

L'insonnia: quadri clinici

© 1994 Liguori Editore
© 2002 WEB

Ultima revisione: 30 maggio 2007

Presente in: N. Lalli, A. Fionda, *L'altra faccia della luna. Il mistero del sonno. I problemi dell'insonnia*, Liguori Editore, Napoli 1994.

A) INSONNIA PRIMARIA

La maggior parte degli autori è concorde nell'indicare come *insonnia primaria* quella particolare forma d'insonnia che non è associata ad alcun disturbo di natura organica o psichiatrica. A proposito di questo disturbo due sono le cose da notare: la prima riguarda l'esiguità degli studi inerenti, a dispetto della grande diffusione e dell'enorme impatto sul piano sociale (negli ultimi 20 anni sono stati pubblicati soltanto 27 lavori che abbiano come oggetto di studio l'insonnia primaria); l'altra riguarda l'evoluzione che il concetto di insonnia primaria ha subito nel corso di questi ultimi anni, più precisamente dalla fine degli anni '70, e cioè dall'essere considerata di origine puramente psicologica - come suggeriva la prima edizione del DSM - fino all'essere scomposta in una varietà di sottotipi ai quali si cerca attualmente di dare una loro autonomia come disturbi ben definiti ed a sé stanti [1].

Così il DSM III R fornisce un criterio diagnostico, fondato sull'esclusione, che effettivamente può non essere sufficiente: «Si indica con insonnia primaria un'insonnia che dura da più di un mese e che non è associata ad alcun disturbo medico o psichiatrico che sia possibile diagnosticare».

Recentemente è stata pubblicata una *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) in cui si parla di sottotipi di insonnia primaria come forme cliniche autonome [1]. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, forse è azzardato aderire ad una simile impostazione, ma se teniamo presente che esiste la possibilità di una sovrapposizione tra i vari quadri clinici di insonnia primaria o comunque una continuità tra di loro, questo ci potrebbe essere d'aiuto nel considerarla un disturbo ad etiologia multifattoriale, in cui vari fattori giocano un ruolo che può essere più o meno rilevante a seconda delle circostanze. Ci sembra pertanto interessante riportare i quadri clinici dell'insonnia primaria secondo l'ICSD:

I) *Insonnia intrinseca* (da fattori relativi al paziente):

a) insonnia idiopatica;

b) insonnia psicofisiologica;

c) disperazione dello stato di sonno.

II) *Insonnia estrinseca* (da fattori esterni al paziente):

- a) inadeguata igiene del sonno;
- b) sindrome da sonno insufficiente;
- c) disordine del sonno da adattamento.

Analizzeremo i vari quadri cercando di sottolinearne le differenze essenziali.

I. *Insonnia intrinseca*

a) *Insonnia idiopatica*

Si tratta di una forma ad insorgenza in età infantile, raramente osservabile nella sua forma pura e persistente. Si distingue dalla forma psicofisiologica per il fatto che quest'ultima richiede una condizione di disadattamento o una qualche forma di stress per potersi manifestare sulla base di una leggera tendenza ad un sonno ridotto. L'insonnia idiopatica persiste per tutta la vita rappresentando un disturbo di una certa serietà che non può essere spiegato sulla base di un trauma infantile o di un disturbo di natura somatica o psichica.

Naturalmente esiste la possibilità di una sovrapposizione o comunque di una continuità tra i vari quadri, per cui un'insonnia idiopatica può essere aggravata da vari fattori che possono essere rappresentati da una cattiva igiene del sonno, condizionamenti negativi o disturbi di natura psichiatrica.

Alcuni autori propongono una distinzione tra insonnia psicofisiologica ed insonnia idiopatica, basata sulla polisonnografia: sembra che l'insonnia idiopatica si accompagni ad una minor *densità REM*, oltre che ad un'alta prevalenza di lievi segni neurologici in questi pazienti.

b) *Insonnia psicofisiologica*

Questa forma è dovuta ad un comportamento appreso che ostacolerebbe il sonno: in questo caso tutta l'attenzione del paziente sarebbe centrata sulla sua incapacità a dormire, ed è questo il tratto specifico che caratterizza questa forma di insonnia. A differenza degli altri gruppi di pazienti, in quelli sofferenti per insonnia psicofisiologica si sono riscontrati profili psicologici anormali, con caratteristiche di malessere, diffidenza, meccanismi di annullamento e diniego.

Anche in questo caso si può constatare la continuità esistente tra questo disturbo ed altre situazioni, quali una cattiva igiene del sonno, la distimia, il disturbo di ansia generalizzato e l'insonnia idiopatica. Questi pazienti hanno una qualità del sonno compresa entro i limiti della norma durante l'adolescenza, che tuttavia viene compromessa in un secondo tempo con l'avanzare dell'età.

Alcuni autori sottolineano come questo costituisca un disturbo distinto rispetto all'insonnia idiopatica: in età adulta è facile confondere i due quadri, dal momento che un'insonnia idiopatica può complicarsi a causa del sopraggiungere di fattori di varia natura, al punto di sfumare in un'insonnia psicofisiologica, la quale a sua volta riconosce una base fisiopatologica nella tendenza ad un sonno mediamente più scadente. Attualmente, quindi, ancora non è chiaro il senso di questa distinzione e soprattutto non è chiarita la sua importanza ai fini clinici e terapeutici.

c) Dispercezione dello stato di sonno

Con questa espressione si vuole indicare una situazione di discrepanza tra il disturbo della qualità e della quantità del sonno, percepito soggettivamente e lamentato dal paziente, e la compromissione effettiva del sonno rilevabile oggettivamente (polisonnografia). Complessivamente questo disturbo sembra riguardare almeno il 5% dei pazienti sofferenti di insonnia. In effetti spesso, oggettivamente, non si riscontrano disturbi che siano all'altezza della gravità lamentata dal paziente: se ne deduce l'esistenza di una qualche tendenza da parte del soggetto sofferente di insonnia a sottostimare la qualità del proprio sonno e a sovrastimare il tempo passato a letto da sveglio. Attualmente non si è ancora in grado di individuare quali siano i fattori che intervengono nella valutazione soggettiva della qualità e della quantità del proprio sonno. Comunque la disperazione dello stato di sonno sembra essere più una caratteristica generale dell'insonnia cronica, con la quale esiste probabilmente un rapporto di continuità.

II) Insonnia estrinseca

a) Inadeguata igiene del sonno

Con il termine *igiene del sonno* si deve intendere la difesa delle condizioni naturali, il rispetto del sonno e talvolta dell'insonnia [4].

