

Disturbi del sonno e della memoria spaziale nel disturbo post-traumatico da stress: il caso dell'Aquila

Sleep disturbances and spatial memory deficits in post-traumatic stress disorder: the case of L'Aquila (Central Italy)

Michele Ferrara,¹ Monica Mazza,¹ Giuseppe Curcio,² Giuseppe Iaria,³ Luigi De Gennaro,⁴ Daniela Tempesta²

¹ Dipartimento di scienze cliniche applicate e biotecnologiche, Università dell'Aquila

² Dipartimento di medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università dell'Aquila

³ Department of Psychology, Hotchkiss Brain Institute, and Alberta Children's Hospital Research Institute, University of Calgary, Calgary (Alberta), Canada

⁴ Dipartimento di psicologia, Sapienza Università di Roma

Corrispondenza: Michele Ferrara; michele.ferrara@univaq.it

RIASSUNTO

I disturbi del sonno sono un sintomo caratteristico del disturbo post-traumatico da stress (DPTS), tanto da essere inclusi tra i criteri diagnostici del DPTS nella quinta edizione del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM-5). Tuttavia è stato anche ipotizzato che i disturbi del sonno, piuttosto che essere solo sintomi secondari del DPTS, possano essere coinvolti nell'eziologia di questo disturbo. Conoscere gli effetti a lungo termine di un'esperienza traumatica sul sonno può, quindi, rivelarsi importante per dimostrare la necessità di interventi specifici per la prevenzione e il trattamento di disturbi mentali che possono persistere negli anni successivi all'esposizione a un trauma. In un nostro studio abbiamo dimostrato che le persone esposte a una catastrofe come il terremoto dell'Aquila mostrano una ridotta qualità del sonno anche due anni dopo il trauma. Inoltre, la qualità del sonno diminuisce in funzione della vicinanza all'epicentro, suggerendo che gli effetti psicologici di un terremoto possono essere pervasivi e di lunga durata. Alterazioni del sonno dovute a un evento stressante possono portare anche a un deterioramento del consolidamento della memoria. Infatti, in un ulteriore

studio abbiamo osservato un deficit di memoria spaziale in soggetti con DPTS. In particolare, il DPTS è accompagnato da un deficit nella formazione di una mappa cognitiva dell'ambiente e dal mancato consolidamento sonno-dipendente della memoria. Il fatto che questo deterioramento sia correlato alla gravità dei disturbi del sonno, specificamente osservati nel nostro gruppo con DPTS, dimostra l'intima relazione esistente tra sonno, consolidamento della memoria e stress.

Parole chiave: DPTS, qualità del sonno, disturbi del sonno, trauma

ABSTRACT

Altered sleep is a common and central symptom of post-traumatic stress disorder (PTSD). In fact, sleep disturbances are included in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) diagnostic criteria for PTSD. However, it has been hypothesized that sleep disturbances are crucially involved in the aetiology of PTSD, rather than being solely a symptom arising secondarily from this disorder. Therefore, knowing the long-term effects of a trauma can be essen-

tial to establish the need of specific interventions for the prevention and treatment of mental disorders that may persist years after a traumatic experience. In one study we showed, for the first time, that even after a period of two years people exposed to a catastrophic disaster such as the L'Aquila earthquake continue to suffer from a reduced sleep quality. Moreover, we observed that sleep quality scores decreased as a function of the proximity to the epicentre, suggesting that the psychological effects of an earthquake may be pervasive and long-lasting. It has been widely shown that disruption of sleep by acute stress may lead to deterioration in memory processing. In fact, in a recent study we observed alterations in spatial memory in PTSD subjects. Our findings indicated that PTSD is accompanied by an impressive deficit in forming a cognitive map of the environment, as well as in sleep-dependent memory consolidation. The fact that this deterioration was correlated to the subjective sleep disturbances in our PTSD group demonstrates the existence of an intimate relationship between sleep, memory consolidation, and stress.

