimolo consente anche uno studio dell'inibizione interemisferica. Applicando lo SC sull'area motoria di un emisfero e lo ST sull'emisfero controlaterale (per ISI di breve durata) vengono attivate vie inibitorie, a verosimile percorrenza transcallosale, capaci di ridurre il PEM generato dallo ST⁹.

La SMT nel sonno

L'esiguità di dati in letteratura, relativi all'applicazione della SMT nel sonno, dipende da oggettive difficoltà applicative della metodica. La scarica elettrica e la componente sonora correlata ad uno stimolo magnetico provocano pressoché inevitabilmente un risveglio

o un alleggerimento del sonno. Ciò consente all'operatore l'erogazione di un singolo stimolo, limitando pertanto la possibilità di verificare parametri importanti che necessiterebbero più stimolazioni, come ad esempio la soglia d'eccitazione corticospinale. Inoltre non sono consentiti né errori né il campionamento di una serie di valori la cui media andrebbe ad avvalorare la precisione del dato. Senza un'attiva collaborazione da parte del soggetto, anche i dati relativi al periodo silente corticale e alla facilitazione da debole attivazione non sono disponibili. Affinché i risultati siano paragonabili a quelli ottenuti in veglia, lo stimolo deve essere erogato mantenendo il coil ad uno stesso orientamento spaziale e sulla stessa sede cranica scelta in veglia; questo è facilitato dall'utilizzo di marcatori fluorescenti adesivi applicati o sul vertice o nel punto cranico corrispondente all'hot spot. I pochi ricercatori che hanno sperimentato tale metodica nel sonno hanno focalizzato la loro attenzione sullo studio dell'eccitabilità corticale durante la fase REM. Il comprensibile interesse nasce dal fatto che, in questa fase, è presente una tonica inibizione post sinaptica del motoneurone da parte di vie reticolospinali a partenza dalla regione del locus ceruleus (LC), responsabili della fisiologica atonia muscolare. L'impulso corticale, generato dallo stimolo magnetico, si riflette pertanto su un il neurone di moto iperpolarizzato che, teoricamente, non dovrebbe essere in grado di generare un PEM o, perlomeno, dovrebbe produrre un PEM d'ampiezza minore rispetto alla veglia o rispetto alla fase NREM, in cui l'iperpolarizzazione d'origine tronco-encefalica viene a mancare. Una prova di ciò è la marcata inibizione della risposta H durante la fase REM¹⁰. Quest'ipotesi non ha tuttavia trovato un riscontro oggettivo. I primi a constatarne l'inesattezza furono Hess e coll.¹¹ che, nel 1987, presso l'Università di Londra, riuscirono ad evocare potenziali motori da stimolo magnetico in tutti gli stadi di sonno compresa la fase REM. La media delle ampiezze dei PEM registrate da Hess era lievemente, ma significativamente, diminuita durante il sonno ad onde lente e invariata, o addirittura aumentata durante la fase

REM, pur tenendo conto di un'elevata variabilità inter e intraindividuale. Nell'attesa che altri laboratori confermassero tali dati, Hess ipotizzava che alla base di questo inatteso risultato non vi potesse essere nient'altro che un'aumentata eccitabilità corticale motoria in REM rispetto alla veglia. Ciò renderebbe più suscettibile l'area motoria allo stimolo magnetico e giustificherebbe il superamento dell'inibizione spinale tipica della fase REM. Una parziale conferma fu data da un successivo studio dello stesso gruppo londinese, da parte di Fish e coll.¹² che, nel 1991, applicarono nuovamente la SMT nel sonno REM di pazienti affetti da distonia, confrontati con un gruppo controllo di 10 soggetti sani, ottenendo però risultati tecnicamente validi solo su 3 soggetti. Nel sospetto che alla base patogenetica della contrazione distonica vi fosse una disfunzione del LC, Fish volle sondare la funzionalità di questo nucleo documentandone l'attività inibitoria durante la fase REM. Confrontò pertanto i dati di SMT relativi alla fase REM di pazienti distonici con quelli di soggetti controllo e, non rilevando significative differenze fra le due popolazioni, concluse affermando che i centri inibitori a partenza dal LC non sono coinvolti nella patogenesi della distonia. Fish non si dilungò molto sulla parte forse più interessante dello studio, ovverosia il confronto dei dati di SMT tra veglia e REM nel gruppo di controllo: si limita a confermare la possibilità di registrare dei PEM in fase REM, la cui ampiezza, sebbene notevolmente variabile, sarebbe in media minore rispetto a quella della veglia, mentre la latenza sarebbe di poco aumentata. Il lieve calo in ampiezza e l'aumento della latenza sarebbero il risultato dell'inibizione sul il motoneurone operante in questa fase. Le differenze relative all'ampiezza riscontrate nel precedente studio di Hess possono in parte essere spiegate dal fatto che Fish distingue fra fase REM tonica e fasica e stimola soltanto durante atonia completa, in assenza cioè di twitches muscolari. Fish infine accenna ad un'ipotesi suggestiva che attribuirebbe all'inibizione postsinaptica reticolospinale della fase REM la responsabilità dell'assenza, in questa fase specifica, delle discinesie distoni-