Alcune abitudini, l'attività svolta durante il giorno, il consumo voluttuario di determinate sostanze e l'eccessiva quantità di tempo trascorsa a letto sono tra i tanti fattori che possono influenzare negativamente il sonno. Sembra che non esista un'insonnia da scorretta igiene del sonno, come disturbo autonomo; piuttosto un'errata igiene rappresenta spesso uno dei fattori che contribuiscono ad esacerbare e a mantenere un disturbo del sonno. Stranamente è stato riscontrato che in materia di igiene del sonno sono proprio gli insonni ad essere i più aggiornati; essi però continuano a mettere in atto una serie di comportamenti che non favoriscono un corretto svolgimento del sonno [4].

b) Sindrome da sonno insufficiente

Questa categoria di disturbi è derivata sperimentalmente dalle ricerche sulla deprivazione o restrizione di sonno e sulla sonnolenza fisiologica del giorno dopo. Uno dei primi disturbi lamentati dall'insonne è la sonnolenza diurna. Comunque, se qualche paziente avesse mostrato una breve durata del sonno in contrasto con

l'effettivo bisogno e sonnolenza diurna in assenza di altri disturbi del sonno, forse si sarebbe potuto concettualizzare questo come un disturbo del sonno avente una sua autonomia. Attualmente gli autori sono d'accordo nel considerarlo un contributo alle lamentele sull'insonnia e sull'eccessiva sonnolenza diurna, o meglio un *pattern* di comportamento che induce ad accusare insonnia o sonnolenza diurna.

c) Disordine del sonno da adattamento

L'ICSD usa questa espressione per indicare un'insonnia in cui l'elemento prevalente è rappresentato dalla reazione allo stress, e che tende alla remissione nel momento in cui la causa iniziale viene rimossa o c'è un buon adattamento ad essa. Probabilmente questa forma coincide con l'insonnia reattiva di altre classificazioni [3] dal momento che il tratto essenziale è costituito dall'identificazione possibile di un evento stressante che precede l'insorgenza del disturbo, presentando con esso un legame temporale evidente. La durata di questa forma di insonnia è caratteristicamente limitata nel tempo (due settimane) anche se da alcuni studi risulta che nei pazienti in cui esiste una tendenza alla depressione il disturbo tende a persistere più a lungo [22].

In alcuni casi eccezionali, pur risolvendosi la causa iniziale, l'insonnia tende a permanere, come è successo di verificare nei pazienti sopravvissuti alla detenzione nei campi di concentramento nazisti [23].

L'argomento riguarda più strettamente i disturbi da stress post-traumatico, in cui la compromissione del sonno è sempre un carattere distintivo, ma ci sembra interessante accennarlo in questa sede.

Secondo alcuni autori sembra che i soggetti che hanno vissuto un'esperienza in un campo di concentramento, che rappresenta indubbiamente un trauma emotivo abnorme, accusano, oltre a depressione ed ansietà, anche insonnia ed incubi [23]. Uno studio delle caratteristiche del sonno effettuato su questi individui, per mezzo del *Pittsburg Sleep Quality Index*, ha messo in evidenza che il punteggio è correlato positivamente con il numero di anni trascorsi nei campi di concentramento e la durata del disturbo del sonno e degli incubi.

In altre parole, la durata dell'evento stressante avrebbe ripercussione sulla durata del disturbo del sonno e su eventuali suoi residui, anche a distanza di decenni: molti individui continuano ad avere questi disturbi a distanza di 45 anni.

B) INSONNIA SECONDARIA

a) Malattie psichiatriche

Depressione

Nei disturbi dell'affettività vi può essere un'incapacità cronica o ricorrente a mantenere il sonno: i pazienti si lamentano di una continua irrequietezza durante le ore notturne e di una sensazione di stanchezza e apatia durante il giorno. Il quadro clinico è spesso completato da uno stato di veglia nelle ore notturne, dall'incapacità di dormire profondamente e da un precoce risveglio mattutino.

Il risveglio mattutino precoce è un fenomeno caratteristico delle insonnie su base depressiva endogena, mentre la sua presenza può essere incostante nelle forme nevrotiche o reattive. Di solito il paziente depresso, dopo aver dormito soltanto tre o quattro ore, si risveglia improvvisamente rimanendo da solo con i propri pensieri a contenuto pessimistico e con il proprio vissuto di perdita nella spasmodica attesa dell'alba. Il fatto di ritrovare al risveglio nuovamente tutta la disperazione e l'angoscia fa di queste ore quelle a più elevato rischio di suicidio, nel senso che è in questo periodo che il paziente comincia a ritenere il suicidio come unica via di uscita dalla sua disperazione. Il risveglio mattutino precoce rappresenta l'aspetto più caratteristico dell'alterazione del sonno nella depressione maggiore, ma l'utilizzazione della polisonnografia ha permesso d'individuare altre anomalie che possono essere riscontrate all'incirca nel 90% dei pazienti depressi [26].

Le alterazioni più comunemente documentate sono le seguenti:

- 1) disturbo della continuità del sonno con risvegli intermittenti, diminuita efficienza del sonno stesso e aumentato numero dei cambiamenti di stadio [26];
- 2) superficialità del sonno con aumento dello stadio 1 e diminuzione del sonno a onde delta (stadi 3 e 4);
- 3) alterazioni a carico del sonno REM: nei depressi è diminuito il tempo di latenza del primo episodio REM [21]; inoltre esiste un'alterata distribuzione del sonno REM durante il corso della notte, con un aumento della sua quantità nella prima parte della notte ed una diminuzione nella seconda parte.

L'accorciamento della latenza del sonno REM, che può essere ridotta a pochi minuti, sembra essere particolarmente importante, al punto che alcuni autori [11] hanno voluto individuarvi un possibile marker biologico della depressione maggiore, proponendo quindi la possibilità di una standardizzazione del suo utilizzo clinico. Altri autori, relativamente all'entità della latenza del sonno REM nei pazienti depressi, trovano i criteri di diagnosi differenziale per la terapia e la prognosi della depressione [12].

Oltre a queste anomalie del sonno REM, nei pazienti depressi è stato documentato anche un aumento della densità REM.

Va sottolineato che nelle forme depressive nevrotiche non si riscontra la stessa omogeneità dei quadri polisunnografici.

Demenze, forme psicotiche maniacali e schizofrenia

Relativamente a questi disturbi sarà sufficiente ricordare che frequentemente nelle demenze, sia primitive (malattie di Alzheimer) che secondarie (demenza multifattoriale), si può assistere ad un'inversione nicotemurale, per cui questi pazienti sono portati a confondere la notte con il giorno: lo scambio è preceduto da una difficoltà di addormentamento con risvegli frequenti, successivamente si manifestano insonnia, agitazione durante la notte e sonnolenza diurna.

Negli stati di eccitamento maniacale l'insonnia può essere massiccia e totale, magari con brevi periodi di riposo durante il giorno; in ogni caso il sonno ha sempre durata breve e c'è un'estrema difficoltà ad addormentarsi.