Keywords: PTSD, sleep quality, sleep disorders, trauma

COMMENTARIO

La qualità del sonno ha un ruolo determinante per la salute mentale. Infatti, una buona qualità del sonno è associata a un'ottimale regolazione emotiva. Al contrario, i disturbi del sonno sono generalmente conseguenti a situazioni di stress acuto e cronico e possono rappresentare un sintomo preminente nell'ambito di alcuni disturbi psichiatrici come i disturbi d'ansia e dell'umore. Un peggioramento della qualità del sonno soggettiva e/o oggettiva è comunemente riportato anche in individui con disturbo post-traumatico da stress (DPTS). Molti studi mostrano che i soggetti con DPTS presentano difficoltà a mantenere il sonno, una cattiva qualità del sonno, lunghi e frequenti risvegli notturni. Inoltre, studi epidemiologici hanno riportato in questi soggetti una prevalenza del 50-70% di incubi notturni e del 40-50% di insonnia.¹

Secondo il *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, quinta edizione (DSM-5)² la difficoltà ad addormentarsi e a mantenere il sonno e l'aver ricorrenti incubi notturni rientrano tra i sintomi necessari perché si possa effettuare una diagnosi di DPTS. Tuttavia, oggi si sta affermando l'ipotesi che i disturbi del sonno, piuttosto che essere solo sintomi secondari derivanti dal DPTS, possano essere coinvolti nell'eziologia di questo disturbo. In molti casi, disturbi del sonno oggettivi o soggettivi possono, infatti, precedere la diagnosi di DPTS, suggerendo un evidente ruolo eziologico del disturbo del sonno nello sviluppo del DPTS.³

Inoltre, è stato osservato che la presenza di disturbi del sonno

non trattati, in comorbidità con disturbi psichiatrici, attenua la risposta al trattamento e aumenta il rischio di recidiva. Al contrario, il mantenimento di una buona qualità del sonno dopo un trauma, così come il miglioramento della qualità del sonno durante il trattamento dei disturbi affettivi, sono associati a un maggiore benessere psichico.

Conoscere gli effetti a lungo termine che un'esperienza traumatica ha sul sonno può essere importante per dimostrare la necessità di interventi specifici per la prevenzione e il trattamento di disturbi mentali che possono perdurare negli anni successivi all'esposizione al trauma. Ad oggi, vari studi hanno dimostrato che l'esposizione a un terremoto o altri eventi catastrofici altamente stressanti può provocare squilibri psicofisiologici che si ripercuotono sulla qualità del sonno. Tuttavia, sono ancora poco noti gli effetti a lungo termine dello stress post-traumatico sul sonno di popolazioni colpite da un evento catastrofico, come per esempio un terremoto. A tal fine, in un nostro recente studio abbiamo indagato i possibili effetti che il sisma che ha colpito la città dell'Aquila il 6 aprile 2009 ha avuto sulla qualità del sonno della popolazione aquilana.⁴ La peculiarità di tale studio riguarda il fatto che l'indagine è stata effettuata due anni dopo l'evento traumatico. Nello specifico, è stato condotto uno studio di follow-up confrontando la qualità soggettiva del sonno della popolazione aquilana nei periodi pre- e post-sisma. Il campione di popolazione