che così come di quelle coreiche o parkinsoniane, che sarebbero attenuate in fase NREM per un effetto diretto specifico del sonno e sopresse in REM per l'aggiungersi della fisiologica inibizione motoria. Nel '92 Smith e coll.¹³ pubblicano sulla rivista *Sleep* un articolo relativo a pazienti affetti da movimenti periodici delle gambe nel sonno (PLMS) studiati con SMT, affermando erroneamente di essere i primi ad aver applicato tale metodica nel sonno. Smith in realtà è il primo a fornire alcuni dati relativi alla velocità di conduzione della via corticospinale nel sonno. Dato il pressoché costante risveglio provocato dallo stimolo transcranico, Smith non ha la possibilità di erogare un secondo stimolo a livello radicolare e si limita a calcolare il Tempo di Conduzione Totale (TCT) della via e non il TCC. Dallo studio emerge che i pazienti affetti da PLMS e i soggetti sani hanno un TCT uguale, nessuna differenza significativa viene inoltre riscontrata all'interno di ciascuna popolazione fra TCT in REM e in NREM, mentre non viene chiaramente esplicitato un confronto dei valori fra sonno e veglia. La conferma definitiva della possibilità di evocare PEMs in fase REM, la cui ampiezza e latenza è quanto meno simile a quella registrata in veglia, si ha in uno studio condotto nel '95 nuovamente da Hess che, insieme a Stalder e coll.¹⁴, stimola in diverse fasi ipniche 18 soggetti normali. Questo si può considerare il lavoro più completo in materia disponibile in letteratura. I soggetti studiati da Hess sono sani ma parzialmente deprivati per facilitarne l'addormentamento, vengono stimolati al vertice con un coil circolare e registrati a livello dei muscoli Abduktore del V dito (ADM), del trapezio e dei muscoli paravetebrali, allo scopo di avere informazioni sia relative alla muscolatura prossimale sia distale. La latenza e l'ampiezza del PEM vengono rilevate in veglia, nel sonno ad onde lente (SWS) e in fase REM tonica e fasica. Una parte dei soggetti rispondeva allo stimolo con un risveglio completo, altri con il passaggio ad una fase più leggera di sonno e una terza parte perpetuava indisturbata nella stessa fase ipnica. L'ampiezza media registrata in REM, malgrado fosse soggetta a notevole variabilità,

era confrontabile a quella in veglia e lievemente inferiore solo quando veniva registrata nell'ADM. Nel SWS il calo d'ampiezza appariva invece un dato più ripetibile e consistente. La latenza media in veglia, in REM e in SWS non mostrava differenze statisticamente significative. La stessa uniformità di valori si evidenziava anche nel confronto tra REM fasica e REM tonica. Quest'ultimo dato in particolare fece supporre che la variabilità in ampiezza riscontrata in REM non fosse da attribuire a variazioni dell'entità dell'inibizione spinale originata dal LC, bensì a fluttuazioni dell'eccitabilità corticale motoria, dato già confermato da studi di registrazione intracellulare corticale in REM¹⁵. L'aumento quindi dell'eccitabilità corticale in REM, di verosimile origine presinaptica, è nuovamente considerata da Hess l'unica possibilità per giustificare la persistenza del PEM in questa fase. Per dimostrare questa teoria Hess ha bisogno di calcolare non tanto l'ampiezza e la latenza del PEM, bensì il valore della soglia d'attivazione del PEM in REM che, come già accennato, non è calcolabile, perché necessita una sequenza di stimolazioni in una condizione ipnica stabile. Ecco quindi che, insieme a Rosler e coll.¹⁶, Hess sceglie l'evento patologico cataplettico come paradigma di studio. La cataplessia è uno degli elementi della sindrome narcolettica, essa si caratterizza per un'improvvisa e transitoria atonia muscolare focale o generalizzata in assenza di alterazione dello stato di coscienza. L'aspetto fisiopatologico dell'evento cataplettico simula quello di una brusca incursione di fase REM in veglia, in assenza di un substrato ipnico¹⁷⁻¹⁸. Con tutta probabilità anche l'atonia cataplettica è conseguenza, infatti, di un'inibizione spinale post-sinaptica di origine troncoencefalica¹⁹, così come è dimostrato dalla marcata riduzione del riflesso H e della risposta F in questi momenti¹⁰⁻²⁰. La SMT viene quindi applicata su un paziente narcolettico durante due lunghi episodi cataplettici. La soglia PEM e l'ampiezza massima registrata da entrambi i muscoli ADM e trapezi durante l'atonia cataplettica non differivano da quelle registrate in veglia al di fuori dell'attacco. Cosa dunque permette alla volley discendente di superare l'ostacolo

rappresentato dall'iperpolarizzazione del II motoneurone? Hess prende in considerazione anche la possibilità che lo stimolo magnetico ecciti non solo la via piramidale ma anche un'altra ipotetica via nervosa cortico-bulbare che inibisca transitoriamente la regione del LC neutralizzando quindi la sua azione inibente sulle cellule spinali. Ma una via diretta cortico-bulbare ad azione inibente sul LC non è ancora stata dimostrata, e non è neanche ipotizzabile la presenza di un circuito oligosinaptico più complesso responsabile di tale disinibizione, in quanto sarebbe troppo lento per precedere l'attivazione piramidale monosinaptica delle cellule spinali. Si consolida quindi l'ipotesi che in REM la corteccia motoria sia ipereccitata. Secondo Hess l'incremento dell'eccitabilità è d'origine presinaptica, dovuto ad un'azione facilitante dei circuiti intracorticali modulanti la via motoria. A sostegno di tale teoria possono essere presi in considerazione gli studi di elettrostimolazione in vivo di Hodes²¹ e Marchiafava²² sulla stimolazione della via motoria del gatto durante il sonno REM. Dallo studio emerge infatti che uno stimolo elettrico applicato sulla corteccia motoria durante il sonno paradossale è in grado di elicitare una contrazione muscolare di entità paragonabile a quella in veglia. Se lo stesso stimolo è indirizzato selettivamente sulle fibre piramidali, oltre i circuiti intracorticali, il PEM è abolito. Hess richiama a proprio sostegno anche i risultati degli studi emodinamici che dimostrano un incremento del flusso corticale in REM²³ e gli studi di registrazione intraneuronale che evidenziano un incremento dell'attività di interneuroni intracorticali²⁴. La teoria di Hess, sebbene necessiti di essere dimostrata, rimane oggi la più logica in base alle attuali conoscenze. L'applicazione della SMT ha fornito alcuni dati importanti sulla funzionalità della via motoria nel sonno. È auspicabile per il futuro che si continui a migliorare l'applicabilità della metodica nel sonno, che aumentino gli studi in questo campo e che sia utilizzata la tecnica del doppio stimolo intracorticale durante la fase REM, al fine di conoscere il reale stato di eccitabilità della corteccia motoria in questa fase.