Nella schizofrenia i disturbi non sono presenti nelle fasi di cronicizzazione, in cui di solito si assiste ad una normalizzazione del sonno, mentre fanno la loro comparsa nelle fasi acute con un allungamento della latenza del sonno, risvegli notturni ripetuti e riduzione delle fasi 4 e REM [7].

b) *Uso di alcool e farmaci*

Se si tiene conto dell'attuale largo uso di farmaci, si può capire come questo tipo di genesi possa rappresentare una possibilità da tener presente nel momento in cui si indaga su un problema di insonnia.

I farmaci che possono causare insonnia sono parecchi e possono farlo attraverso meccanismi diretti o indiretti, cioè attraverso fenomeni di tolleranza o disturbi specifici da sospensione anche parziale.

I farmaci stimolanti classici sono quelli a struttura feniletilaminica, cioè le varie anfetamine, che specialmente nel passato hanno trovato ampie modalità d'impiego ed il cui uso è attualmente molto ridotto. Altri derivati anfetaminici trovano la loro utilizzazione clinica come anoressizzanti, nella terapia dell'obesità.

Questi farmaci aumentano lo stato di vigilanza, la latenza del sonno ed il numero di risvegli notturni, e provocano un risveglio precoce al mattino determinando quindi l'insonnia. Altre preparazioni farmaceutiche che possono provocare un'insonnia sono rappresentate dal gruppo dei simpaticomimetici, dai β -bloccanti, dalla levodopa, dai corticosteroidi e dagli antiasmatici.

Non bisogna trascurare che anche sostanze quali la caffeina in forti dosi, o anche le metilxantine contenute nel thè, nel cacao, nel cioccolato e nella cola, seppure spesso sottovalutate, possono essere all'origine di un'insonnia, se consumate in grande quantità. La classe di farmaci che ci interessa di più ricordare in questa sede come possibile causa di insonnia è proprio quella che include i farmaci per l'insonnia, cioè gli ipnosedativi. Nei pazienti che usano cronicamente ipnotici il sonno può essere interrotto da risvegli frequenti che durano più di 5 minuti, specialmente nella seconda metà della notte, e da un precoce risveglio mattutino [7]. Si assiste anche ad una diminuzione degli stadi 3 e 4 e ad una diminuzione del sonno REM, mentre la demarcazione tra le varie fasi del sonno diventa più sfumata [9]. Poiché alcuni ipnotici sopprimono la fase REM, si può avere un rimbalzo di REM con intensa attività onirica e sogni angosciosi, soprattutto al mattino, quando l'effetto ipnotico si esaurisce.

In seguito a sospensione rapida degli psicofarmaci il sonno REM va aumentando gradatamente, possono comparire mioclonie notturne ed il paziente riferisce un certo nervosismo durante il giorno. I problemi inerenti alla terapia ipnotica saranno trattati in un altro capitolo, mentre in questa sede ci limitiamo a sottolineare la possibilità dell'esistenza di un'insonnia da ipnotici, la quale può aggravare un preesistente problema di sonno.

Per quanto riguarda l'alcool, è noto che la sua assunzione, se protratta nel tempo, si associa ad una compromissione dell'organizzazione degli stadi del sonno: si assiste ad un accorciamento dei periodi di sonno REM, i quali si susseguono ravvicinati in alternanza a risvegli frequenti durante i quali il paziente fa sogni agitati (tra questi, tipici sono quelli a contenuto professionale).

Naturalmente il sonno può anche essere disturbato dalla patologia gastrica che spesso accompagna l'assunzione cronica di alcool. Comunque, in alcuni casi l'alcoolismo non costituisce un fenomeno manifesto, ma può trattarsi di un'abitudine minore ben mascherata: in questi casi, se si pone il sospetto, è bene ricorrere ad esami di laboratorio che potranno documentare un eventuale aumento della gamma GT o una macrocitosi, segni abbastanza indicativi [4].

Nel delirium tremens l'insonnia è pressoché totale, e si manifesta quindi una grave forma che si definisce *agripnia*. La sospensione acuta dell'assunzione di alcool porta ad un allungamento della latenza del sonno, alla diminuzione del sonno NREM e ad un enorme *rebound* di sonno REM, che era stato soppresso a lungo, con una diminuzione della sua latenza, soprattutto verso il terzo giorno. *Il rebound* di sonno REM nel paziente affetto *da delirium tremens*, conseguenza di una lunga privazione di sonno REM a lungo termine, è importante nell'evoluzione finale verso lo stato allucinatorio. È stato infatti dimostrato che in questi pazienti la percentuale di sonno REM si eleva dai normali valori del 25% fino a raggiungere il 100%, nel momento in cui essi cominciano ad avere allucinazioni [10].

Nell'alcoolista in stato di astinenza, un *pattern* normale di sonno si ripristina in 15 giorni, ma un sonno abnorme può anche persistere per molte settimane e comunque il sonno può rimanere perturbato anche dopo uno o due anni di astinenza con frammentazione e diminuzione degli stadi 3 e 4 [21].

e) Malattie internistiche e neurologiche

L'insonnia può entrare a far parte del quadro clinico di alcune patologie internistiche o di tipo neurologico, traendo la sua origine da fattori che dipendono direttamente dallo stato di malattia, come il dolore, che notoriamente induce un innalzamento dello stato di vigilanza, o dalla reazione disforica che ne deriva. Esaminiamo brevemente le patologie che più frequentemente possono presentare tra le loro manifestazioni l'insonnia:

- angina pectoris: risvegli frequenti, attacchi nelle ore centrali e finali del sonno, soprattutto in fase REM;
- ernia iatale: risvegli frequenti. Picchi di acidità gastrica nei periodi REM;
- ulcera duodenale: classici risvegli di mezzanotte. Iperacidità gastrica nel sonno REM;
- osteoartrosi: risvegli durante le ultime ore di sonno;

- artrite reumatoide: difficoltà di addormentamento; frequenti risvegli;
- asma bronchiale: risvegli frequenti;
- ipertensione arteriosa: risvegli frequenti;
- emicrania classica: risveglio precoce al mattino;
- aritmie cardiache: riduzione del tempo totale di sonno e frequenti risvegli;
- cardiopatici: aumento del periodo di veglia, aumento della latenza dell'addormentamento, elevato numero di risvegli;
- infezioni delle vie urinarie: frequenti risvegli;
- ipertiroidismo: ritardo dell'addormentamento, non alterazione della durata e della distribuzione delle fasi;
- insufficienza renale cronica con uremia: modesto ritardo dell'addormentamento, frequenti risvegli nell'ultima parte della notte, ipersonnia da uremia;
- encefalopatia porto-cavale: diminuzione del sonno notturno, aumento della latenza dell'addormentamento, frequenti cambiamenti di fase;
- acidosi diabetica moderata: risvegli frequenti;
- infezioni broncopolmonari con tosse: risvegli frequenti;

Non ci soffermiamo sui meccanismi attraverso i quali tutte queste patologie conducono all'insonnia; vogliamo invece far presente l'importanza della ricerca anche di una malattia somatica nel risalire all'eziologia dell'insonnia.