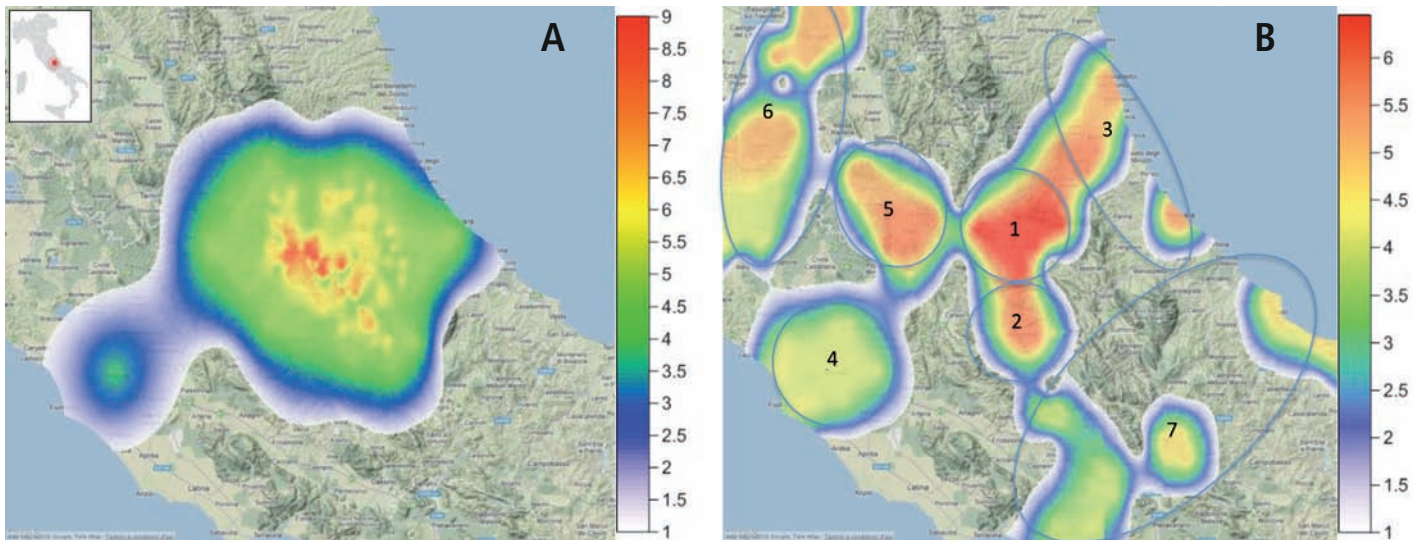


FIGURA 1. A: Mappa dell'intensità sismica del terremoto dell'Aquila del 6 aprile 2009. B: Mappa dei punteggi medi al Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ottenuti 2 anni dopo il sisma da ognuno dei 7 gruppi di soggetti che hanno preso parte alla valutazione. (Fonte: Tempesta et al. 2013)⁴

FIGURE 1. A: Plot of the seismic intensity of the earthquake occurred in L'Aquila on 6th April 2009. B: Plot of the mean colour-coded scores to the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) obtained two years after the earthquake by each of the seven groups who participated to the study. (Source: Tempesta et al. 2013)⁴

aquilana pre-sisma comprendeva 754 cittadini aquilani che erano stati testati per un altro studio (non pubblicato) 24 mesi prima del terremoto del 2009. Il gruppo di popolazione aquilana post-sisma, invece, comprendeva altri 665 cittadini aquilani, selezionati nello stesso *range* di età, sesso e scolarità dei precedenti.

E' stata, inoltre, confrontata la qualità del sonno di questa popolazione con quella di popolazioni limitrofe, non esposte direttamente al sisma. La valutazione della qualità del sonno è stata condotta mediante il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), una scala di autovalutazione che fornisce una misura standardizzata, affidabile e valida della qualità del sonno del soggetto nell'ultimo mese. E' stato, inoltre, utilizzato il PSQI-Addendum (PSQI-A), una scala specificamente sviluppata per valutare i disturbi del sonno in soggetti con DPTS.⁵ Il PSQI-A ha consentito di valutare la frequenza di 7 comportamenti disturbanti notturni (*Disruptive Nocturnal Behaviours*, DNB) tipici del DPTS: incubi connessi al trauma, memorie notturne invadenti, sogni dolorosi, sogni non connessi al trauma, episodi di terrore durante il sonno, attacco di panico notturni, comportamenti motori complessi.⁵ Dall'analisi dei dati raccolti ben due anni dopo il terremoto è stato messo in luce che la popolazione aquilana presentava una qualità del sonno peggiore rispetto a quella riportata due anni prima dell'evento traumatico. Inoltre, la popolazione aquilana ha mostrato un aumento dei disturbi del sonno e un maggiore utilizzo di farmaci per dormire rispetto ai due anni precedenti all'evento traumatico. Differenze significative sono state riscontrate anche confrontando la qualità del sonno della popolazione aquilana con quella di popolazioni limitrofe non direttamente esposte all'evento traumatico, in quanto residenti tra 40 e 115 chilometri dall'area del cratere sismico.