SMT e Sindrome delle Gambe Senza Riposo (SGSR)

La SMT può fornire interessanti informazioni sull'eziopatogenesi di alcuni disturbi del sonno anche senza essere necessariamente applicata durante il sonno, ciò consente il superamento di alcune difficoltà applicative già accennate. Questo è sicuramente il caso della SGSR che, negli ultimi anni, è stata oggetto di studio da parte di più ricercatori, tutti interessati ad evidenziare eventuali alterazioni funzionali della via corticospinale correlabili alla componente motoria della sindrome. La SGSR è un disordine neurologico comune, classificato fra le insonnie di natura intrinseca, caratterizzato da una spiacevole sensazione sensitiva prevalentemente a carico degli arti inferiori che insorge tipicamente a riposo, durante il rilassamento muscolare, in particolare nelle ore serali e notturne, rendendo spesso difficoltoso l'addormentamento. La sintomatologia è causata da un'irrefrenabile desiderio di muovere le gambe; tale irrequietezza motoria costringe il soggetto ad elaborare diverse strategie quali il camminare, lo sfregarsi, lo stirarsi e il pedalamento, capaci di alleviare, perlomeno temporaneamente, la sgradevole sensazione²⁵. La SGSR è considerata primaria quando è presente come elemento patologico isolato, non associato a segni neurologici focali; secondaria quando è il sintomo di neuropatie periferiche, mielopatie o se associata ad altre patologie quali l'anemia sideropenica, l'artrite reumatoide, il diabete, la nefropatia cronica o ancora all'utilizzo prolungato di alcuni farmaci. La patogenesi è sconosciuta. La SGSR primaria è spesso ereditaria a trasmissione autosomica dominante²⁶. In più del 90% dei casi si associano movimenti involontari periodici degli arti inferiori (PLM) simili a mioclonie, riscontrabili sia nel sonno che nella veglia rilassata, la cui genesi è tuttora dibattuta fra chi sostiene un'origine centrale²⁷ e chi periferica. Nel tentativo di attribuire ai PLMs un'origine centrale, legata ad un'ipotetica disinibizione della via corticospinale innescata da alterazioni "sonno-correlate", sono stati effettuati studi di SMT su pazienti affetti da SGSR primaria. Entezari e coll.²⁸ sono i primi ad applicare la SMT su 30

pazienti affetti da SGSR primaria. Entezari non riscontrano anomalie funzionali proprie della via motoria: la soglia d'attivazione, la latenza e l'ampiezza del PEM e il TCC della via risultano normali. Una significativa riduzione del PSC, superiore in media a 50 ms, viene invece evidenziata nel gruppo SGSR. Quest'ultimo dato viene considerato il risultato di una disinibizione della via motoria, interpretato, come disfunzione di circuiti sopratentoriali gabaergici ad azione inibitoria sulla via motoria. Nello stesso anno, un lavoro più completo è pubblicato sulla rivista *Neurology*²⁹; Tergau e coll. esaminano 18 pazienti con metodica SMT a singolo e a doppio stimolo intracorticale. I muscoli target scelti dagli autori sono l'abduktore del V dito (ADM) e l'abduktore dell'alluce (AH); in 6 dei 18 pazienti non sono disponibili i dati relativi agli arti inferiori per mancata elicitazione del PEM dall'AH. La soglia d'attivazione a riposo e durante debole attivazione, l'ampiezza e la latenza del PEM ad intensità di stimolo crescente, in accordo con i risultati di Entezari, non risultano alterati. Diversamente dallo studio precedente nessuna significativa differenza del PSC viene rilevata fra gruppo SGSR e gruppo controllo. Alcune differenze vengono invece riscontrate applicando la metodica a doppio stimolo a brevi ISI: l'inibizione intracorticale (ICI) risulta significativamente ridotta derivando dall'AH e dall'ADM, la facilitazione intracorticale (ICF) risulta aumentata derivando dall'ADM e ridotta dall'AH, sebbene i dati relativi all'ICF non raggiungano la significatività statistica. L'eccitabilità intracorticale totale (ICE) calcolata sui valori di ISI fra 1 e 15 ms, comprendendo sia la fascia di ISI relativa all'ICI (1-6 ms), sia quella relativa all'ICF (6-15 ms), risulta globalmente aumentata derivando dagli arti superiori e pressoché invariata registrando il PEM dagli arti inferiori. Com'è noto, l'ICI è un parametro influenzato da inputs sottocorticali, ma non sensibile a disfunzioni della via corticospinale³⁰. La riduzione dell'ICI è interpretata come il risultato di una compromissione funzionale dei circuiti intracorticali inibenti la via piramidale, determinata da un'alterazione degli inputs di derivazione sottocorticale e soprasspinale. Questo stato di disinibizione della via

corticospinale sarebbe la base neurofisiopatologica dei PLMs. Secondo Tergau, questi dati concordano con quelli che dimostrerebbero una disinibizione dei riflessi tronco-encefalici nel soggetto affetto da SGSR³¹⁻³², ipotizzando per i PLMs un'origine pontina o più rostrale. L'ipereccitabilità corticale non correla però con il riscontro di una diminuzione dell'ICF proprio agli arti inferiori che sono maggiormente coinvolti dal disordine sensitivo-motorio. Questo dato viene spiegato da Tergau come l'effetto di una costante preattivazione motoria subliminale che determinerebbe un decremento sia dell'ICI che dell'ICF³³. Sulla stessa linea dei due precedenti studi²⁸⁻²⁹, anche noi, della Sezione di Neurofisiologia Clinica presso l'Università degli Studi di Ferrara, ci siamo impegnati nel tentativo di valutare l'eccitabilità della via corticospinale nel paziente affetto da SGSR primaria. I risultati di tale ricerca sono stati recentemente discussi in occasione del 10° Congresso AIMS di Udine. Abbiamo esaminato un gruppo di 15 soggetti affetti da SGSR primaria, afferente al nostro centro dei disordini del movimento. La diagnosi è stata formulata secondo i quattro criteri minimi elaborati nel '95 dall'"International RLS Group"²⁵ e dall'esclusione delle forme secondarie attraverso uno studio anamnestico, clinico, ematochimico e strumentale elettromiografico (CMAP, VDC, periodo silente periferico e risposta F). Questo gruppo e un gruppo controllo, costituito da 17 soggetti sani, sono stati sottoposti a studio poligrafico e di SMT. L'analisi poligrafica con "Suggested Immobilization Test" (SIT)³⁴, ha rilevato un numero patologico di PLMs in veglia nel 67% dei pazienti e in nessuno dei soggetti sani. Lo stimolo magnetico è stato erogato da un coil focale posto sull'hot spot; il PEM è stato rilevato dai muscoli ADM e tibiali anteriori (TA). Abbiamo acquisito dati relativi ai seguenti parametri:

- 1) Soglia del PEM a riposo e durante debole attivazione (contrazione pari al 20% della massima espressa dal soggetto),
- 2) Ampiezza e Latenza del PEM a riposo e attivato e TCC,
- 3) Soglia del PSC,
- 4) Curva di reclutamento del PEM a ri-



poso e attivato e del PSC con incremento graduale di intensità di stimolo,

- 5) Doppio stimolo appaiato intracorticale ad ISIs di breve e lunga latenza⁸,
- 6) Doppio stimolo transcorticale con ISIs di breve durata erogati in maniera random ad intervalli compresi fra 2 e 15 ms e registrando solo dagli arti superiori⁹.

Tutti i pazienti studiati non erano mai stati sottoposti a trattamento farmacologico. La soglia del PEM a riposo e a debole attivazione e la soglia del PSC non è risultata differente fra i due gruppi. Allo stesso modo non abbiamo riscontrato alterazioni dell'ampiezza e della latenza del PEM e del TCC. La curva di reclutamento ad intensità crescenti del PEM a riposo, del PEM a debole attivazione e del PSC ha mostrato un uguale andamento in entrambi i gruppi, sia per i dati relativi agli arti superiori sia per quelli relativi ai muscoli TA. Come riscontra Tergau²⁹, differenze significative fra i due gruppi emergono durante la SMT intracorticale ad ISIs di breve durata. I pazienti presentavano una ridotta inibizione intracorticale (ICI) ad ISIs compresi fra 2 e 6 ms e un modesto ma significativo incremento della facilitazione intracorticale (ICF) ad ISIs compresi fra 6 e 15 ms, seppur mantenendo un andamento simile nei due gruppi [Fig. 1]. Queste differenze, diversamente rispetto ai risultati di Tergau²⁹, erano più marcate agli arti inferiori rispetto ai superiori. I dati erano asimmetrici fra lato destro e sinistro e correlavano con il lato più affetto da PLMs. Per ISIs di lunga durata, a doppio stimolo appaiato intracorticale, non è stata riscontrata alcuna differenza fra i due gruppi. Analogamente, nessuna differenza significativa emerge fra i due gruppi durante SMT transcorticale a brevi ISIs. I nostri dati confermano che la funzionalità di base della via cortico-spinale non è alterata nei pazienti affetti da SGSR idiopatica, in accordo con i dati pubblicati da Tergau e da Entezari²⁹⁻²⁸. Parimenti non sembrano importanti nella patogenesi della sindrome le influenze interemisferiche a percorrenza transcallosale e i circuiti inibitori lenti intracorticali, dati precedentemente mai valutati. Lo studio SMT intracorticale mostra un'alte-

razione dell'eccitabilità della via cortico-spinale per disfunzione di circuiti rapidi intracorticali inibitori gabaergici e facilitatori⁸. Ciò comporta una significativa disinibizione della via, associata ad un aumento della sua facilitazione, in particolare nelle aree corticali riferibili al controllo motorio degli arti inferiori. Lo stimolo condizionante erogato durante la tecnica di SMT a doppio impulso, in condizioni di rilassamento muscolare, è stato impostato ad un'intensità pari ad un valore del 5% inferiore rispetto alla Thr attivata, ciò esclude ogni possibilità di evocare a queste condizioni una volley discendente cortico-spinale³³. Le alterazioni funzionali dei circuiti intracorticali coinvolti nell'eccitabilità della via cortico-spinale possono essere l'effetto d'influenze sottocorticali-sopraspinali a proiezione sull'area motoria corticale. Alterazioni simili a carico dell'eccitabilità della via cortico-spinale vengono rilevate anche in altri disordini del movimento a genesi sottocorticale quali la corea³⁰ o il Parkinson³³⁻³⁰, si riscontrano inoltre anche in soggetti sani dopo assunzione di farmaci antidopaminergici (aloperidolo)³⁵. Alterazioni opposte, caratterizzate da un aumento dell'inibizione e da un calo della facilitazione intracorticale, si riscontrano nel soggetto sano dopo assunzione di farmaci dopaminoagonisti (bromocriptina).³⁵ Com'è risaputo i farmaci dopaminoagonisti sono i farmaci di prima scelta nella terapia della SGSR.³⁶⁻³⁷ I dati di SMT sarebbero in linea quindi con l'ipotesi di un'alterazione del sistema dopaminergico sottocorticale nel paziente con SGSR che si rifletterebbe a livello della corteccia motoria con una disinibizione della via corticospinale che sarebbe ripristinata sia dal punto di vista neurofisiologico sia clinico dall'apporto esogeno di farmaci dopaminoagonisti. Le differenze di risultati fra il nostro lavoro e quelli di Tergau e Entezari possono in parte essere motivate dall'utilizzo di coil diversi e dalla scelta di muscoli target anch'essi diversi. Tuttavia l'integrità funzionale della via corticospinale, studiata con SMT a singolo impulso, è un dato unanime e sicuro. Risultati non del tutto sovrapponibili, ma concordi nel loro significato, emergono dallo studio di SMT a doppio stimolo intracorticale. Sia il nostro