Tra le malattie neurologiche che più spesso si associano ad insonnia ricordiamo:

- demenze atrofiche primitive (morbo di Alzheimer e morbo di Pick);
- demenze secondarie (demenza multinfartuale);
- morbo di Parkinson;
- coree;
- encefaliti (forme ipercinetiche);

- encefalopatie tossiche;
- tumori cerebrali.

C) INSONNIE INTERMEDIE

a) Insonnia associata ad apnea morfeica

Questo è un disturbo che può essere incluso nel capitolo delle insonnie, poiché si associa ad un'alterazione del sonno notturno; ma anche in quello delle ipersonnie, dal momento che una delle manifestazioni principali è proprio l'eccessiva sonnolenza diurna che può sfiorare i livelli di ipersonnia; o ancora delle parasonnie, cioè di quei disturbi correlati al sonno, legati solo secondariamente ad anomalie specifiche dell'oscillatore pontino.

Abbiamo già considerato i rapporti tra i differenti stadi del sonno e la respirazione, fornendo una spiegazione fisiopatologica di quest'affezione; in questa sede ci proponiamo di descriverne il quadro clinico.

L'apnea indotta dal sonno consiste in una temporanea sospensione dell'attività respiratoria durante il sonno: di solito vengono registrati più episodi apnoici della durata compresa tra i 10 e i 20 secondi nell'arco di un'ora. Il paziente medio affetto da apnea morfeica può arrivare ad avere 20-30 episodi apnoici per ora.

Tipicamente l'episodio apnoico ha inizio con un russamento crescente in un periodo compreso tra i 20 e i 60 secondi che culmina in un boccheggiamento rumoroso; si verificano inoltre brevi periodi di risveglio che sono seguiti da un periodo variabile di apnea. Spesso il paziente durante la notte parla (sonniloquio) e si sveglia al mattino poco riposato, sonnolento, con una cefalea generalizzata. Le lamentele rivolte al medico possono riguardare l'insonnia, ma più spesso l'eccessiva sonnolenza diurna o il russamento segnalato da un eventuale compagno di letto.

Le statistiche dimostrano che gli uomini sono colpiti circa 20 volte più delle donne, con una preferenza per i maschi obesi, di età compresa tra i 40 e i 60 anni e con una storia personale o familiare di tendenza al russamento [10].

È stato anche visto che i 2/3 dei pazienti sono obesi e che un rapido aumento ponderale può far precipitare la sintomatologia.

Quest'affezione è stata descritta soltanto negli ultimi 15 anni, e attualmente è spesso trascurata sia come responsabile di un disturbo del sonno che come foriera di complicazioni anche gravi. Infatti, numerosi studi hanno documentato strette correlazioni con altri problemi clinici tra cui:

- episodi ipotensivi che soprattutto negli anziani, possono portare a fatti ischemici [7];
- accidenti cerebrovascolari il cui rischio per i russatori sarebbe di 12 volte superiore ai controlli [4];

- crisi anginose ed aritmie cardiache determinate dall'ipossia: è stato osservato un incremento medio di 5 battiti per minuto nel russatore, che perdura anche durante la veglia;
- impegno del cuore destro che può portare allo scompenso cardiaco insieme alla policitemia;
- tendenza all'aumento della pressione arteriosa: durante le crisi apnoiche sono state registrate puntate ipertensive di 260 mmhg [7].

Sulla base del meccanismo fisiopatologico che sostiene quest'affezione, sono state individuate tre varianti di apnea da sonno: centrale, periferica (occlusiva) e mista. Sul piano clinico l'apnea di tipo centrale è riconoscibile per l'assenza di flusso aereo e di movimenti respiratori della gabbia toracica. Nella variante periferica manca il flusso aereo, si evidenzia uno sforzo respiratorio da parte della muscolatura toracica e del diaframma; inoltre il quadro ostruttivo può essere aggravato dalla presenza di anomalie costituzionali quali poliposi nasali, deviazioni del setto, aumento dei tessuti molli per obesità o riniti. Le varianti miste sono le più frequenti nella pratica clinica, anche per il fatto che un'apnea che sia inizialmente centrale può in seguito complicarsi con un disturbo su base ostruttiva: clinicamente si riscontreranno un'alternanza di arresti dei movimenti respiratori e fenomeni ostruttivi delle vie aeree superiori. Il paziente apnoico è raramente consapevole dei propri risvegli notturni e della cattiva qualità del proprio sonno, per cui egli si recherà dal medico accusando cefalea ed eccessiva sonnolenza diurna: in questi casi andrebbe sospettata l'esistenza di una simile affezione, soprattutto se si tratta di un paziente di sesso maschile e di mezza età, con eccedenza ponderale e con una storia di russamento. Spesso non è facile diagnosticare un'apnea da sonno sulla base dei soli dati anamnestici e clinici; pertanto quest'affezione rappresenta una delle indicazioni per uno studio polisonnografico.

Il trattamento, naturalmente, dipende dalla gravità dei sintomi: i pazienti colpiti da forme gravi possono arrivare ad aver bisogno di una tracheostomia.

Nelle forme più lievi, l'impostazione terapeutica prevede l'eliminazione dell'eccedenza ponderale e delle condizioni cliniche concausali (acromegalia, ipotiroidismo, malattie del SNC) [10].

Comunque va detto che nessuna terapia, fino a questo momento, ha dato risultati brillanti: qualche effetto è stato ottenuto con il medrossiprogesterone (che agisce come stimolante respiratorio) [24], con la protriptilina [5] [6] e l'aminofillina, le quali agiscono come anticolinergici sopprimendo il sonno REM che rappresenta il periodo più a rischio per gli episodi apnoici. Anche la teofillina e l'acetazolamide si sono dimostrati di una qualche utilità.

La terapia chirurgica viene effettuata con lo scopo di rendere più larghe le vie aeree superiori: si ottengono buoni risultati con l'uvulopalato-faringoplastica di Fujita [12], l'adenotonsillectomia e la resezione dell'osso ioide. Anche la ventilazione a pressione positiva (CPAP), continua od intermittente, durante la notte viene utilizzata, soprattutto con lo scopo di mantenere la pervietà delle vie aeree superiori, mentre nelle forme di apnea centrale sono anche impiegati stimolatori elettrici per il

muscolo diaframmatico. In alcuni casi la gravità dei sintomi può richiedere una tracheostomia con cannula a permanenza da aprire durante la notte per ripristinare il flusso aereo [4].

