

**CONSENSUS CONFERENCE**  
**DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PSICOPATOLOGIA**

**DISTURBI PSICHIATRICI E ALTERAZIONI  
DEL SONNO**

**PARIGI, 24-25 NOVEMBRE 2006**

**PARTECIPANTI ALLA CONSENSUS CONFERENCE**

Alfredo Carlo Altamura	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Milano</i>
Amato Amati	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Catanzaro "Magna Graecia"</i>
Massimo Biondi	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università "La Sapienza" di Roma</i>
Filippo Bogetto	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Torino</i>
Massimo Casacchia	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila</i>
Paolo Castrogiovanni	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Siena</i>
Luigi Ferini Strambi	<i>Direttore Centro di Medicina del Sonno, Università Vita-Salute, San Raffaele di Milano; Professore Associato di Psicologia Generale, Università Vita-Salute, San Raffaele di Milano</i>
Mario Maj	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Napoli SUN</i>
Giovanni Muscettola	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università "Federico II" di Napoli</i>
Gian Franco Placidi	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università di Pisa</i>
Luigi Ravizza	<i>Professore Emerito di Psichiatria, Università di Torino</i>
Alessandro Rossi	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università de L'Aquila</i>
Mario Giovanni Terzano	<i>Professore Ordinario di Neurologia, Università di Parma</i>

**COORDINATORE**

Paolo Pancheri	<i>Professore Ordinario di Psichiatria, Università "La Sapienza" di Roma</i>
----------------	------------------------------------------------------------------------------



Nella pratica psichiatrica i disturbi del sonno hanno un'incidenza molto elevata ma sono spesso mal obiettivati e sottovalutati dallo psichiatra.

Le alterazioni della durata, del ritmo e della qualità del sonno hanno un importante significato diagnostico e prognostico nei confronti del disturbo psichiatrico di base a cui in genere si accompagnano e sono fonte di elevata sofferenza soggettiva per il paziente. Possono essere il sintomo prodromico più importante di un disturbo psichiatrico e spesso sono un sintomo residuo dopo la risoluzione del disturbo di base. Talvolta possono rappresentare la manifestazione apparentemente monosintomatica di alcuni disturbi psichiatrici.

I disturbi psichiatrici hanno un effetto 'patoplastico' sugli aspetti formali e strutturali dei disturbi del sonno. Negli spettri dei disturbi d'ansia, depressivi, bipolari e schizofrenici essi si manifestano con modalità differenziate.

I disturbi del sonno correlati a disturbi psichiatrici sono stati oggetto di numerosi lavori che hanno descritto la loro incidenza e tipologia e le relative alterazioni polisomnografiche. Gli studi osservazionali pubblicati risentono tuttavia delle diverse modalità di selezione dei pazienti, dei differenti strumenti di valutazione, della presenza o meno di gruppi di controllo.

Il controllo e la gestione delle alterazioni del sonno in psichiatria sono di rilevante importanza per ridurre la sofferenza dei pazienti, migliorare la loro qualità di vita, influire sul decorso del disturbo psichiatrico e prevenire le ricadute.

Nella pratica clinica la molteplicità delle variabili interessate rende particolarmente complessa sia la valutazione che la gestione dei disturbi del sonno correlati a disturbi psichiatrici. Variabilità e gravità del quadro psicopatologico, condizioni di co-morbidità psichiatrica e somatica, trattamenti specifici pregressi o in atto per il disturbo di base richiedono al clinico una valutazione e un intervento sul sonno a vari livelli.

Le alterazioni del sonno di interesse psichiatrico possono essere inquadrare come entità nosografico-diagnostiche indipendenti (Disturbi Primari) o come sintomi di un disturbo medico o psichiatrico di base (Disturbi Secondari). Nella pratica clinica questa seconda evenienza va considerata come la più frequente.

In queste linee guida verranno considerati gli aspetti diagnostici e farmaco-terapeutici delle alterazioni del sonno che si osservano nelle quattro aree principali della patologia psichiatrica, dove esse sono di comune osservazione nella pratica clinica:

1. Disturbi depressivi
2. Disturbi d'ansia
3. Schizofrenia
4. Disturbo bipolare

### Classificazione dei disturbi del sonno per la clinica psichiatrica

Esistono diverse classificazioni dei disturbi del sonno.

Alcune sono state messe a punto dalle Società per i disturbi del sonno (*Association of Sleep Disorders Centers*, 1979; *American Sleep Disorders Association*, 1997), altre fanno parte dei due sistemi nosografici dei disturbi mentali attualmente più diffusi (ICD-10, DSM-IV-TR).

Non esistono differenze sostanziali tra i vari sistemi classificatori, soprattutto per quanto riguarda la distinzione tra disturbi del sonno primari e secondari. Tuttavia l'*International Classification of Sleep Disorders* (ICSD, 2005) è la più utilizzata nei Centri di Medicina del sonno, mentre la classificazione DSM-IV-TR è il sistema di riferimento più diffuso in psichiatria. Nell'ambito di una messa a punto dei disturbi del sonno in psichiatria faremo riferimento a quest'ultima in quanto integrata in un sistema classificatorio generale dei disturbi psichiatrici.

Il DSM-IV-TR inserisce i disturbi del sonno in una categoria indipendente in Asse I, sud-

**Tab. I.** Classificazione dei Disturbi del sonno secondo il DSM-IV-TR.

**Disturbi primari del sonno**

**DISSONNIE**

Insonnia Primaria [307.42]

Ipersonnia Primaria [307.44]

Narcolessia [347]

Disturbo del Sonno Correlato alla Respirazione [780.59]

Disturbo del Ritmo Circadiano del Sonno [307.45]

Dissonnia non Altrimenti Specificata [307.47]

**Parasonnie**

Disturbo da Incubi (*precedentemente* Disturbo d'Ansia Collegato ai Sogni) [307.47]

Disturbo da Terrore nel Sonno [307.46]

Disturbo da Sonnambulismo [307.46]

Parasonnia non Altrimenti Specificata [307.47]

**Disturbi del sonno correlati ad un altro disturbo mentale**

Insonnia Correlata ad un Altro Disturbo Mentale [307.42]

Ipersonnia Correlata ad un Altro Disturbo Mentale [307.44]

**Altri disturbi del sonno**

Disturbo del Sonno Dovuto a una Condizione Medica Generale [780.xx]

Disturbo del Sonno Indotto da Sostanze [780.xx]

dividendoli in Disturbi Primari (Dissonnie e Parasonnie), Disturbi Correlati ad Altro Disturbo Mentale, Disturbi dovuti ad una Condizione Medica Generale, Disturbi Indotti da Sostanze (Tab. I).

La classificazione DSM è stata oggetto di studi che ne hanno mostrato una adeguata *inter-rater reliability* e si presta alla creazione di un semplice algoritmo diagnostico per i fini clinici (Fig. 1).

Tra le categorie dei disturbi del sonno del DSM-IV-TR, quella dove avviene il maggior numero di attribuzioni diagnostiche è quella dei Disturbi del Sonno Correlati ad Altro Disturbo Mentale.