La figura 1 mostra una rappresentazione grafica di questi effetti. In particolare, nella figura 1A viene riportata l'intensità sismica del terremoto che ha colpito L'Aquila nel 2009. La mappa copre un'ampia porzione dell'Italia centrale (indicata in rosso nella piccola riquadro in alto a sinistra). I dati sono stati rappresentati secondo la *European Macroseismic Scale* (EMS-98), utilizzata in

Europa per la valutazione dell'intensità sismica. A differenza delle scale di magnitudo, che esprimono l'energia sismica rilasciata dai terremoti, l'EMS-98 indica quanto è forte l'impatto del terremoto su uno specifico luogo. L'EMS-98 prevede 12 livelli, da I (non avvertito) a XII (completamente devastante). In questo caso, l'intensità massima raggiunta è stata IX-X. Intensità IX significa «terremoto distruttivo»: monumenti e colonne cadono o si lesionano, molti edifici crollano parzialmente, alcuni completamente; per intensità X si intende «terremoto molto distruttivo»: molti edifici crollano. Le aree del grafico in rosso-arancio sono quelle colpite dagli effetti più distruttivi del sisma. In figura 1B è rappresentata la mappa dei punteggi medi al *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) ottenuti 2 anni dopo il sisma da ognuno dei 7 gruppi di soggetti che hanno preso parte alla valutazione:

- Gruppo 1: L'Aquila (n. 665);
- Gruppo 2: Avezzano, Teramo e Rieti (n. 739);
- Gruppo 3: Pescara e San Benedetto – Abruzzo-Marche (n. 451);
- Gruppo 4: Roma e Viterbo (n. 563);
- Gruppo 5: Sora, Cassino e Formia (n. 686);
- Gruppo 6: Perugia, Orvieto e Terni (n. 649);
- Gruppo 7: Vasto, Isernia, Fornelli e Termoli (n. 486).

Punteggi più alti al PSQI, che indicano la presenza di disturbi del sonno clinicamente rilevanti, sono rappresentati dai colori rosso-arancio. E' evidente che l'area geografica interessata da tali effetti sulla qualità del sonno è molto più ampia dell'area interessata dagli effetti più distruttivi del terremoto.

Questo studio ha dimostrato per la prima volta un marcato effetto negativo a lungo termine dell'esposizione a un evento catastrofico sulla qualità soggettiva del sonno. Tali dati suggeriscono l'importanza di valutare l'ipotesi che una cattiva qualità del sonno ed eventuali disturbi ad esso collegati possano rappresentare, come suggerito da alcuni autori, un fattore di rischio per lo sviluppo del DPTS.⁶

E' interessante notare che solo una minoranza di individui che hanno vissuto un evento traumatico sviluppa DPTS. Per esempio, in 99

studi su diverse calamità naturali si è osservato che la prevalenza di DPTS era del 27% circa.⁷ Pertanto, diversi fattori rispetto all'esposizione a un evento traumatico potrebbero contribuire allo sviluppo del DPTS. Secondo Pace-Schott, un meccanismo che potrebbe condurre dal trauma psicologico al DPTS sarebbe da individuarsi proprio nei disturbi del sonno post-trauma, che interferirebbero con il consolidamento sonno-dipendente delle memorie emozionali e con la neuroplasticità legata alla regolazione delle emozioni.⁸ Sembra infatti, che in seguito a un evento traumatico un sonno disturbato impedisca la normale elaborazione delle memorie emotive, inclusa l'estinzione della paura associata alle memorie traumatiche.

Ad oggi l'idea che il sonno svolga un ruolo attivo nei processi di rielaborazione e consolidamento delle tracce mnestiche è largamente supportata. Ricerche cliniche hanno confermato che un sonno disturbato o insufficiente, tipico di soggetti con insonnia primaria e con disturbi psichiatrici (per esempio, depressione), ha un impatto negativo sul consolidamento mnestico. Alterazioni di diversi aspetti della memoria sono state specificamente associate anche al DPTS. Recenti studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno, infatti, evidenziato che i pazienti con DPTS mostrano anomalie strutturali e funzionali dell'ippocampo, una struttura cerebrale di fondamentale importanza nei processi di consolidamento della memoria dichiarativa, soprattutto di tipo spaziale.