È importantissimo evitare l'utilizzo di farmaci ad azione sedativoipnotica, come non si sarebbe indotti a fare data l'insonnia lamentata dal paziente, poiché potrebbero aggravare il quadro clinico esercitando un'ulteriore depressione del centro respiratorio e un'accentuazione dell'ipotonia muscolare che contribuisce all'occlusione. In questi pazienti il risveglio rappresenta un meccanismo salvavita prodotto dalla reattività del sistema reticolare all'ipossia, meccanismo che non va assolutamente intaccato con una terapia. Misure aggiuntive nella terapia dell'apnea da sonno sono rappresentate dall'astinenza dall'assunzione di alcool, che agisce da depressore sul SNC, e dall'eliminazione, ove presente, dell'abitudine al fumo, dal momento che questa si accompagna sempre ad un peggioramento di qualunque affezione dell'apparato respiratorio.

b) Sindrome da ipoventilazione alveolare

Sindrome di Pickwick: è stata una delle prime forme di apnea da sonno ad essere descritta. Si presenta tipicamente nei pazienti obesi in associazione a sonnolenza, policitemia e bulimia, a parte l'obesità, le sue manifestazioni sono simili all'ipoventilazione idiopatica. Si distingue dall'apnea da sonno classica perché la concentrazione intrarteriosa di ossigeno durante la veglia è diminuita, mentre si riscontra un aumento della pressione parziale della CO₂ [7]. Un sintomo di frequente riscontro è l'edema perimalleolare, associato ad epatomegalia e turgore delle vene del collo. Un aspetto particolare di questa sindrome è rappresentato dal drammatico miglioramento della sintomatologia con il calo ponderale. Recenti lavori dimostrano l'efficacia del progesterone nella terapia di quest'affezione [24].

Ipoventilazione idiopatica: altrimenti detta *Maledizione di Ondina*, dalla maga il cui amante umano perse la capacità di respirare automaticamente, dovendosi costringere a farlo con la volontà per poter sopravvivere. L'incidenza di questa sindrome è maggiore tra i 20 e i 60 anni e clinicamente essa si presenta con astenia, cefalea, sonnolenza e difficoltà respiratoria sotto sforzo. Un reperto comune è la cianosi, soprattutto quando il paziente è addormentato, causata dall'ipossia e dalla policitemia.

L'etiologia è oscura e non sono state riscontrate alterazioni specifiche a carico del SNC [21].

c) Insonnia associata a movimenti periodici nel sonno

Questi disturbi fanno in realtà parte delle parasonnie, si tratta cioè di fenomeni a prevalente manifestazione ipnica, soltanto secondariamente collegati ad anomalie dell'oscillatore pontino. Preferiamo includerle nel gruppo delle insonnie poiché ne rappresentano una frequentissima causa.

Siamo a conoscenza del fatto che esistono precise modificazioni dell'attività motoria in rapporto alle varie fasi del sonno e che la maggior parte dei movimenti durante il sonno si verifica nella transizione dal sonno REM al NREM e viceversa,

ma non negli stadi più profondi del sonno NREM (stadi 3 e 4) o nel REM consolidato.

Un soggetto durante la notte cambia posizione dalle 6 alle 10 volte (2 volte per ciclo) ed il numero dei cambiamenti di posizione sembra correlarsi con la valutazione della qualità e della stabilità di sonno [10].

I movimenti periodici del sonno (MPS) sono movimenti ripetitivi a carico degli arti inferiori ad esclusiva manifestazione notturna, non accompagnati da attività EEG patologica [17]. I MPS si manifestano sostanzialmente a carico dei muscoli tibiali anteriori, spesso bilateralmente, e consistono in dorsiflessioni stereotipate e ripetitivi del piede e dell'alluce ad occorrenza periodica ogni 20-40 minuti, e talora in flessioni a livello del ginocchio e dell'anca. Il disturbo ha la sua maggiore incidenza nella popolazione anziana e tende ad aumentare con l'età. I movimenti possono non essere avvertiti dal soggetto ma avere effetti spiacevoli su un eventuale compagno di letto per il fatto che il paziente tende a scalfiare. Molto spesso il disturbo provoca numerosi risvegli nel corso della notte e di conseguenza una notevole frammentazione del sonno, rendendosi responsabile dell'insorgenza di una grave forma di insonnia. Ci sembra quindi più corretto parlare di un'insonnia da MPS, dal momento che il disturbo piuttosto che essere primario, come le parasonnie, si concretizza in un'alterazione cronica del ritmo sonno/veglia. L'etiopatogenesi attualmente non è nota, non è conosciuto il meccanismo elettrofisiologico responsabile del MPS e non è stata riscontrata alcuna attività EEG patologica [17].

Tuttavia le registrazioni elettrofisiologiche hanno dimostrato che i MPS sono osservabili in una grande varietà di disturbi del sonno della persona di mezza età, quali la narcolessia, l'apnea da sonno e l'insonnia da farmaci [10].

Tra le varie ipotesi patogenetiche considerate figurano, un deficit dei neurotrasmettitori a carattere inibitorio, un'iperreattività degli α -motoneuroni e un complesso disturbo del ritmo sonno/veglia [17].

La diagnosi differenziale va posta nei confronti dell'epilessia e delle patologie midollari. Il trattamento include l'uso di preparati benzodiazepinici come il clonazepam, il quale ha ottenuto risultati favorevoli in virtù delle sue proprietà miorilassanti, sedative ed anticonvulsivanti [10]. Nelle forme più resistenti è stato suggerito l'uso di agonisti dopaminergici [17].

d) Insonnia associata a sindrome delle gambe senza riposo (Restless Legs Syndrome, RLS).

La RLS è un'altra frequente causa di insonnia. Essa è caratterizzata da sensazioni parestesiche fastidiosissime, di solito a carattere frequente, agli arti inferiori con irresistibile spinta al movimento [17]. Sono localizzate nella profondità del polpaccio, costringono il paziente a stropicciare gli arti tra loro e sono alleviate soltanto dal movimento. Il disturbo si manifesta nel periodo dell'addormentamento o nelle ore immediatamente precedenti, magari quando il paziente è immobile davanti al televisore. Insieme alle parestesie possono essere avvertiti freddo, dolore o astenia agli arti.

Spesso la RLS porta ad un'insonnia gravissima, poiché il paziente è costretto a camminare per gran parte della notte, a volte fino al mattino, avanti e indietro per la stanza allo scopo di alleviare il fastidio. Nei casi meno gravi, comunque, il sonno è disturbato e di rado il soggetto riesce a raggiungere le fasi del sonno più profonde. Accanto ai fenomeni disestesici in questo tipo di pazienti vengono descritte spesso mioclonie ritmiche ogni 13-30 secondi [7].