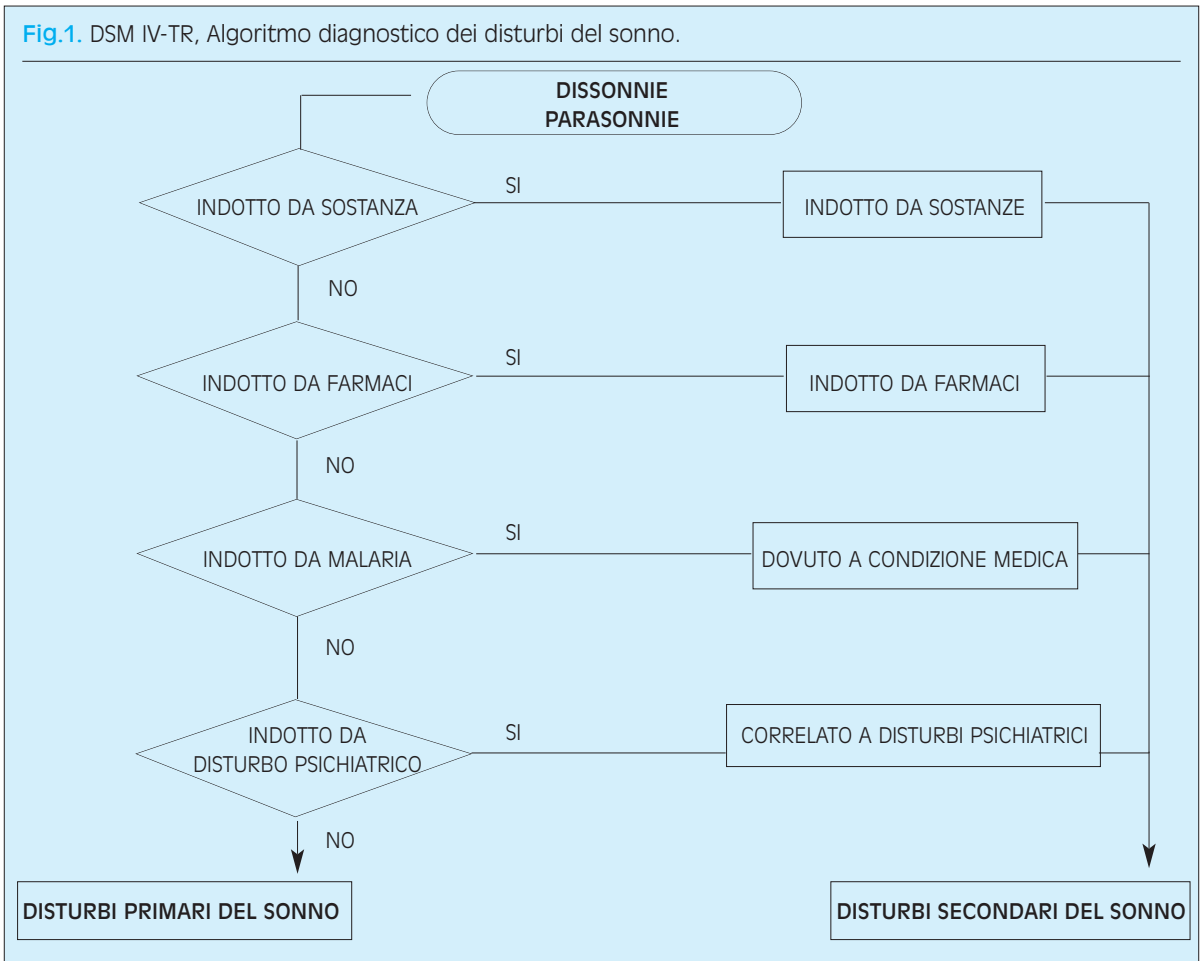
Il rilevamento di alterazioni del sonno in corso di disturbi psichiatrici è un'evenienza comune. Tuttavia, il loro inquadramento nella categoria diagnostica dei Disturbi del Sonno Correlati ad Altro Disturbo Psichiatrico del DSM-IV-TR richiede, tra gli altri, il criterio della durata (almeno un mese) e quello della significativa altera-

zione del funzionamento. In questi casi il disturbo del sonno viene diagnosticato come seconda diagnosi accanto a quella del disturbo psichiatrico 'primario'. Il DSM precisa comunque che questa diagnosi va effettuata solo quando l'alterazione del sonno è una lamentela predominante, ed è sufficientemente grave da giustificare una attenzione clinica indipendente (Criterio C, DSM-IV-TR).

Viene quindi stabilita una distinzione tra disturbi del sonno come sintomi nell'ambito di un disturbo psichiatrico 'primario' o come categorie sindromiche indipendenti, nelle quali essi sono dominanti e assumono il carattere di un disturbo di Asse I a sé stante, con dignità di autonomia nosografica, in eventuale co-morbidità con il disturbo psichiatrico di base.

Nella pratica psichiatrica è relativamente raro l'inquadramento dei disturbi del sonno come disturbo sindromico inquadrato in Asse I. In genere i disturbi del sonno sono in-

Fig.1. DSM IV-TR, Algoritmo diagnostico dei disturbi del sonno.



fatti considerati come un sintomo del disturbo di base anche quando sono di particolare gravità.

### Il rilevamento dei dati

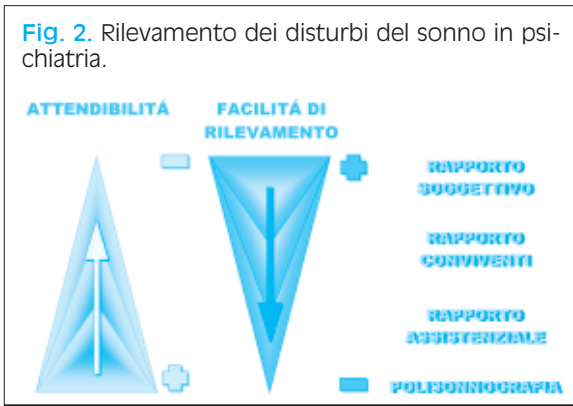
Il rilevamento dei dati nelle alterazioni del sonno in psichiatria è un aspetto spesso trascurato e comunque di difficile obiettivazione.

È un aspetto trascurato perché gli obiettivi primari, nella clinica, sono la diagnosi e la terapia del disturbo psichiatrico, mentre le alterazioni del sonno sono considerate come un sintomo il cui controllo può solo migliorare i vissuti soggettivi del paziente, in attesa che la terapia di base manifesti la sua piena efficacia.

Il problema principale è comunque rappresentato dalle modalità di raccolta dei dati e, soprattutto dalla loro attendibilità. Le fonti di informazione sul sonno dei pazienti sono essenzialmente quattro: 1) il paziente; 2) i conviventi; 3) il personale di assistenza; 4) la polisonnografia.

Queste fonti di informazione hanno un ordine progressivo di attendibilità nella semeiotica del sonno e possono essere influenzate dal quadro psicopatologico concomitante (Fig. 2).

*Il rapporto soggettivo*, espressione della sofferenza del paziente, è la fonte più diffusamente utilizzata nella pratica psichiatrica ma va considerata anche la meno attendibile (Tab. II). La semeiotica dei disturbi del



sonno ha indicato da tempo una serie di parametri di valutazione sia quantitativi che qualitativi alla base di scale di autovalutazione specifiche da parte del paziente o di interviste strutturate da parte del medico (Reite et al., 1995). Questi strumenti hanno una migliore attendibilità nel caso delle insonnie primarie, quando non vi è una rilevante patologia psichiatrica concomitante. L'attendibilità, tuttavia, soprattutto per quanto riguarda i parametri quantitativi (tempo di latenza, risvegli notturni, tempo totale di sonno), cala rapidamente in rapporto alla gravità del quadro clinico e soprattutto al tipo di patologia psichiatrica concomitante. Gli studi che hanno correlato i dati dei rapporti soggettivi con i dati polisonnografici ne hanno confermato la bassa attendibilità.

*Quanto riferito dai conviventi* può avere una maggiore attendibilità ma non fornisce in genere dati relativi ad una continuità di osservazione. Va rilevato che, nel caso delle patologie psichiatriche soprattutto di maggiore gravità (disturbi bipolari e schizofrenici), i familiari del paziente sono coinvolti e partecipi nel disturbo emozionale del paziente e tendono a sotto o a sopravvalutare i parametri quantitativi del suo sonno. Inoltre una fonte di distorsione del giudizio è data dalla misura in cui il sonno dei familiari è disturbato dall'insonnia del paziente e dai suoi comportamenti al di fuori dei periodi di sonno.