gruppo sia quello di Tergau rilevano uno stato d'ipereccitabilità corticale motoria nel paziente affetto da SGSR, il cui significato disinibitorio sulla via corticospinale va considerato come elemento interessante nel tentativo di delineare l'aspetto neurofisiopatologico della componente motoria della SGSR. Oltre ai risultati ottenuti con SMT e alla notevole efficacia terapeutica dei dopaminoagonisti, anche l'esistenza di una forma di SGSR secondaria a sideropenia rappresenta un altro elemento a favore del coinvolgimento del sistema dopaminergico nella patogenesi della sindrome, il recettore dopaminergico è infatti una proteina Fe-dipendente. Nella stessa direzione sembrava portare uno studio del '95 con SPECT cerebrale, da cui emergeva una ridotta concentrazione dei recettori D2 a carico dei nuclei della base di pazienti affetti da SGSR.³⁸ Studi più recenti tendono invece a ridimensionare il ruolo patogenetico della dopamina, Eisensehr et al. hanno ripetuto uno studio con SPECT cerebrale che non ha rilevato significative riduzioni di concentrazione recettoriale D2 a livello cerebrale.⁴² A testimonianza dell'interesse dei ricercatori nei confronti dell'ipotesi dopaminergica, il primo studio di genetica molecolare effettuato in Canada lo scorso anno è stato mirato al sequenziamento dei geni codificanti per i principali recettori dopaminergici; esso però non ha mostrato significative differenze fra pazienti con SGSR e soggetti sani.⁴³ Il meccanismo patogenetico della SGSR rimane pertanto ancora oscuro così come aperto e dibattuto è il coinvolgimento del sistema dopaminergico nella genesi della malattia.

Privazione ipnica ed eccitabilità corticale motoria

Recentemente la SMT è stata utilizzata al fine di rilevare le conseguenze della privazione ipnica sull'eccitabilità corticale motoria. Questo nuovo campo applicativo appare di grande interesse in quanto, come è ben noto, la carenza di sonno può facilitare sia l'insorgenza di crisi epilettiche sia lo slatentizzarsi dell'attività EEG epilettica intercritica.³⁹ I meccanismi fisiopatologici con cui ciò avviene non sono noti. Conoscere lo



stato dell'eccitabilità corticale, sebbene limitatamente all'area motoria, dopo privazione, potrebbe chiarire alcuni di questi aspetti con risvolti inattesi anche nell'ambito terapeutico. Le conclusioni di tali ricerche saranno indubbiamente argomento di future discussioni, ma al momento i margini di riflessione sono ristretti dalla povertà di dati in letteratura. I primi e unici dati in proposito sono da poco stati pubblicati da Mangano e coll.⁴⁰ che, presso l'Università di Verona hanno studiato 7 soggetti sottoposti a 24 ore di privazione ipnica. Ad intervalli periodici, dalle 9 della mattina, alle 9 del mattino seguente, venivano rilevati i principali parametri di SMT a singolo e doppio impulso. Dallo studio emerge un significativo e progressivo aumento della soglia motoria a riposo nel corso delle 24 ore. Variazioni significative, ma con diverso andamento, riguardano anche il PSC e l'ICI. Il PSC tende ad aumentare nel corso della notte con un ritorno a valori basali il mattino seguente; l'ICI si comporta similmente, aumenta quando è rilevato fra la mezzanotte e le 6 del mattino per poi recuperare parzialmente nell'ultimo rilievo mattutino. Sia il PSC che l'ICI quindi aumentano nelle ore di maggior propensione al sonno. Parametri quali l'ICF e la risposta F non variano. In conclusione la privazione ipnica diminuirebbe l'eccitabilità corticale motoria potenziando i meccanismi inibitori gabaergici. Un studio simile, ma non sovrapponibile, ha recentemente impegnato Scalise e coll.⁴¹ i ri-

sultati del lavoro sono riassunti negli atti del 10° Congresso AIMS svoltosi ad Udine. Il protocollo sperimentale con SMT è stato applicato su 8 volontari in due sedute: in condizioni basali e dopo un tempo variabile di 24-36 ore di privazione totale di sonno. I risultati sono opposti rispetto allo studio di Mangano e coll., in particolare: la soglia motoria risulta invariata, l'ICI e il PSC risultano significativamente diminuiti. Secondo questo studio quindi l'eccitabilità corticale motoria è aumentata per effetto diretto depotenziante sui fenomeni inibitori. L'ipereccitabilità corticale riscontrata dopo privazione viene messa in relazione dagli autori con il fenomeno dell'epilettogenesi. L'incongruità in termini di risultati dei due studi dimostra la necessità di proseguire tali ricerche possibilmente con protocolli univoci concordati da più Centri. Il merito di questi studi è l'originalità di aver sfruttato la SMT nel campo affascinante e ancora irrisolto degli effetti della privazione ipnica sulla fisiologia e sulla patologia umana. Per gli studi a venire è fondamentale chiarire se le variazioni dell'eccitabilità corticale riscontrate sono realmente gli effetti della privazione di sonno o non siano invece oscillazioni dovute all'effetto cronobiologico circadiano a cui gran parte dei sistemi funzionali umani sono quotidianamente esposti. Se si vuole che la variabilità dei dati sia esclusivo risultato della privazione è indispensabile confrontare rilevamenti, pre e post privazione, eseguiti nella

stessa ora di giornate diverse, al fine di annullare, l'effetto, ancora non noto, che l'orologio biologico, indipendentemente dalla privazione, può avere sull'eccitabilità corticale. Sotto questo profilo va riletto il lavoro di Mangano e coll., rimarcando l'interesse che emerge dal confronto delle uniche due rilevazioni effettuate alla stessa ora, prima e dopo privazione (ore 9 del mattino). Potrebbe infatti non essere un dato privo di significato il fatto che sia l'ICI che il PSC, dopo le importanti oscillazioni notturne, ritornino a valori basali al mattino, malgrado la privazione ipnica totale. Da qui ne deriva l'importanza che riserverei all'unico dato che conserva una significativa differenza quando confrontato alla stessa ora dopo la veglia notturna, ovvero sia l'innalzamento della soglia di eccitabilità corticale motoria. Nello studio di Scalise e coll. non emerge con chiarezza se le due rilevazioni siano effettuate alla medesima ora, potendo essere programmate in un intervallo temporale, fra la prima e la seconda seduta, compreso fra 24 e 36 ore. È auspicabile per il futuro che si impostino ricerche atte a studiare da un lato gli effetti della cronobiologia circadiana, confrontando diverse ore della stessa giornata, senza che i dati siano inquinati dalla privazione ipnica; e dall'altro studi che valutino gli effetti della privazione, confrontando orari uguali del giorno seguente alla privazione, senza che l'elemento circadiano ne influenzi i risultati.