La memoria spaziale implica la capacità di codificare, archiviare e recuperare informazioni relative a specifici elementi topografici ambientali. Questa importante funzione cognitiva ci permette di ricordare le posizioni di oggetti o di orientarci nel nostro ambiente. Come altri costrutti di memoria, la memoria spaziale è un sistema costituito da più meccanismi cognitivi specializzati in specifici aspetti del processamento mnestico spaziale. La formazione ippocampale è fondamentale nell'apprendimento di un percorso e per la formazione di una mappa cognitiva dell'ambiente. Tuttavia, il funzionamento della memoria spaziale dipende dall'integrità di un circuito che comprende altre strutture cerebrali, come il lobo frontale e la corteccia parietale per l'attenzione e l'orientamento spaziale.

Sulla base di queste evidenze, in un recente studio abbiamo indagato se i danni ippocampali, che vari studi hanno mostrato essere associati al DPTS, si traducano in un'alterazione dei processi di apprendimento spaziale.⁹ Inoltre, dal momento che avevamo precedentemente dimostrato che l'abilità di utilizzare una mappa cognitiva dell'ambiente migliora solo quando la fase di apprendimento è seguita da un periodo di sonno,¹⁰ in questo studio un ulteriore obiettivo è stato di verificare se nei pazienti con DPTS, a differenza degli individui sani, il consolidamento della memoria spaziale possa non trarre benefici dal sonno post-apprendimento. Un campione di studenti universitari aquilani con DPTS e un gruppo di controllo (studenti esposti al trauma, ma che non avevano sviluppato DPTS) è stato sottoposto a un compito di navigazione virtuale computerizzato (*Cognitive Map Test*, CMT). Nel CMT, durante la fase di apprendimento al soggetto veniva richiesto di apprendere la posizione di 4 specifiche località (*landmark*) e di formare una precisa mappa cognitiva dell'ambiente. Successivamente, ogni soggetto doveva eseguire un compito di *retrieval* prima e dopo una notte di sonno, nel quale gli

veniva richiesto di utilizzare la mappa cognitiva precedentemente appresa per raggiungere differenti località il più velocemente possibile e utilizzando la strada più breve. Abbiamo osservato che gli studenti che avevano sviluppato un disturbo post-traumatico nel periodo successivo al terremoto impiegavano oltre il doppio del tempo rispetto ai loro colleghi senza i sintomi del DPTS per formare correttamente la mappa cognitiva dell'ambiente (media \pm errore standard: DPTS $760 \pm 65,7$ secondi *vs.* controlli $313 \pm 46,4$ secondi). Inoltre, quando erano valutati nuovamente dopo una notte di sonno, il gruppo di controllo migliorava la prestazione, riuscendo a portare a termine la navigazione virtuale in minor tempo e scegliendo quasi sempre la strada più breve. Chi era affetto da DPTS, invece, non mostrava alcun miglioramento della prestazione, riferendo, inoltre, di aver dormito nella notte precedente circa un'ora di meno e in maniera più frammentata rispetto ai controlli. Questi risultati dimostrano che i soggetti con DPTS hanno uno specifico e significativo deficit nella formazione di una mappa cognitiva dell'ambiente.

Lo stesso effetto non è stato evidenziato nelle altre dimensioni cognitive testate (*digit span* e *task switching*) che, al contrario, hanno confermato ed esteso il miglioramento sonno-dipendente delle prestazioni esecutive, da noi riportato in soggetti normali anche agli individui con DPTS. Il *digit span* è una misura della memoria a breve termine, mentre il *task switching* è una misura delle funzioni esecutive. Pertanto, questi risultati escludono la possibilità di un generale deterioramento cognitivo e dimostrano che il deficit della memoria spaziale in questi soggetti è selettivo, come indicato dal mantenimento di *performance* ottimali nei pazienti con DPTS nei compiti che richiedono abilità esecutive, attenzione e memoria a breve termine.

Inoltre, il tipico miglioramento della *performance* spaziale dipendente dal sonno non è mostrato nei soggetti con DPTS, suggerendo che il sonno esercita un effetto benefico sul consolidamento della memoria solo quando le strutture anatomiche che sono coinvolte nei processi di consolidamento (in questo caso, l'ippocampo) sono strutturalmente e funzionalmente intatte.