Spesso, quindi, il rapporto soggettivo del paziente può essere in contrasto con quello dei familiari. Quando, tuttavia, i due rapporti coincidono, i dati rilevati acquistano un maggiore carattere di attendibilità.

*Il rapporto del personale di assistenza*, quando è disponibile, può essere una buona fonte di informazione. In condizioni di ricovero, o comunque di assistenza infermieristica costante, la possibilità di un'osservazione continua sulle 24 ore permette in genere di avere dati semeiologici del sonno abbastanza attendibili. Sarebbe auspicabile che questa obiettivazione, fosse supportata dalla compilazione di una scala di valuta-

**Tab. II.** Semeiotica dei disturbi del sonno. I parametri.

Parametri soggettivi di valutazione	
Latenza del sonno	Tempo di addormentamento
Durata del sonno	Tempo totale
Risvegli	Precoci senza riaddormentamento
	Precoci con riaddormentamento
	Frequenza e durata dei risvegli
Sonno disturbato	Cattiva qualità del sonno
Sogni disturbanti	Angosciosi, con risveglio
Attacchi di panico notturni	
Cattivo risveglio al mattino	

zione dell'andamento del sonno da parte di personale infermieristico addestrato e sensibilizzato al problema.

Ovviamente questa possibilità di osservazione riguarda solo la ristretta minoranza dei casi psichiatrici dove vi sia un'assistenza domiciliare continua o vi sia stato un ricovero.

*Il rilevamento polisonnografico* è ovviamente il metodo più obiettivo per una valutazione qualitativa e quantitativa del sonno nei pazienti psichiatrici. Quando è applicabile fornisce utili informazioni ai fini sia di tipo diagnostico che terapeutico. Nella maggioranza dei casi non può essere applicato per vari motivi.

*Anzitutto* per la scarsa disponibilità di Centri di Medicina del Sonno in rapporto alla distribuzione territoriale dei servizi psichiatrici e alle loro potenziali richieste.

*In secondo luogo* per la difficoltà da parte dei pazienti con una patologia psichiatrica dominante ad accettare un'indagine strumentale relativamente complessa e protratta nel tempo, anche se non invasiva.

*In terzo luogo* per la convinzione degli psichiatri che un'indagine polisonnografica non possa fornire informazioni clinicamente più utili rispetto al rapporto soggettivo, al rapporto dei conviventi o a quello del personale di assistenza, nei casi dove l'alterazione del sonno non ha un carattere 'sindromico' ma solo sintomatico.

## Disturbi depressivi

I rapporti tra condizioni depressive e disturbi del sonno sono stati oggetto di un'ampia letteratura scientifica. Una recente revisione dei lavori sull'argomento riporta 205 pubblicazioni fino al 2005 (Tsuno et al., 2005). Quasi il 50% degli *studi polisonnografici* in psichiatria sono stati effettuati in pazienti depressi, favoriti dall'alta prevalenza dei disturbi depressivi nella popolazione generale, dalla disponibilità dei pazienti a sottoporsi a re-

gistrazioni notturne in centri specializzati e dalla presenza quasi costante di disturbi del sonno in questa popolazione clinica.

I dati polisonnografici (Tab. III) hanno messo in evidenza un quadro caratteristico, anche se non specifico, rappresentato da una aumentata latenza del sonno (SL), da una riduzione del tempo totale di sonno (TST), da una ridotta efficienza del sonno (SE), da una riduzione della latenza REM, con aumento della sua densità e della sua percentuale sul sonno totale (Benca et al., 1992; Tsuno et al., 2005).

Questo quadro polisonnografico non è tuttavia specifico, data anche l'eterogeneità delle popolazioni esplorate. Anche quando l'indagine viene ristretta all'episodio depressivo maggiore, raramente viene valutata sistematicamente la variabilità dovuta alla unipolarità/bipolarità dell'episodio, alla sua gravità attuale e soprattutto alla sua sottotipizzazione (cronicità, componente psicotica, caratteristiche melanconiche, caratteristiche atipiche).

Questa variabilità dei disturbi depressivi condiziona anche la *valutazione clinica*. I disturbi del sonno sono riportati tra i sintomi caratteristici proposti dal DSM-IV-TR per la diagnosi di episodio depressivo maggiore, sulla base dei dati epidemiologici che stimano l'incidenza dei disturbi del sonno in pazienti depressi tra il 50 e il 90% dei casi (Tsuno et al., 2005).

Il DSM specifica, in accordo con l'esperienza clinica, che il disturbo del sonno nel corso di un episodio depressivo può essere caratterizzato anche da un aumento dei tempi di sonno e da ipersonnia diurna. Queste

**Tab. III.** Alterazioni polisonnografiche nella depressione. Da Benca et al. 1992.

Riduzione del tempo di sonno
Aumento della latenza del sonno
Riduzione del sonno a onde lente
Riduzione della latenza REM
Aumento della densità del sonno

alterazioni del sonno sono elencate anche nei criteri diagnostici per il Disturbo Distimico. In modo più specifico il DSM-IV-TR riporta tra i sintomi caratteristici della *forma melanconica* il risveglio precoce al mattino (almeno 2 ore prima del tempo di risveglio abituale), mentre, tra i sintomi significativi per la diagnosi della *forma atipica*, è elencata l'ipersonnia. Viene riportata in letteratura un'incidenza di ipersonnia nel 16-20% dei casi con diagnosi di disturbo depressivo, anche se non vi è un adeguato riscontro polisonnografico di questo dato (Tsuno et al., 2005). È quindi possibile che in molti casi, soprattutto nella depressione stagionale dove essa è riportata con maggiore frequenza, si tratti di una condizione di 'sonnolenza diurna' o di 'desiderio di dormire' più che di vera ipersonnia. Molti pazienti infatti riferiscono che l'ipersonnia diurna può rappresentare una fuga dalla costante sofferenza soggettiva dovuta alla condizione depressiva.

*Il risveglio precoce al mattino* caratterizza in modo specifico le forme depressive a più forte connotazione 'biologica' (forme melanconiche) dove sono più evidenti anche il ritmo circadiano della sintomatologia, le alterazioni dell'appetito o del peso, le nette variazioni dell'attività motoria (DSM-IV-TR). I disturbi del sonno in questi casi presentano le maggiori difficoltà terapeutiche. Il risveglio precoce, o comunque un disturbo del sonno è considerato come il più frequente *sintomo prodromico* che compare prima dei sintomi più specifici di alterazione del tono dell'umore.

I dati della letteratura hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un episodio depressivo è elevato nel caso di insonnia persistente nei dodici mesi precedenti l'episodio (*NIMH Survey*, Ford et al., 1989) (39,8% dei casi vs 1,9% dei controlli). L'insonnia può essere quindi un importante fattore predittivo per l'insorgenza di un disturbo depressivo anche in assenza di significative alterazioni dell'umore (Breslau et al., 1996). Questi dati clinici hanno ricevuto una recente

conferma polisonnografica in uno studio che ha mostrato una aumentata densità REM nei consanguinei sani di pazienti depressi e come essa fosse predittiva dell'insorgenza di un episodio depressivo (Modell, 2005).

Questi dati hanno particolare importanza per una diagnosi precoce di depressione e per l'inizio di una terapia antidepressiva.

Dopo la risoluzione dell'episodio depressivo e la normalizzazione del tono dell'umore, in un certo numero di casi persistono alcune anomalie polisonnografiche che sono predittive di un alto rischio di ricadute assumendo così una caratteristica tratto-dipendente (Tsuno et al., 2005). Queste alterazioni possono essere correlate a sintomi somatici residui che si riscontrano in molti casi dopo il miglioramento o la risoluzione della depressione.