BIBLIOGRAFIA

1. Velluti R.A. (1997) Interactions between sleep and sensory physiology. *J. Sleep Res.*, 6 (2): 61-77.
2. Galambos R., Juhasz G., Kekesi A.K., Nyitrai G., Szilagyi N. (1994) Nocturnal sleep modifies the rat electroretinogram. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 (11): 5153-7.
3. Halboni P., Kaminski R., Gobbele R., Zuchner S., Waberski T.D., Herrmann C.S., Topper R., Buchner H. (2000) Sleep stage dependant changes of the high-frequency part of the somatosensory evoked potentials at the thalamus and cortex. *Clin. Neurophysiol.*, 111 (12): 2277-84.
4. Coenen A.M. (1995) Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: implications for information processing. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19 (3): 447-63.
5. Gualtierotti T., Paterson A.S. (1954) Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. *J. Physiol.*, 125: 278-91.
6. Merton P.A., Hill D.K., Morton H.B., Marsden C.D. (1982) Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *Lancet*, 2 (8298): 597-600.
7. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1 (8437): 1106-7.
8. Kujirai T., Cardamia M.D., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Ferbert A., Wroe S., Asselman P., Marsden C.D. (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.*, 471: 501-19.
9. Ferbert A., Priori A., Rothwell J.C., Day B.L., Colebatch J.G., Marsden C.D. (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.*, 453: 525-46.
10. Guilleminault C., Wilson R.A., Dement W.C. (1974) A study on cataplexy. *Arch. Neurol.*, 31: 255-61.
11. Hess C.W., Mills K.R., Murray N.M., Schriefer T.N. (1987) Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM. *Neurosci. Lett.*, 82 (1): 47-52.
12. Fish D.R., Sawyers D., Smith S.J.M., Allen P.J., Murray N.M.F., Marsden C.D. (1991) Motor inhibition from the brainstem is normal in torsion dystonia during REM sleep. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 54: 140-4.
13. Smith R.C., Gouin P.R., Minkley P., Lyles J., Van Egeren L., Adams T., Shaffer D., Hulce V. (1992) Periodic limb movement disorders is associated with normal motor conduction latencies when studied by central magnetic stimulation – Successful use of a new technique. *Sleep*, 15 (4): 312-8.
14. Stalder S., Rosler K.M., Nirrko A.C., Hess C.W. (1995) Magnetic stimulation of the human brain during phasic and tonic REM sleep: recordings from distal and proximal muscles. *J. Sleep. Res.*, 4: 65-70.
15. Hobson J.A., McCarlsy R.W. (1971) Cortical unit activity in sleep and waking. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 30: 97-112.
16. Rosler K.M., Nirrko A.C., Rihs F., Hess C.W. (1994) Motor-evoked response to transcranial brain stimulation persist during cataplexy: a case report. *Sleep*, 17 (2): 168-71.
17. Dement W., Rechtschaffen A., Gulvitch G. (1966) The nature of narcoleptic sleep attack. *Neurology*, 16: 18-33.
18. Aldrich M.S. (1992) Narcolepsy. *Neurology*, 42 (suppl. 6): 24-43.
19. Morales F.R., Chase M.H. (1981) Postsynaptic control of lumbar motoneuron excitability during active sleep in the chronic cat. *Brain Res.*, 225: 279-95.
20. Yokota T., Shinizu T., Hayashi H., Hirose K., Tanabe H. (1992) F-response during cataplexy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 55: 75-6.
21. Hodes R., Suzuki J.I. (1965) Comparative thresholds of cortex, vestibular system and reticular formation in wakefulness, sleep and rapid eye movement periods. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 18: 239-48.
22. Marchiafava P.L., Pompeiano O. (1964) Pyramidal influences on spinal cord during desynchronized sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 102: 500-29.
23. Sakai F., Meyer J.S., Karakan I., Derman S., Yamamoto M. (1980) Normal human sleep: regional cerebral hemodynamics. *Ann. Neurol.*, 7: 471-8.
24. Steriade M. (1992) Basic mechanism of sleep generation. *Neurology*, 42 (suppl. 6): 9-18.
25. Walters A.S. (1995) Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov. Disord.*, 10: 634-42.
26. Ondo G.O., Vuong K.D., Wang Q. (2000) Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates. *Neurology*, 55: 1404-6.
27. Wechsler L.R., Stakes J.W., Shahani B.T., Busis N.A. (1986) Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann. Neurol.*, 19: 168-73.
28. Entezari T.M., Singleton J.R., Jones C.R., Meekins G., Petajan J.H., Smith A.G. (1999) Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology*, 53 (6): 1201-5.
29. Tergau F., Wisner S., Paolus W. (1999) Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 52: 1060-3.
30. Hanajima R., Ugawa Y., Terao Y., Ogata K., Kanazawa I. (1996) Ipsila-



teral corticocortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J. Neurol. Sci.*, 140: 109-16.