L'etiologia di questa sindrome non è nota, ma sembrerebbe trattarsi di un disturbo su base familiare spesso associato a mioclono: secondo alcuni AA. infatti i MPS sono presenti in tutti i casi di RLS studiati poligraficamente [24].

In ogni caso il disturbo è puramente soggettivo, non essendo obiettivabile sul piano motorio per mezzo di uno studio poligrafico. È importante notare come spesso esso si accompagna a malattie organiche come l'anemia sideropenica, alcune avitaminosi, le malattie broncopolmonari croniche, le mieloradicopatie, l'amiloidosi primaria, la neuropatia diabetica, la poliomielite acuta, l'uremia o a stati fisiologici come la gravidanza [7].

Non esiste una terapia specifica per la RLS, ma buoni risultati sono stati ottenuti con l'uso di benzodiazepine (diazepam; clonazepam), di miorilassanti (baclofen), di idrossitriptofano, folati e vitamina E [17].

Alcuni autori sostengono che i pazienti rispondono al farmaco per lunghi periodi, ma che in molti casi si può determinare una tolleranza con diminuzione degli effetti. In queste circostanze sarebbe opportuno adattare schemi di terapia settimanale o bisettimanale [11].

D) PSEUDOINSONNIE

Si parla di pseudoinsonnia nei casi in cui, anche se il paziente lamenta un sonno poco ristoratore ed insufficiente, in realtà con un'accurata anamnesi che indagli sulle abitudini e sulle caratteristiche del suo sonno Possiamo scoprire che non ci sono differenze apprezzabili rispetto alla norma, all'infuori della presenza di una forte componente soggettiva. Anche i dati ottenuti dallo studio poligrafico smentiscono le lamentele di questi soggetti, ed in questi casi può risultare molto utile il racconto da parte dei familiari, i quali magari sono stati disturbati dal russamento del paziente quando questi riferisce di non essere riuscito a dormire.

a) *Pseudoinsonnie costituzionali*

Tra le varie forme di pseudoinsonnie figurano le pseudoinsonnie costituzionali, che poi nella realtà corrispondono ad una situazione di ridotta esigenza; vale a dire che esiste una categoria di individui, cosiddetti *brevi dormitori*, i quali necessitano di poche ore di sonno per notte e non accusano eccessiva sonnolenza durante il giorno [8]. Non è difficile identificare questo tipo di situazione, poiché in questi casi il paziente, nella sua anamnesi, riferirà di avere sempre, praticamente fin dai primi anni di età, dormito poco, al contrario di altre situazioni, che invece sono da

studiare più attentamente, in cui l'insonnia insorge come fatto relativamente nuovo nella storia del paziente.

b) Riduzione di sonno dovuta all'età

Abbiamo già affrontato l'argomento che riguarda le modificazioni neurofisiologiche del sonno con l'avanzare dell'età, quindi basterà ricordare che effettivamente nell'anziano il tempo totale di sonno è diminuito, assestandosi sulle 6-7 ore per notte; i risvegli sono molto più frequenti ed il sonno assume un andamento polifasico con sonnellini durante la giornata. Per queste ragioni è facile che un soggetto anziano si lamenti del poco sonno, soprattutto in conseguenza dei ripetuti risvegli durante la notte. In ogni caso non va trascurata l'abitudine, sempre più frequente con l'avanzare dell'età, ai sonnellini durante la giornata, i quali vanno compresi nel calcolo globale delle ore di sonno.

In conclusione, nell'anziano si può parlare soprattutto di un sonno più leggero con una maggiore fragilità dei *pattern* ed un'accentuazione delle caratteristiche individuali, tutti fattori che possono portare ad una riduzione delle ore di sonno, ma non di una insonnia che insorgerebbe inevitabilmente con l'età.

Nei casi in cui questo accade è opportuno tener presente che, specialmente in un soggetto di età avanzata, un disturbo del sonno potrebbe riflettere una patologia di tipo internistico o essere uno dei primi sintomi di un decadimento di tipo demenziale.

c) Alterazioni transitorie del ritmo sonno/veglia

Altre forme di pseudoinsonnia possono essere legate ad un'alterazione transitoria dei ritmi sonno/veglia, in relazione a fattori di natura ambientale.

c1) Pseudoinsonnia da mancanza di Zeitgeber

È noto che il sonno e la conseguente sensazione di riposo sono migliori quando i ritmi giornalieri sonno/veglia sono strettamente correlati in accompagnamento di fase con i ritmi circadiani corporei ed il ciclo ambientale giorno/notte [24].

Si può verificare che in alcuni individui, per diverse ragioni, si crei uno sfasamento all'interno di questi ritmi e che il sonno diventi in questo modo variabile ed irregolare. Sappiamo che le abitudini di vita di un soggetto giocano in questo senso un ruolo estremamente importante, rappresentando i segnatempo (*zeitgeber*) che scandiscono con determinati ritmi la giornata regolandone in qualche modo lo svolgimento.

Può capitare ad alcune persone di vivere una vita non sufficientemente organizzata come è il caso degli studenti, degli anziani e dei disoccupati, e in questi casi c'è la possibilità di andare incontro ad irregolarità del sonno.

Tutte queste situazioni, tuttavia, non presentano un quadro caratteristico di insonnia: esse sono, piuttosto, caratterizzate da un ritardo della fase ipnica, accompagnato dalla tendenza a dormire più a lungo al mattino; per il resto la qualità e le ore totali di sonno sono conservate.

c2) Pseudoinsonnia nei turnisti di notte

Nei lavoratori costretti ai turni di notte si assiste ad uno sfasamento parziale o completo dei ritmi nictemerali, soprattutto se sono frequenti i cambiamenti dei turni di lavoro dal giorno alla notte. Durante le ore di veglia questi soggetti accusano irritabilità, affaticabilità ed un calo delle prestazioni anche sul piano psichico. I disturbi del sonno consistono in frammentarietà, dovuta ai risvegli intercorrenti, e brevità; nel complesso, non si ha sonno ristoratore. In genere, durante il fine settimana si assiste ad un tentativo di recupero per mezzo di lunghi sonni supplementari. La maggiore capacità di adattamento di alcuni individui sembra dipendere dal più rapido allineamento dei parametri biologici a questi ritmi, soprattutto della temperatura corporea [7].

c3) jet lag syndrome (JLS)

La JLS è inclusa nei disturbi transitori del ritmo sonno/veglia e si definisce come una dissonnia transitoria che si verifica in seguito ad un lungo viaggio aereo, di solito transcontinentale, che comporta un cambiamento di fuso orario. Il disturbo del sonno che ne consegue dipende sia dalla privazione di sonno e sia dallo spostamento del ciclo sonno/veglia.