L'apparente dissociazione tra un disturbo del sonno e alterazioni depressive può assumere una particolare rilevanza nel contesto dell'entità clinica definita come *depressione mascherata*. La depressione mascherata è stata definita come 'un quadro clinico dove i sintomi caratteristici della depressione dell'umore sono meno evidenti rispetto ad una sintomatologia somatica dominante' (Pancheri, 2006). Questo può essere il caso di alcune forme depressive apparentemente monosintomatiche (disturbo del sonno) dove in realtà, ad una indagine psicopatologica più approfondita, è possibile rilevare un quadro depressivo 'latente' o comunque attenuato. In questi casi la diagnosi differenziale con un disturbo primario del sonno è di particolare importanza, dato il diverso tipo di approccio terapeutico.

Particolari aspetti sembrano caratterizzare alcune forme di depressione bipolare. I disturbi del sonno nella fase depressiva bipolare in generale, sono simili a quelli rilevabili nel disturbo depressivo maggiore. Tuttavia, alcuni autori, che hanno studiato le possibili differenze psicopatologiche tra quadri bipolari e unipolari dei disturbi dell'umore (Duncan et al., 1979; Goodwin e Jamison, 1990), concordano che nella forma bipolare

prevalga l'ipersonnia rispetto all'insonnia. Tuttavia l'ipersonnia non può essere considerata come sintomo patognomonico della fase depressiva del disturbo bipolare in quanto sembra essere più evidente quando il quadro clinico è meno grave ed è molto più comune nei pazienti bipolari I che nei bipolari II. Inoltre, è talvolta difficile differenziare una vera ipersonnia dal marcato rallentamento psicomotorio e dalla riduzione di piacere e d'interessi, sintomi prevalenti nel disturbo bipolare I.

Per i pazienti depressi con disturbo bipolare è stata descritta inoltre una peculiare tendenza al viraggio in fase maniacale al termine del sonno notturno, soprattutto per contrazione elevata di sonno notturno sia spontanea sia indotta da privazione di sonno a fini terapeutici.

Un rapido cambiamento del pattern di sonno rispetto alla condizione precedente (superiore a 3 ore nelle ultime 48 ore) è considerarsi un indice di predizione di viraggio d'umore (Bauer et al., 2006).

Nei rapporti tra sonno e depressione vari problemi restano aperti.

*Il primo problema* è il controllo dei disturbi del sonno 'primari' come intervento preventivo nei confronti dello sviluppo di disturbi depressivi clinicamente significativi. È stato rilevato che i disturbi del sonno in età giovanile sono correlati all'incidenza cumulativa di disturbi depressivi nel corso della vita (31,6% vs 10,4 nei controlli) (Chang et al., 1997). Si è anche osservato che i disturbi del sonno sono un importante fattore predittivo per i disturbi depressivi anche nell'anziano (Cole et al., 2003).

La terapia dei disturbi del sonno, anche quando essi non sono correlati ad un disturbo psichiatrico, può quindi assumere un significato protettivo nei confronti della successiva comparsa dei disturbi depressivi.

*Un secondo problema* riguarda la possibilità che il controllo sintomatico dell'insonnia, che accompagna un disturbo depressivo,

possa migliorare il decorso di quest'ultimo sia in assenza che in presenza di un trattamento specifico antidepressivo.

Un razionale per questa ipotesi è dato dalle alterazioni del funzionamento diurno correlate all'insonnia primaria di lunga durata. In quest'ultima sono state descritte alterazioni cognitive (attenzione, memoria), rallentamento motorio, riduzione della capacità di gestire lo stress, stanchezza, irritabilità, umore disforico. È possibile che queste alterazioni del funzionamento, direttamente correlate al disturbo del sonno, possano interferire, peggiorandole, con analoghe alterazioni dipendenti dal disturbo depressivo.

#### TERAPIA

Nei disturbi del sonno associati ad una condizione depressiva va distinta la terapia patogenetica finalizzata alla remissione di tutti i sintomi depressivi e la terapia sintomatica centrata sul disturbo del sonno. Le due terapie possono essere associate con modi e tempi variabili.

I farmaci antidepressivi (AD) possono avere un'azione sintomatica sul sonno a breve termine e un'azione patogenetica sul nucleo depressivo che in genere è ritardata di 2-3 settimane. L'azione sintomatica sul sonno, associata ad un'azione 'sedativa' o 'attivante' a breve termine dei farmaci AD, si manifesta dopo pochi giorni e tende a persistere nel tempo. Essa è variabile nelle diverse molecole e dipende dalle loro caratteristiche farmacodinamiche. Azione differenziale di primo impatto sui diversi sistemi neurotrasmettitoriali implicati nella depressione (5HT, NA, DA), azione agonista e antagonista su altri sistemi recettoriali (H1), caratteristiche farmacocinetiche sono i determinanti di questo effetto sintomatico. In uno studio (Pancheri et al., 1999) sono stati classificati alcuni farmaci antidepressivi sulla base della loro azione 'attivante' o 'sedativa' ricavata dalle tabelle degli effetti collaterali riscontrati negli studi controllati di fase 3 (Tab. IV).

**Tab. IV.** Effetti attivanti o sedativi degli antidepressivi in trial clinici controllati in doppio cieco secondo l'emergenza di effetti collaterali di carattere inibente o attivante (dal più sedativo, ratio emergenza di effetti attivanti/sedativi). Da Pancheri et al. 1999.

Farmaco	Ratio attivanti/sedativi	
Doxepina	0,1	
Imipramina	0,2	Tendenzialmente sedativi
Amitriptilina	0,3	
Nefazodone	0,3	
Trazodone	0,4	
Paroxetina	0,4	
Mirtazapina	0,5	
Mianserina	0,5	Tendenzialmente neutri
Citalopram	0,7	
Clomipramina	0,8	
Fluvoxamina	0,8	
Venlafaxina	0,9	
Sertralina	1,2	
Desipramina	1,3	Tendenzialmente attivanti
Fluoxetina	2,4	
Reboxetina	5,9	
Moclobemide	6,0	
Brofaromina	8,3	
Tranilcipromina	8,3	

Questi dati hanno un riscontro nella clinica. Alcune molecole sono raccomandate in somministrazione serale come induttori del sonno in corso di depressione; altre sono considerate 'attivanti' e di conseguenza più adatte nei casi di ipersonnia diurna e meno indicate nelle condizioni di insonnia persistente.

Per quanto riguarda l'associazione degli antidepressivi con farmaci sintomatici ad azione ipnoinducente, le molecole che riportano questa indicazione in scheda tecnica hanno dimostrato in genere una significativa efficacia sui disturbi del sonno anche su gruppi di pazienti depressi. I dati tuttavia sono in genere riferiti a pazienti depressi non differenziati in rapporto a livelli di gravità, o alla categoria diagnostica o alla sottotipizzazione di quest'ultima.

Nella pratica clinica le molecole con azione agonista sul sistema GABA (benzodiazepinici e non benzodiazepinici) hanno un'azione variabile in funzione della gravità della depressione e del tipo di alterazione del sonno. In genere sono meno efficaci nelle in-

sonnie terminali che caratterizzano le forme melanconiche della depressione maggiore.

In questi casi, l'aumento dei dosaggi e l'utilizzazione di molecole a più lunga emivita plasmatica può essere di qualche utilità.

Un dato confermato, nella polisonnografia della depressione, è l'aumento della densità e della durata relativa del sonno REM e la riduzione della sua latenza. È oggetto di discussione quanto questo sia o meno una conseguenza della riduzione del sonno ad onde lente. D'altra parte è ormai accertato che tutti i trattamenti antidepressivi comportano una riduzione del sonno REM. È stato posto il quesito se l'azione degli antidepressivi sul sonno REM possa anche avere un effetto terapeutico sul nucleo della depressione. L'effetto positivo a breve termine sul tono dell'umore della deprivazione di sonno e di sonno REM in particolare complica ulteriormente il problema. Sfortunatamente mancano dati che correlino, con valutazioni seriate a lungo termine dati polisunnografici, andamento clinico e terapia antidepressiva.