31. Trenkwalder C., Walters A.S., Hening W. . (1996) Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol. Clin.*, 14: 629-50.
32. Briellman R.S., Rosler K.M., Hess C.W. (1996) Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov. Disord.*, 11: 710-4.
33. Ridding M.C., Taylor J.L., Rothwell J.C. (1995) The effect of voluntary contraction on corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol. (Lond.)*, 487: 541-8.
34. Montplaisir J., Bouche S., Nicolas A., Lesperance P., Gosselin A., Romprè P., Lavigne G. (1998) Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov. Disord.*, 13: 324-9.
35. Ziemann U., Tergau F., Bruns D., Baudewig J., Puls W. (1997) Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 105: 430-7.
36. Hening W., Allen R., Earley C., Kushida C., Picchietti D., Silber M. (1999) The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorders. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep*, 22 (7): 970-99.
37. Montplaisir J., Nicolas A., Denesle R., Gomez-Mancilla B. (1999) Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology*, 52 (5): 938-43.
38. Staedt J., Stoppe G., Kögler A. (1995) Single photon emission tomography (SPECT) imaging of dopamine D2 receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome. *J. Neural. Transm.*, 99: 187-93.
39. Broughton R.J. (1990) Sleep and sleep deprivation studies in epilepsy. In Wada J.R. Ellingson (Eds), *Clinical Neurophysiology of Epilepsy, EEG Handbook, Vol. 4*, Elsevier, Amsterdam: 89-119.
40. Manganotti P., Palermo A., Patuzzo S., Zanette G., Fiaschi A. (2001) Decrease in motor cortical excitability in human subjects after sleep deprivation. *Neurosci. Lett.* 304: 153-6.
41. Scalise A., Placidi F., Romigi A., Desiato M.T., Tombini M., Izzi F., Sperli F., Marciani M.G. (2001) Effetti della privazione di sonno sulla eccitabilità corticale. *Suppl. Bollettino AIMS n. 1*, 227-230.
42. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57 (7): 1307-1309.
43. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology* 2001; 57 (7): 1304-1306.



Notizie dall'estero

Di recente si è riunito, come unità costituente, una sezione dell' International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) denominata Sezione Europea del IRLSSG, a Monaco (Germania) presso l'Istituto Max Plank. Il gruppo, il cui rappresentante è Claudia Trenkwalder, Neurologo dell'Università di Gottingen, ha deciso di aggregarsi per cercare di bilanciare la rappresentanza Nord- Americana all'interno del IRLSSG e per costituire un'unità di discussione, proposte e ricerca comune nell'ambito di un disturbo del sonno (la sindrome delle gambe senza riposo) che sta interessando sempre di più la comunità scientifica internazionale. Del gruppo fanno parte rappresentanti di diversi paesi fra cui, oltre alla Germania (Hoertl, Penzel, Trenkwalder, Wilkemann e Wetter), la Svizzera (Bassetti), l'Austria (Hoegl), l'Olanda (De Weerd), la Spagna (Garcia-Borreguero) e naturalmente l'Italia con il gruppo di Milano (Ferini-Strambi e Zucconi) e quello di Bologna (Coccagna e Provini). Naturalmente sono aperte le porte a chi, all'interno dei vari paesi, volesse aggregarsi con proposte e intenti utili alla crescita della sezione Europea dell'IRLSSG. Il gruppo ha intenzione di riunirsi almeno 1-2 volte l'anno per discutere le varie proposte o programmi di ricerca sulla RLS. Un risultato è già

stato raggiunto: si è impostata una scala per la valutazione del fenomeno "augmentation" della RLS che si verifica con l'uso della L-dopa e di alcuni dopamino agonisti nel trattamento a medio-lungo termine della sindrome. Tale scala, frutto del lavoro in particolare del gruppo di Milano (Ferini-Strambi) e di Madrid (Garcia-Borreguero), è stata proposta ai colleghi dell'IRLSSG e, se approvata, dovrà essere validata. Un altro risultato è la proposta di un progetto comunitario Europeo per lo studio della genetica della RLS, che raccolga finanziamenti dalla CE e coinvolga il maggior numero di gruppi interessati a questo filone di studio.

L'IRLSSG, che fino ad ora si era sempre riunito in maniera informale durante i congressi annuali della APSS (American Professional Sleep Societies), ha deciso di costituirsi in modo formale in una organizzazione scientifica che deve promuovere le attività di ricerca sia di base che clinica nel campo della RLS. Non va dimenticato che dal lavoro del gruppo e in particolare di Arthur Walters, Wayne Hening e Richard Allen è scaturita la identificazione strutturata dei criteri principali e accessori per la diagnosi di RLS, e la scala per la valutazione della sua severità (primo strumento validato che permette di quantificare e confrontare la RLS in particolare negli studi di effica-

cia terapeutica). Tuttavia si sentiva la necessità che il gruppo, allargato ormai a 150 componenti, si desse una strutturazione più organica, delle "by laws" anche per gestire le varie attività e il rapporto con la Fondazione RLS Americana, che ha sempre supportato, non solo economicamente, il gruppo nelle sue riunioni e in parte in alcuni suoi progetti. È stato identificato un Comitato Esecutivo che sta cercando di assemblare delle regole per la costituzione del Gruppo e altre sezioni che si interessano di come regolare e strutturare l'iscrizione al Gruppo, di come distribuire i finanziamenti ottenuti dalla Fondazione e dalle case farmaceutiche, di tenere rapporti con le società scientifiche, e in particolare di come aiutare i giovani ricercatori nel portare avanti i loro progetti di ricerca, contribuendo anche alla loro partecipazione a Congressi o Meeting sulla RLS. A tale scopo è stato creato anche un sito Web (www.irlssg.org) con un doppio accesso sia per il pubblico che per i membri dell'IRLSSG. Da segnalare che la maggior parte del lavoro di proposta, revisione e discussione avviene via e mail con un browser comune (IRLSSG@topica.com) e attraverso degli appuntamenti telefonici a tipo "Conference Call" in particolare per il Comitato Esecutivo.

Marco Zucconi



RECENSIONI

Atlas of Sleep Medicine in Infants and Children

A cura di: Stephen H. Sheldon, Susan Riter, Mark Detrojan.