Questi effetti sembrano essere legati ai disturbi del sonno tipicamente riportati da chi soffre di DPTS. Infatti, i soggetti con disturbo post-traumatico hanno riportato punteggi più elevati al PSQI e PSQI-A rispetto a quelli di controllo, indicando un generico peggioramento della qualità del sonno e una maggiore presenza di disturbi del sonno correlati al trauma. È interessante osservare che, in questo studio, i punteggi più elevati al PSQI-A sono risultati associati a livelli più bassi di *performance* al retest, dando un'ulteriore conferma dell'importanza della qualità del sonno per i processi di consolidamento di memoria sonno-dipendenti. I nostri dati non consentono di dissociare gli effetti negativi del disturbo del sonno *tout court* da quelli della restante sintomatologia del DPTS sulle capacità di apprendimento spaziale. Le correlazioni tra *performance* di navigazione da una parte e presenza di disturbi del sonno dall'altra escludono, per loro natura, la possibilità di inferenze di tipo causale, ancorché consentono di ipotizzare che gli effetti riportati siano specifici del DPTS e dei disturbi del sonno che ad esso si accompagna. Infatti, al momento in letteratura non esistono evidenze circa la presenza di disturbi dell'apprendimento spaziale in sog-



getti con disturbi del sonno ma senza DPTS; d'altro canto, la relazione da noi riportata riguarda specificamente i punteggi al PSQI-A, che misura esclusivamente i disturbi del sonno legati al trauma e non quelli più generici (misurati dal PSQI). L'aspetto interessante e innovativo di questi studi è stato di mettere in luce, da una parte, la prolungata e persistente influenza negativa del trauma sulla qualità del sonno delle popolazioni coinvolte dal terremoto del 2009, dall'altra, la stretta relazione esistente tra stress, sonno e processi di apprendimento e consolidamento della memoria. I lavori in questione mostrano quanto una buona qualità del sonno sia necessaria per la nostra salute mentale e per un funzionamento cognitivo ottimale e suggeriscono l'importanza di attuare strategie preventive a sostegno della qualità del sonno in seguito a un evento fortemente stressante o traumatico. Questo tipo di prevenzione è cruciale, perché i disturbi del sonno possono influenzare negativamente il funzionamento cognitivo ed emotivo, rinforzare la sintomatologia depressiva ed essere un fattore di rischio per lo sviluppo e il mantenimento del DPTS. Tali influenze negative dei disturbi del sonno sembrano, ad oggi, non adeguatamente valutate.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Krakow B, Germain A, Warner TD et al. The relationship of sleep quality and posttraumatic stress to potential sleep disorders in sexual assault survivors with nightmares, insomnia, and PTSD. *J Trauma Stress* 2001;14(4):647-55.
2. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 2013. Edizione italiana: *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Quinta Edizione. Milano, Raffaello Cortina Editore, 2014.
3. Babson KA, Feldner MT. Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and PTSD: a critical review of the empirical literature. *J Anxiety Disord* 2010;24(1):1-15.
4. Tempesta D, Curcio G, De Gennaro L, Ferrara M. Long-term impact of earthquakes on sleep quality. *PLoS One* 2013;8(2):e55936. doi:10.1371/journal.pone.0055936.g001
5. Germain A, Hall M, Krakow B, Shear MK, Buysse DJ. A brief sleep scale for Posttraumatic Stress Disorder: Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for PTSD. *J Anxiety Disord* 2005;19(2):233-44.
6. Spoomaker VI, Montgomery P. Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? *Sleep Med Rev* 2008;12(3):169-84.
7. Galea S, Nandi A, Vlahov D. The epidemiology of post-traumatic stress disorder after disasters. *Epidemiol Rev* 2005;27:78-91.
8. Pace-Schott EF, Germain A, Milad MR. Sleep and REM sleep disturbance in the pathophysiology of PTSD: the role of extinction memory. *Biol Mood Anxiety Disord* 2015;5:3.
9. Tempesta D, Mazza M, Iaria G, De Gennaro L, Ferrara M. A specific deficit in spatial memory acquisition in post-traumatic stress disorder and the role of sleep in its consolidation. *Hippocampus* 2012;22(5):1154-63.
10. Ferrara M, Iaria G, Tempesta D et al. Sleep to find your way: the role of sleep in the consolidation of memory for navigation in humans. *Hippocampus* 2008;18(8):844-51.