## Disturbi d'ansia

L'ansia può essere un sintomo o rappresentare un disturbo categoriale indipendente. Come sintomo è presente in varie misura in tutti i disturbi psichiatrici, come disturbo è classificata nelle varie entità sindromiche che fanno parte dello spettro dei disturbi d'ansia.

A livello sintomatologico la presenza dell'ansia può indurre disturbi del sonno o peggiorarli quando essi sono correlati al disturbo psichiatrico di base. A livello sindromico le diverse categorie diagnostiche sono caratterizzate da un'incidenza differenziata dei disturbi del sonno.

Nel *Disturbo d'Ansia Generalizzata (GAD)* l'insonnia è un sintomo estremamente frequente. Esso è presente nell'80-90% dei casi, è rappresentato principalmente da difficoltà e ritardo nell'addormentamento, ma può essere presente anche come insonnia centrale e terminale. Quasi costantemente viene riferita una cattiva qualità del sonno. Per queste ragioni è nel GAD che si riscontra la maggiore incidenza di abuso o di uso improprio di ipnoinducenti, in genere benzodiazepinici.

Nel *Disturbo di Panico (DP)* i disturbi del sonno sono un sintomo poco frequente, soprattutto quando il DP non si associa ad un quadro di ansia generalizzata. Uno studio recente (Overbeek et al., 2005) ha tuttavia riportato una incidenza relativamente elevata di disturbi soggettivi del sonno (67% vs 20% nei controlli) in parte dipendenti da una concomitante condizione depressiva e dalla presenza di attacchi di panico notturni. L'attacco di panico notturno è un risveglio improvviso dal sonno non REM in stato di panico e va differenziato dal sogno terrifico che è un risveglio dal sonno REM.

Nel *Disturbo Post-Traumatico da Stress (DPTS)* i disturbi del sonno sono presenti con elevata frequenza, soprattutto quando il cluster sintomatologico 'C' del DSM (iperaousal) ha un peso dominante nel quadro clinico. Sono presenti difficoltà nell'addor-

mentamento, risvegli precoci, cattiva qualità del sonno spesso associati a parasonnie REM (sogni terrifici).

Il *Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC)* è inserito nel DSM tra i Disturbi d'Ansia anche se in realtà dovrebbe essere oggetto di una classificazione separata. I disturbi del sonno nel DOC sono in genere trascurati, data la sintomatologia anancastica dominante. Un lavoro recente ha tuttavia dimostrato un'incidenza del 58.2% di insonnia in un campione di pazienti ossessivi gravi. L'insonnia è prevalentemente di tipo iniziale (spesso dovuta all'esecuzione protratta di rituali), ma, se vi è un disturbo depressivo maggiore in co-morbidità, assume i caratteri dell'insonnia terminale (Maina et al., 2005).

I dati *polisonnografici* nei disturbi d'ansia, considerati nel loro insieme, hanno messo in evidenza una riduzione del tempo totale (TST) e dell'efficienza del sonno ed un aumento della latenza del sonno in accordo con i rilevamenti clinici. Tutti gli altri parametri polisonnografici non hanno mostrato differenze significative rispetto ai controlli (Benca, 1992).

### TERAPIA

La terapia delle alterazioni del sonno nei disturbi d'ansia può essere patogenetica o sintomatica in rapporto al carattere primario o secondario del quadro d'ansia.

Nei *quadri d'ansia primari* definiti come disturbi indipendenti (DP, FS, GAD, DPTS) la terapia patogenetica del disturbo di base è effettuata con farmaci classificati come 'antidepressivi'. Il miglioramento o la remissione del disturbo d'ansia primario comporta in genere una normalizzazione del sonno. Data la latenza terapeutica dei farmaci ad azione patogenetica (2-4 settimane), si ricorre in genere all'associazione di una terapia sintomatica con ipnoinducenti (benzodiazepinici e non benzodiazepinici).

I farmaci GABA-ergici nei disturbi d'ansia sono in genere efficaci per ridurre la latenza del sonno e per aumentarne la durata.

Particolare cautela va tuttavia prestata ai tempi di trattamento, soprattutto per quanto riguarda le BDZ. La rapida azione ansiolitica e sedativa e la buona tollerabilità delle BDZ ne favoriscono l'uso protratto e non necessario anche dopo la risoluzione del disturbo di base.

Per quanto riguarda la scelta del farmaco tutte le BDZ hanno un'azione ipnoinducente ma è in genere preferibile, nei disturbi d'ansia, utilizzare molecole a breve emivita plasmatica.

La terapia sintomatica delle alterazioni del sonno nei disturbi d'ansia è anche complicata dall'azione della terapia patogenetica. Come già rilevato in precedenza, i farmaci 'antidepressivi' hanno, in rapporto alle differenti molecole, un diverso potere attivante o sedativo a breve termine. Questo può condizionare l'efficacia di una terapia dell'insonnia con farmaci GABA-ergici o potenziarne gli effetti secondari e collaterali.

L'uso dei farmaci 'antidepressivi' nella terapia dei disturbi d'ansia, quasi sempre protratto per molti mesi come terapia di mantenimento, comporta una riduzione protratta del sonno REM. Questo solleva il problema del possibile rapporto tra modificazioni dell'architettura del sonno indotte dalla terapia dell'ansia con farmaci AD e persistenza dell'insonnia anche dopo la remissione della sintomatologia ansiosa.

## Schizofrenia

La descrizione dei disturbi del sonno nella schizofrenia è stata oggetto di minore attenzione da parte di clinici e ricercatori rispetto ai disturbi depressivi e ai disturbi d'ansia, essenzialmente per tre ragioni.

*La prima ragione* è che, di fronte alla grave sintomatologia schizofrenica (deliri, allucinazioni, disorganizzazione, sintomi negativi, scompenso comportamentale), il clinico tende a considerare le alterazioni del sonno come sintomo di minore importanza e a trascurarne un adeguato rilevamento.

*La seconda ragione* è dovuta al fatto che la schizofrenia ha manifestazioni cliniche di stato e di decorso estremamente variabili. Ciò comporta altrettanto variabili alterazioni del sonno e la difficoltà di stabilire un quadro sintomatico unitario, valido per tutte le forme e gli stadi della malattia.

*La terza ragione* è il trattamento antipsicotico concomitante, spesso a dosi elevate che inevitabilmente condiziona le modalità di manifestazione dei possibili disturbi del sonno.

Le osservazioni sui primi episodi acuti non trattati sono, per quanto riguarda il sonno, saltuarie e non sistematiche, mentre i dati relativi alle forme stabilizzate si riferiscono a condizioni cliniche in trattamento o già trattate in precedenza con farmaci antipsicotici.

*I rilevamenti polisonnografici* hanno messo in evidenza, nel loro insieme, una aumentata latenza del sonno, una riduzione del tempo totale, una riduzione della latenza REM (Benca et al., 1992; Monti et al., 2004) (Tab. V). I dati riportati in letteratura sono tuttavia relativamente scarsi, non adeguatamente correlati con le condizioni di stato e di decorso e soprattutto influenzati dai trattamenti antipsicotici, anche se temporaneamente sospesi.

Un lavoro recente ha valutato le alterazioni polisonnografiche in un gruppo di pazienti schizofrenici al loro primo episodio mai trattati (Poulin et al., 2004). I dati indicano una difficoltà nell'iniziare ma non nel mantenere il sonno in questo gruppo di pazienti.