Blakwell Science Ltd, 1999

Pagine 228

125 illustrazioni

Soltanto negli ultimi anni la Medicina del Sonno si è interessata in maniera consistente ai disturbi del sonno in età evolutiva. Numerosi studi ormai indicano come sia importante l'approfondimento di tale argomento anche in età pediatrica. Il volume costituisce un valido ausilio per chiunque si cimenti con tali problematiche. Le numerose illustrazioni sia per le loro dimensioni che per le caratteristiche grafiche costituiscono degli esempi appropriati ed indicativi di vari aspetti fisiologici e patologici del sonno in età evolutiva. La prima sessione del volume è dedicata agli aspetti tecnici di registrazione polisonnografica con breve descrizione dei grafoelementi fisiologici del sonno. La seconda sessione approfondisce le metodiche di registrazione dell'attività respiratoria con riferimento anche alle tecniche ambulatoriali. Sono inclusi anche commenti relativi ai possibili benefici e mancanze di tali metodiche. La terza sessione è dedicata all'analisi e riconoscimento di attività artefattuali. Nella quarta e quinta sessione sono approfondite rispettivamente le caratteristiche fisiologiche e patologiche del sonno in età pediatrica. In particolare riguardo agli aspetti patologici vengono affrontate e rappresentate le parasonnie NREM e REM correlate, i disturbi respiratori ed i disturbi del sonno nel bambino affetto da malattie neurologiche.

Il libro può essere utile per Neurologi, Pediatri, Pneumologi e Tecnici di Neurofisiopatologia e costituirà sicuramente un manuale di riferimento su tale argomento negli anni a venire.

Epilepsy and Sleep

Physiological and clinical relationships.

A cura di: Dudley S. Dinner e Hans O. Lüders.

Academic Press

Pagine 300, 2001

Le relazioni tra sonno ed epilessia sono note dai tempi di Aristotele. Il volume approfondisce questo soggetto in maniera dettagliata ed è basato su lavori presentati in un simposio tenutosi a Cleveland nel 1998. Alla stesura di questo volume partecipano numerosi ricercatori da tempo noti per le loro ricerche su sonno ed epilessia. Ogni capitolo comprende sia l'esperienza personale dell'autore che una revisione della letteratura inerente all'argomento trattato. Per coloro già esperti di sonno ed epilessia alcuni capitoli potranno sembrare poco originali mentre altri al contrario appariranno nettamente più approfonditi. Ciò è probabilmente dovuto alle differenti esperienze degli autori, alcuni quasi esclusivamente epilettologi, altri più chiaramente ipnologo-epilettologi. Tuttavia il libro nel suo complesso ha la grande dote di permettere una visione ampia dell'argomento. Vengono infatti affrontati i meccanismi neurofisiologici di base del sonno e dell'epilessia (Amzica e Steriade, Shouse, Terzano e Parrino), gli effetti del sonno sull'occorrenza delle crisi epilettiche e le modificazioni del sonno nei pazienti affetti da epilessia (Dinner e Lüders, Foldvary). Sono inoltre esaminati in dettaglio alcuni disturbi come la Sindrome di Landau-Kleffner e lo Stato di Male Elettrico in Sonno (Tassinari et al.). Attenzione viene volta anche alla diagnosi differenziale tra le parasonnie occorrenti in sonno NREM (Malow e Aldrich) ed in sonno REM (Schenk e Maowald) e le manifestazioni epilettiche come l'Epilessia Notturna del Lobo Frontale (Rona). Per coloro non pratici di metodi di registrazione polisonnografica è presente anche un capitolo dedicato alle tecniche di registrazione corredato di dettagli pratici. Ogni capitolo comprende un numero ampio di voci bibliografiche utili per chiunque si appresti allo studio di questo argomento. Il volume appare principalmente indicato per i neurologi e per tutti coloro che intendono avvicinarsi a questo argomento.

ANNUNCI E CONGRESSI

XII CONGRESSO NAZIONALE DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA DEL SONNO

Perugia, 13-16 ottobre 2002

<http://www.sonnomed.it>

5th International Symposium on Sleep Medicine Sleep and Extrapiramidal Diseases The Restless Legs Syndrome

Udine, June 27-28-29, 2002

27 giugno: Palazzo Antonini - Belgrado (inaugurazione)

28-29 giugno: Centro Culturale "Paolino d'Aquileia"

<http://www.sonnomed.it>

16th Annual Meeting Associated Professional Sleep Societies' (APSS)

June 8-13, 2002

Washington State Convention & Trade Center
Seattle, Washington.

<http://www.apss.org>

Esame teorico-pratico per "Esperto in Disturbi del Sonno"

28 Settembre 2002, ore 10.30

(Clinica Neurologica, Università di Bologna, via Ugo Foscolo 7)

<http://www.sonnomed.it>

Consiglio Direttivo A.I.M.S.

Presidente Onorario:

ELIO LUGARESÌ

Past President:

MARIO GIOVANNI TERZANO

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:

FABIO CIRIGNOTTA

U.O. Neurologia - Policlinico S. Orsola Malpighi

Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna - Tel. 051/6362589 - Fax 051/6362640 - e-mail: cirignotta@orsola-malpighi.med.unibo.it

Vice Presidente:

FRANCO MICHELE PUCA

Policlinico Clinica Neurologia I - Centro per lo Studio dei Disturbi del Sonno

P.zza G. Cesare, 11 - 70124 Bari - Tel 080/5592331 - Fax 080/5478532 - 080/5593079 - e-mail: f.m.puco@neurol.uniba.it

Segretario:

LUIGI FERINI STRAMBI

Centro per i disturbi del Sonno - Istituto Scientifico Ospedale S. Raffaele

Via Stamira D'Ancona, 20 - 20127 Milano Tel. 02/26433383 - 3358 - Fax 02/26433394 - e-mail: ferinistrambi.luigi@hsr.it

Tesoriere:

GIAN LUIGI GIGLI

Centro di Medicina del Sonno - Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera "S. Maria della Misericordia"

P.zza della Misericordia - 33100 Udine - Tel. 0432/552720 - Fax 0432/552719 - prim.neuro@aoud.sanita.fvg.it

Consiglieri:

ALBERTO BRAGHIROLI / OLIVIERO BRUNI / FRANCO FERRILLO / MARIO GUAZZELLI / LIBORIO PARRINO / GIUSEPPE PLAZZI

Revisori dei Conti:

ENRICA BONANNI / RAFFAELE MANNI / SUSANNA MONDINI

La nuova pagina web dell'A.I.M.S. è:
<http://www.sonnomed.it>