Questa sindrome presenta una caratteristica singolare: se lo spostamento avviene verso ovest si produce una minore perdita di sonno, poiché essendo il ciclo circadiano di 25 ore, rende più facile prolungare il giorno e ritardare l'ora in cui andare a dormire. Quindi il giorno successivo allo spostamento potrà esserci insonnia, ma rapidamente avverrà una regolarizzazione del ciclo. Quando lo spostamento avviene verso est, soprattutto se dopo un volo notturno, anche se il giorno seguente si dormirà bene, potrà verificarsi insonnia in quelli successivi.

La sintomatologia della JLS comprende la mancanza di stabilità del sonno, con ripetuti risvegli, sonnolenza in ore inopportune della giornata, accompagnata da sintomi meno specifici, quali disturbi gastrici, diarrea o stipsi, irritabilità, astenia e calo delle prestazioni psicofisiche. L'adattamento al nuovo fuso orario può richiedere un tempo variabile da qualche giorno a due settimane.

Con ogni probabilità questo disturbo dipende da uno spostamento dei normali ritmi circadiani, per cui l'organismo viene a trovarsi del tutto sfasato rispetto all'ambiente circostante. Sulla base di questa ipotesi alcuni autori hanno sperimentato l'eventuale potenziale terapeutico dell'uso di melatonina, un ormone che influenza l'organizzazione circadiana, sui sintomi della JLS [20].

Si sono quindi somministrati 5 mg di melatonina (o di placebo) 3 giorni prima del volo, durante il volo e nei tre giorni successivi. Basandosi sulla valutazione della stanchezza, del tono dell'umore, dell'astenia e dei disturbi del sonno, si è verificato che i soggetti che avevano assunto melatonina presentavano, rispetto a quelli con placebo, meno sintomi da JLS: essi infatti erano riusciti a mantenere un *pattern* normale di sonno, non accusavano eccessiva stanchezza durante il giorno e mantenevano un buon livello di attività psicofisica. In ogni caso restava il fatto che per tutti i soggetti la sintomatologia era più grave in seguito a viaggi verso est che non verso ovest.

In conclusione, si è potuto affermare che l'assunzione di melatonina era in grado di alleviare i sintomi della JLS.

c4) Altre alterazioni transitorie del ritmo sonno/veglia

Un tipo di insonnia molto particolare, studiata recentemente, che potrebbe rappresentare più che altro un'alterazione del ritmo sonno/veglia, è stata riscontrata negli abitanti della Norvegia del Nord [15].

Durante il cosiddetto *dark period* (quel periodo che va dal 20 novembre al 20 gennaio, caratterizzato dalla totale mancanza di luce a parte una debole luminosità verso le 12.00) questi soggetti infatti riferiscono di soffrire di insonnia. Questo disturbo presenta alcune caratteristiche peculiari: non presenta differenze di incidenza tra i due sessi e le varie età; dura fino al ritorno del sole; è soprattutto di tipo iniziale, variabile da una difficoltà di addormentamento ad una totale incapacità di dormire per l'intera notte. L'impressione clinica è che si tratti di un disordine monosintomatico, raramente accompagnato da disturbi psichici; non è associato a particolari abitudini alimentari o di vita; si riscontrano alti livelli plasmatici di GH, specie la sera, mentre il cortisolo è invariato; potrebbero essere implicati fattori genetici.

Le cause di questa forma di insonnia rimangono sconosciute, ma alla luce di quello che conosciamo sui ritmi biologici sarebbe lecito ipotizzare uno spostamento di fase del ritmo sonno/veglia, causato dalla mancanza dell'effetto della luce del giorno che potrebbe condurre alla soppressione della secrezione di melatonina.

Esperimenti effettuati esponendo questi soggetti a luce intensa (2500 lux) per 30 minuti al mattino, nel tentativo di far regredire l'insonnia, non hanno sostenuto del tutto l'ipotesi dello spostamento di fase. Inoltre sembra che la cronoterapia non si adatti al trattamento di un disturbo a breve termine come questo, essendo sicuramente più efficace una terapia con benzodiazepine, associata allo sforzo da parte del soggetto di mantenere ritmi diurni per tutta la durata del periodo.

d) Alterazioni persistenti del ritmo sonno/veglia

Esiste una categoria di affezioni permanenti del ritmo sonno/veglia, peraltro poco studiate, in cui gli individui si lamentano di non riuscire ad addormentarsi se non alle prime ore del mattino o di non riuscire a svegliarsi all'ora stabilita, ma che non possono essere considerate come delle vere e proprie insonnie.

Si tratta più che altro di soggetti che hanno subito uno spostamento del proprio ritmo sonno/veglia, che non è più in accordo con il ritmo luce/buio, in genere per esigenze relative alla vita sociale, spostamento che poi si consolida in modo da diventare permanente. Per queste persone è estremamente difficile seguire i ritmi ai quali è adeguata la maggioranza delle persone, dal momento che non è soltanto il loro sonno a non essere in accordo di fase con l'alternanza luce/buio, ma anche i parametri fisiologici, quali la temperatura corporea, la dismissione di determinati ormoni, l'attività metabolica e il livello delle prestazioni psichiche.

L'etiologia di questi disturbi non è nota; in alcuni individui l'alterazione spesso è determinata da esigenze legate alla vita sociale, in altri casi non è possibile identificare una causa. Comunque, in tutti questi disturbi il sonno ha una durata e una struttura normali, ma non una normale collocazione durante le 24 ore del giorno.

d. 1) Sindrome da sonno posticipato

Tipicamente questi soggetti si addormentano ad un'ora compresa tra le 2 e le 6 del mattino, non riuscendo poi a svegliarsi all'ora stabilita: se le contingenze sociali lo permettessero il loro sonno si prolungherebbe per 7-8 ore. Poiché di solito questo non accade, essi sono costretti, a causa degli impegni lavorativi, ad alzarsi ugualmente al mattino, dormendo effettivamente un numero di ore ridotto.