**Tab. V.** Alterazioni polisonnografiche nella schizofrenia versus controlli. Da Benca et al. 1992.

Riduzione del tempo di sonno totale (TST)
Riduzione dell'efficienza del sonno (SE; % del tempo di registrazione passato svegli)
Aumento della latenza del sonno (dall'inizio della registrazione fino allo stadio 1 o 2)
Invariata durata del sonno a onde lente (SWS)
Rapporto SWT/TST invariato
Latenza REM (REM L) invariata
Densità REM (Attività REM/Tempo REM) aumentata
Invariato REM time
Invariata percentuale REM

Di particolare interesse è la correlazione inversa riscontrata tra alterazioni del sonno REM (latenza, durata, densità) e sintomi positivi misurati con la BPRS.

A livello clinico possiamo distinguere due condizioni, che richiedono approcci terapeutici diversi.

La prima condizione è rappresentata dagli episodi psicotici, caratterizzati da deliri, allucinazioni e disorganizzazione cognitiva e comportamentale. Questi episodi, unici o ricorrenti si accompagnano ad attivazione comportamentale e vissuti emozionali particolarmente intensi. Paura-terrore, rabbia-ostilità, iperattivazione psichica e motoria possono essere presenti in questi episodi e influire su tempi e modi del sonno. A volte, vissuti allucinatori particolarmente intensi nelle ore serali possono essere un ulteriore fattore di disturbo.

Negli episodi psicotici acuti la latenza del sonno è aumentata, il sonno è discontinuo, il suo tempo totale è ridotto. Il fattore determinante è l'iperarousal emozionale, a volte aggravato dal timore persecutorio di possibili violenze che possano essere perpetuate nello stato di incoscienza del sonno.

La seconda condizione è caratterizzata dagli stadi della malattia schizofrenica dove apatia, abulia, adinamia, perdita della capacità di programmazione e alogia sono i sintomi dominanti. In questa condizione, dove l'iperarousal è in genere scarso o assente, una frequente alterazione del sonno è l'inversione totale o parziale del ritmo sonno-veglia. In questa fase della malattia il tempo totale di sonno non è ridotto, anzi è spesso aumentato (fino a 10-12 ore), anche in dipendenza dell'assunzione di farmaci antipsicotici, ma il tempo dell'addormentamento e quello del risveglio sono spostati di fase.

L'alterazione del ritmo sonno-veglia avviene comunque anche con bassi dosaggi di terapia antipsicotica di mantenimento e può essere attribuita a vari determinanti. Uno di essi è probabilmente l'alterazione neuronale diffusa che caratterizza la schizofrenia e che interessa quindi i centri regolatori del biorit-

mo del sonno, come il nucleo sopra-chiasmatico. Ma giocano un ruolo anche altri fattori come un disturbato rapporto con l'ambiente, l'abuso di sostanze lecite (caffè, nicotina) o, in alcuni casi, illecite (doppia diagnosi) e alterazioni proprie della psicopatologia schizofrenica.

#### TERAPIA

L'approccio terapeutico è evidentemente patogenetico, con i farmaci standard antipsicotici. Nella fase acuta gli ipnoinducenti tradizionali attivi sul sistema GABA hanno in genere scarso effetto, a meno che non vengano usati a dosi elevate che raggiungano il livello della sedazione. Più efficace in genere è la scelta, per la terapia antipsicotica di base, di molecole a maggiore azione 'sedativa' (in genere ad azione multi recettoriale a particolare affinità per i recettori H-1) e il carico dei dosaggi nelle ore serali (Tab. VI). Alcuni antipsicotici atipici, in particolare clozapina, hanno una maggiore efficacia nel prolungare la durata del sonno senza indurre ipersedazione diurna. Altri antipsicotici (i.e. bloccanti selettivi D2), se utilizzati a dosaggi troppo elevati in funzione 'sedativa', possono indurre disturbi del sonno 'iatrogeni' per i loro effetti secondari di tipo extrapiramidale. L'aggiunta, alla terapia di base, di fenotiazine nelle ore serali può avere un'efficacia sintomatica sul sonno.

Tab. VI. Effetti sedativi e attivanti dei farmaci antipsicotici.

Aripiprazolo	Moderatamente attivante
Amisulpride	Moderatamente attivante
Ziprasidone	Neutro (dose dipendente)
Aloperidolo	Neutro (dose dipendente)
Risperidone	Neutro (dose dipendente)
Clotiapina	Sedativo ++ +
Clorpromazina	Sedativo ++
Perfenazina	Sedativo ++
Prometazina	Sedativo ++
Olanzapina	Sedativo +
Quetiapina	Sedativo +
Clozapina	Sedativo + (allungamento dei tempi di sonno)

L'alterazione di fase del sonno nel paziente schizofrenico è controllabile con difficoltà. L'aumento del dosaggio serale della terapia antipsicotica o l'uso di farmaci GABA-ergici in genere hanno una limitata efficacia. Maggiori possibilità vi sono con interventi non farmacologici (ad esempio di tipo comportamentale come la restrizione del tempo di letto al mattino) che potenziano la stimolazione del paziente e che progressivamente riducono le ore di sonno nel mattino.

### Disturbo bipolare

L'episodio maniacale, l'episodio ipomaniacale, l'episodio misto presentano costantemente una riduzione dei tempi di sonno. Nel DSM-IV-TR il 'ridotto bisogno di sonno' è elencato tra i sintomi caratteristici della mania, dove la latenza del sonno è aumentata, la sua continuità è interrotta, il tempo totale di sonno è nettamente ridotto.

È importante rilevare che nei disturbi del sonno dello spettro maniacale non vengono riferite dal paziente carenze di sonno, alterazioni del funzionamento né malessere soggettivo. Questo rende particolarmente difficile la gestione del problema del sonno in questi pazienti. La riduzione del tempo di sonno si accompagna ad iperattività motoria, comportamenti incongrui, irritabilità e manifestazioni aggressive sia nelle ore diurne che nelle ore notturne.

L'insonnia nella mania precede spesso la comparsa della sintomatologia specifica dell'episodio e può persistere anche dopo la sua risoluzione. In molti casi può essere aggravata dall'abuso di caffè o dall'assunzione di psicostimolanti. Il rifiuto di assumere terapie, conseguenza dell'assenza di critica di malattia, complica il quadro clinico. Data la coesistenza di iperattività motoria e di discontrollo dell'aggressività, la riduzione dei tempi di sonno nella mania ha conseguenze più gravi rispetto ad altri disturbi sia in condizioni di ricovero che in situazioni di assistenza domiciliare. La trattativa psichia-

trica ritiene quindi concordemente che la terapia sintomatica dell'insonnia nella mania sia una priorità terapeutica.

Inoltre numerose linee di evidenza clinica suggeriscono che il controllo del sonno nel paziente maniacale possa migliorare l'evoluzione dell'episodio, indipendentemente dall'efficacia della terapia antimaniacale di base.

La riduzione dei tempi di sonno è un sintomo prodromico quasi costante dell'episodio maniacale e può manifestarsi prima della comparsa di altri sintomi di eccitamento. Di conseguenza ha una particolare importanza nella prospettiva di una diagnosi, di una terapia precoce e soprattutto nella prevenzione degli episodi successivi. È noto infatti come l'accettazione di ogni tipo di terapia quando l'episodio maniacale è ormai conclamato sia molto scarsa data l'assenza di coscienza di malattia. È tuttavia possibile che il paziente accetti un trattamento, sia specifico per l'incipiente episodio maniacale che sintomatico per il disturbo del sonno, in questa fase prodromica se viene effettuata una diagnosi precoce.

### TERAPIA

Il controllo del disturbo del sonno nella mania è in genere difficile anche per la bassa compliance del paziente che nega la presenza di un disturbo del sonno. La terapia antimaniacale specifica con litio e altri stabilizzatori ha un tempo di latenza relativamente lungo, mentre quasi sempre vi è la necessità e l'urgenza di avere una rapida sedazione comportamentale con adeguata ripresa dei tempi di sonno. I farmaci antipsicotici tipici o atipici più sedativi a dosaggi iniziali relativamente alti e a carico serale permettono spesso di raggiungere questo risultato (Tab. VI).