Di solito le loro prestazioni sono scarse al mattino, mentre migliorano nelle prime ore del pomeriggio, probabilmente in seguito ad un aumento della temperatura corporea, anch'essa sfasata rispetto ai ritmi luce/buio. Di solito questa sindrome si ritrova negli studenti dopo anni di abitudine allo studio nelle ore notturne, ma a volte può avere un'origine non identificabile, con una componente anche di tipo familiare. In questi casi, mentre la terapia con ipnoinduttori può peggiorare il quadro, la cronoterapia ha dato risultati eccellenti. Con questa tecnica infatti si posticipa, nell'arco di diversi giorni, l'ora in cui il soggetto deve coricarsi, fino a che, all'incirca dopo 10 giorni, si ottiene un risultato compatibile con la normale alternanza luce/buio. Di solito, il nuovo ritmo acquisito viene mantenuto nel tempo.

d. 2) Sindrome da periodo di sonno anticipato

In questa sindrome la durata e la struttura del sonno sono normali, soltanto le ore dell'addormentamento e del risveglio sono spostate: queste persone vanno a letto molto presto e si alzano molto presto, svegliandosi alle prime ore dell'alba.

Nella maggior parte dei casi si tratta di soggetti di mezza età o anziani in cui le prestazioni sono massime al mattino, probabilmente in relazione ad un rapido raggiungimento del massimo della temperatura corporea. Un eventuale ritardo dell'addormentamento che si protragga nel tempo provoca in questi soggetti un debito di sonno che necessita di una compensazione durante la giornata. Di solito queste persone non si rivolgono al medico, dal momento che il disturbo è relativamente poco fastidioso. In ogni caso sarebbe difficile poter effettuare una cronoterapia poiché, mentre è abbastanza semplice ottenere un ritardo dell'ora di addormentamento, è praticamente scomodo e quasi impossibile cercare di anticiparla.

d.3) Sindrome da ritmo sonno/veglia non di 24 ore

Detta anche sindrome ipernictemerale [21], è caratterizzata dall'inabilità ad entrare in fase con i sincronizzatori ambientali delle 24 ore: la lunghezza della durata biologica di questi individui è compresa tra le 25 e le 27 ore. Fattori predisponenti possono essere rappresentati dalla cecità (in effetti la lunghezza del periodo circadiano è simile a quella ottenuta per mezzo degli esperimenti condotti in *free run* nelle grotte) o da disturbi di personalità.

Bibliografia

- [1] AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION DIAGNOSTIC CLASSIFICATION STEERING COMMITTEE, *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*, Rochester, Minn. American Sleep Disorders Association, 1990.
- [2] ANNSEAU A., VON FRENKELL F., «Sommeil et dépression: vers une standardisation de l'utilisation de la latence du sommeil paradoxal autant que marqueur biologique de dépression majeure», *Revue EEG Neurophysiol. Clin.* 17:411-24, 1987.
- [3] ASSOCIATION OF SLEEP DISORDERS CENTER, «Diagnostic classification of sleep and arousal disorders», *Sleep* 2:1-137, 1979.
- [4] BARUCCI M., *Il sonno e le insonnie*, UTET, 1991 Torino.
- [5] BROWNELL L.G., WEST P., et al. «Protriptyline in obstructive sleep apnea. A double blind trial», *New England J. Med.* 307, 1982; cit. in BARUCCI M., *Il sonno e le insonnie*, UTET, 1991, Torino.
- [6] CLARK R.W., SHMIDT H.S., et. al., «Sleep apnea: treatment with protiptyline», *Neurology* 29, 1979.
- [7] COCCAGNA G., LUGARESI E., «Clinica delle insonnie», *Doctor* (4): 15-23, 1985.
- [8] DE MAIO D., BERTELLI A., CECCARELLI G., *Il sonno e le insonnie*, Atti di un Convegno tenuto a Firenze il 15/5/82, ed. A. Delfino.
- [9] FULGRAFF G., PALM D., *Farmacologia e terapia clinica*, ENSI, 1986.
- [10] HOBSON J.A., «Neurobiologia e fisiopatologia del sonno e del sogno», *Discussions in Neuroscience*, vol. II, n. 4, 1987.
- [11] KRUEGER B.R., «Restless legs syndrome and periodic movements of sleep», *Mayo Clin. Proc.* 65 (7): 999-1006, 1990.
- [12] KUPFER D.S., «Biological and social rhythms in depression: recent findings», Relazione al congresso «Ricerca clinica in psichiatria», Pisa 27/7/90, cit. in BARUCCI M., *Il sonno e le insonnie*, UTET 199 1, Torino.
- [13] LAFFON T., LECENDREUX G., «Efficacité de l'uvulopalato pharyngoplastie et modification de la structure du sommeil dans le syndrome d'apnées du sommeil», *Neurophysiol. Clin.* 6, 1985.

- [14] LALLI N., *Manuale di Psichiatria e Psicoterapia*, Liguori, 1991 Napoli.
- [15] LINGJAERDE O., BRATILID T., HANSEN T., «Insomnia during the Dark Period in Northern Norway», *Acta Psych. Scand.* 71: 506-512, 1985.
- [16] MAMELAK M., «I disturbi del sonno: come e quando intervenire», *Psichiatria e Medicina*, anno IV n. 5, 1984.
- [17] MENNUNI P., *Il sonno normale e patologico*, Ed. Vita e Pensiero, 1991 Milano.
- [18] VUILLON M., et al, «Altération du sommeil dans le cours de démences pré-seniles et séniles», *Revue EEG Neurophysiol. Clin.* 3:203-83, 1990.
- [19] PASSOUANT P., «Dépression et sommeil», *L'Encéphale* 5:533-545, 1979.
- [20] PETRIE K., CONAGLEN J.V., THOMSON L., CHAMBERLAIN K., «Effect of melatonin on jet lag after long haul flights», *B.M.J.* 298 (6675): 705-707, 1989.
- [21] PRESSMANN M.R., «Wathewer happened to insomnia (and insomnia rescarch)?», *Am. J. Psycb.* 148 (4): 419-420, 1991.
- [22] REYNOIDS C.F. III, KUPFER D.J., BUYSSE D.J., COBLE P.A., YEAGER A., «Subtyping DSM III R Primary Insomnia: A literature review by the DSM IV work group on sleep disorders», *Am. J. Psych.* 148 (4): 432-438, 1991.
- [23] ROSEN J., REYNOLDS C.F. III, YEAGER A., HOUCK P.R., HRWITZ L.F., «Sleep disturbance in survivor of the Nazi Holocaust», *Am. J. Psych.* 148 (1): 62-65, 1991.
- [24] SCHWARTZ WJ., STAKES J.W., MARTIN J.B., *Ritmo sonno-veglia e disturbi del sonno*, in HARRISON, *Principi di medicina interna*, Mc Graw Hill, 1988.
- [25] SILVESTRI R., DE DOMENICO D., *Le parasonnie: inquadramento nosografico, epidemiologico e clinico*, Esam Futura, 1991 Roma.
- [26] SMERALDI E., BELLODI L., *I disturbi d'ansia: clinica e terapia*, Edi Ermes, 1991 Milano.
- [27] SPRINIVASAN V., «The pineal gland: its physiological and pharmacological role», *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 33(4):263-272, 1989.