Le benzodiazepine e gli ipnoinducenti non benzodiazepinici hanno in genere una limitata efficacia, anche se utilizzati a dosaggi relativamente elevati, ma possono potenziare l'azione sedativa del dosaggio serale della terapia di base con farmaci antipsicotici.

**Tab. VII.** Farmaci utilizzabili in carico serale con ipnoinducenti nella mania.

Benzodiazepine	Emivita lunga Via orale o parenterale Dosi elevate
Antipsicotici	Multirecettoriali Alta affinità H1 Via orale o parenterale
Antistaminici	Affinità selettiva H1 Via orale o parenterale

Un'azione sull'induzione e sulla durata del sonno nell'episodio maniacale può essere ottenuta con una somministrazione serale che preveda l'impiego di farmaci ad attività sedativa per via parenterale anche a dosaggi elevati da scegliere in eventuale associazione tra BDZ, antipsicotici e antistaminici (Tab. VII). In tali casi, per favorire un sonno adeguato, particolare attenzione andrà posta alla rivalutazione della terapia antimaniacale durante la giornata.

### Le strategie terapeutiche

Nei disturbi del sonno correlati ai disturbi psichiatrici la terapia patogenetica per il disturbo di base è prioritaria nel progetto terapeutico. È in funzione di quest'ultima che viene impostata la terapia sintomatica del disturbo del sonno, tenendo presente che vi è comune consenso nel ritenere che il controllo di esso può migliorare sia il decorso che la risposta terapeutica del disturbo psichiatrico associato.

Possono essere seguite due procedure. La prima è l'utilizzazione esclusiva dell'attività 'sedativa' a breve termine della terapia patogenetica di base.

La seconda strategia prevede una terapia sintomatica aggiuntiva con l'utilizzazione di molecole ad azione sedativa e ipnoinducenti senza azione specifica nel disturbo psichiatrico di base.

*Nella depressione e nell'ansia* i farmaci patogenetici comunemente utilizzati (SSRI,

SNRI, NaSSA, TCA) hanno un potere sedativo a breve termine differenziato. Alcuni farmaci di questo gruppo, data la loro azione attivante, possono peggiorare l'insonnia nel breve termine. Di conseguenza la terapia sintomatica dell'insonnia a breve termine con la monoterapia patogenetica di base da in genere scarsi risultati. Pertanto è prassi comune l'associazione con farmaci GABA-ergici. Le benzodiazepine si legano in modo indifferenziato a tutte le sotto-unità del recettore GABA. Altre molecole si legano in modo specifico alla sotto-unità  $\alpha 1$  GABA (Zolpidem).

Le benzodiazepine sono le molecole più diffusamente usate come ipnoinducenti data la loro bassa tossicità, maneggevolezza e dimostrata efficacia negli studi controllati (Holbrook et al., 2000, 2001). In rapporto ai dosaggi utilizzati e alle loro caratteristiche farmacodinamiche (affinità recettoriale) e farmacocinetiche possono avere un'azione prevalentemente ansiolitica, sedativa e miorilassante. Svolgono un'azione ipnoinducente ma con diversa incidenza di effetti indesiderati. Tra questi, problemi di alterazioni cognitive e di assuefazione con fenomeni di rimbalzo alla sospensione. Nell'induzione del sonno è stata data importanza alla potenza relativa delle singole molecole, alla loro liposolubilità e alla concentrazione plasmatica (Chouinard, 2004). A livello clinico si tende a dare una preferenza alle BDZ con una emivita breve o medio-breve nell'insonnia iniziale che caratterizza i disturbi d'ansia e alcuni tipi di disturbi depressivi e di usare invece BDZ a vita media lunga o medio-lunga nelle insonnie terminali più frequenti nelle gravi forme depressive con caratteri melanconici, nei disturbi psicotici e nella mania.

In casi limitati di disturbi del sonno persistenti che non hanno risposto alla terapia patogenetica può essere considerato – nell'analisi costi-benefici – l'impiego anche protratto di un ipnoinducente, che rappresenta non l'espressione di una dipendenza ma

l'effettivo impiego di una sostanza in assenza di alternative.

Oggi si raccomanda una particolare cautela nella durata del trattamento con ipnoinducenti benzodiazepinici per evitare possibili fenomeni di dipendenza e di abitudine.

Hanno una dimostrata efficacia, con minori effetti collaterali e minore rischio di dipendenza, anche gli ipnoinducenti non benzodiazepinici, soprattutto nelle insonnie iniziali che si accompagnano all'ansia (Zolpidem).

L'efficacia della melatonina nei disturbi del sonno è in corso di valutazione con studi controllati e necessita di ulteriori conferme.

*Nei disturbi psicotici* (spettro schizofrenico e spettro maniaco) i farmaci antipsicotici (AP) hanno quasi tutti in varia misura un'attività sedativa. Gli antipsicotici multi recettoriali la possiedono in maggior misura. Il carico serale della terapia AP è, nell'ambito di questa strategia, la procedura più comunemente accettata. Vi è tuttavia concordanza tra i clinici che molecole antagoniste selettive D2 possono avere invece un effetto paradossale sul sonno dovuto agli effetti secondari extrapiramidali.

I farmaci ad elevata affinità per i recettori H-1 trovano in questo contesto il loro più ampio spettro di applicazione. Appartengono a questo gruppo alcuni antistaminici e i farmaci antipsicotici ad azione antagonista multirecettoriale. Possono comportare ipersedazione, rallentamento e disturbi cognitivi diurni soprattutto a dosi elevate.

La strategia terapeutica dei disturbi del sonno associati a disturbi psichiatrici deve prevedere *i tempi del trattamento sintomatico*.

Tutte le terapie patogenetiche hanno un tempo di latenza terapeutica variabile tra 2 e 4 settimane. Ne consegue che, quando il disturbo del sonno è correlato ad un disturbo psichiatrico, questo è anche il tempo di latenza per il recupero della normalità del sonno.

La terapia sintomatica di associazione deve di conseguenza coprire questo tempo di latenza terapeutica. Successivamente, qualun-

que sia la molecola utilizzata, il suo dosaggio va progressivamente ridotto parallelamente al miglioramento della sintomatologia di base fino alla sospensione. Talvolta i tempi di trattamento sintomatico vanno protratti per qualche tempo, anche dopo la remissione completa della sintomatologia. Ciò si verifica soprattutto quando sono state usate BDZ ad emivita breve, dove i fenomeni da sospensione sono più netti, o quando sono stati usati dosaggi relativamente elevati.

Particolare attenzione va prestata alla ricomparsa di alterazione del sonno in corrispondenza della riduzione progressiva o della sospensione della terapia patogenetica di base. Questo può essere segno di una incompleta risoluzione dell'episodio oppure fenomeno collaterale da sospensione farmacologica.

Nel primo caso va considerata la possibilità di una ripresa del trattamento patogenetico. Nel secondo caso può essere effettuato un trattamento sintomatico a breve termine.

## Conclusioni

Gran parte dei farmaci antipsicotici, antidepressivi e ansiolitici hanno, al di là della loro efficacia clinica, un'azione variabile sull'architettura del sonno e in particolare sul sonno REM. In genere essi tendono a compensare le alterazioni che si accompagnano ai disturbi psichiatrici. Non è ancora chiaro se questo effetto possa essere un co-fattore terapeutico nei confronti del disturbo psichiatrico di base. A livello clinico l'opinione degli psichiatri è che il controllo del sonno, comunque ottenuto, sia un fattore favorevole. Questa impressione clinica andrebbe tuttavia confermata con studi polisonnografici seriati. Ci si può chiedere infatti se la soppressione del sonno REM che caratterizza molti farmaci psichiatrici ad azione patogenetica possa essere un co-fattore terapeutico nei confronti del disturbo di base.

Restano aperti molti interrogativi. Sono ancora ignote, nell'uomo le interazioni tra le

trascrizioni geniche del sonno/veglia e quelle che caratterizzano i principali disturbi psichiatrici. Non è conosciuto il significato delle alterazioni dell'architettura del sonno in rapporto al tipo di psicopatologia. Manca un'interpretazione patofisiologica convincente di fenomeni particolari come il miglioramento dell'umore da privazione di sonno. Sono ignote le correlazioni tra azione dei farmaci patogenetici e sintomatici sull'archi-

tettura del sonno e decorso a medio e a lungo termine del disturbo psichiatrico di base.

La valutazione clinica dei disturbi del sonno correlati a disturbi psichiatrici effettuata dagli psichiatri che lavorano nei Servizi e gli studi polisonnografici su popolazioni psichiatriche selezionate può dare una risposta a questi interrogativi solo se i due gruppi di osservazioni vengono integrati in un progetto generale.

## Bibliografia

- Abad VC, Guilleminault C. *Sleep and psychiatry*. Dialogues Clin Neurosci 2005;7:291-303.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press 2000.
- ASDA - American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders*. Diagnostic & Coding Manual, ASDA; Lawrence, Kansas: Allen Press Inc. 1997.
- ASDC - Association of Sleep Disorders Centers. *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders*. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee. Roffwarg HP, chairperson. Sleep 1979;2:1-137.
- Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, Krystal A, Lonnberg PD, Rosenberg R, et al. *Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients*. J Clin Psychiatry 1999;60:668-76.
- Basheer R, Brown R, Ramesh V, Begum S, McCarley RW. *Sleep deprivation-induced protein changes in basal forebrain: Implications for synaptic plasticity*. J Neurosci Res 2005;82:650-8.
- Bastien CH, Vallières A, Morin CM. *Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research*. Sleep Med 2001;2:297-307.
- Bauer M, Grof P, Ragson N, Bschor T, Glenn T, Whybrow PC. *Temporal relation between sleep and mood in patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord 2006;8:160-7.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. *Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:651-68.
- Born J, Wagner U. *Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback*. Ann N Y Acad Sci 2004;1032:198-201.
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. *Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults*. Biol Psychiatry 1996;39:411-8.
- Buyse DJ, Reynolds CFd, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. *Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*. Sleep 1992;14:331-8.
- Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. *Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study*. Am J Epidemiol 1997;146:105-14.
- Chouinard G. *Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 5):7-12.
- Cirelli C, Gutierrez CM, Tononi G. *Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression*. Neuron 2004;41:35-43.
- Cirelli C, LaVaute TM, Tononi G. *Sleep and wakefulness modulate gene expression in Drosophila*. J Neurochem 2005;94:1411-9.
- Cole MG, Dendukuri N. *Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis*. Am J Psychiatry 2003;160:1147-56.
- Cope DW, Halbsguth C, Karayannis T, Wulff P, Ferraguti F, Hoeger H, et al. *Loss of zolpidem efficacy in the hippocampus of mice with the GABAA receptor 2 F77I point mutation*. Eur J Neurosci 2005;21:3002-16.
- Crick F, Mitchison G. *The Function of Dream Sleep*. Nature 1983;304:111-4.
- Duncan WC, Pettigrew KD, Gillin JC. *REM architecture change in bipolar and unipolar depression*. Arch Gen Psychiatry 1979;136:1424-7.
- Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?* JAMA 1989;262:1479-84.
- Fredrickson PA, Richardson JW, Esther MS, Lin SC. *Sleep disorders in psychiatric practice*. Mayo Clin Proc 1990;65:861-8.
- Giles DE, Jarrett RB, Roffwarg HP, Rush AJ. *Reduced rapid eye movement latency. A predictor of recurrence in depression*. Neuropsychopharmacology 1987;1:33-9.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press 1990.
- Hoelscher TJ, Ware JC, Bond T. *Initial validation of the Insomnia Impact Scale*. Sleep Res 1993;22:149.
- Holbrook A, Crowther R, Lotter A, Endeshaw Y. *The role of benzodiazepines in the treatment of insomnia: meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia*. J Am Geriatr Soc 2001;49:824-6.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. *Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia*. CMAJ 2000;162:225-33.
- Holsboer F, Lauer CJ. *The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid polysomnographic profile of affected high-risk probands*. Biol Psychiatry 2005;58:694-9.
- Ivanenko A, Crabtree VM, Gozal D. *Sleep in children with psychiatric disorders*. Pediatr Clin North Am 2004;51:51-68.
- Korpi ER, Grunder G, Luddens H. *Drug interactions at GABA(A) receptors*. Prog Neurobiol 2002;67:113-59.

- Krahn LE. *Psychiatric disorders associated with disturbed sleep*. *Semin Neurol* 2005;25:90-6.
- Kralic JE, O'Buckley TK, Khisti RT, Hodge CW, Homanics GE, Morrow AL. *GABA(A) receptor -1 subunit deletion alters receptor subtype assembly, pharmacological and behavioral responses to benzodiazepines and zolpidem*. *Neuropharmacology* 2002;43:685-94.
- Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al.; American Academy of Sleep Medicine; Standards of Practice Committee. *Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update*. *Sleep* 2003;26:754-60.
- Maina G, Rosso G, Asinari GF, Albert U, Bogetto F. *I disturbi del sonno nel disturbo ossessivo compulsivo*. *Rivista di psichiatria* 2005;40:142-8.
- Maquet P, Smith C, Stickgold R, eds. *Sleep and Plasticity*. New York: Oxford University Press 2003.
- Marr D. *Simple memory: a theory for archicortex*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1971;262:23-81.
- McCall V, Fava M, Wessell T, Rubens R, Caron J, Amado D, et al. *Eszopiclone co-administered with fluoxetine for insomnia associated with major depressive disorder (MDD): an analysis of the effects on depression*. *Sleep* 2005;28(Abstract Suppl):A310.
- McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, Sur C, Wafford KA, Atack JR, et al. *Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor 1 subtype*. *Nat Neurosci* 2000;3:587-92.
- Mellman TA, Uhde TW. *Sleep panic attacks: new clinical findings and theoretical implications*. *Am J Psychiatry* 1989;146:1204-7.
- Mellman TA. *Sleep aspects of anxiety disorders*. In: Nutt DJ, Ballenger JC (Eds). *Anxiety Disorders*. Bath, UK: Blackwell 2003.
- Mellman TA, Uhde TW. *Electroencephalographic sleep in panic disorder. A focus on sleep-related panic attacks*. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:178-84.
- Modell S, Ising M, Monti JM, Monti D. *Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs*. *Sleep Med Rev* 2004;8:133-48.
- Modell S, Ising M, Holsboer F, Lauer CJ. *The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid polysomnographic profile of affected high-risk probands*. *Biol Psychiatry* 2005;58:694-9.
- Monti JM, Monti D. *Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs*. *Sleep Med Rev* 2004;8:133-48.
- Moul DE, Hall M, Pilkonis PA, Buysse DJ. *Self-report measures of insomnia in adults: rationales, choices, and needs*. *Sleep Med Rev* 2004;8:177-98.
- Ohayon MM. *Présentation et méthodologie d'une enquête l'insomnie en population générale*. *Encephale* 2002;28:217-26.
- Overbeek T, van Diest R, Schruers K, Kruizinga F, Griez E. *Sleep complaints in panic disorder patients*. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:488-93.
- Pagot R, Cramer P, L'Heritier C, Coquelin JP, Attali P. *Comparison of the efficacy and tolerability of zolpidem 20 mg and triazolam 0.5 mg in anxious or depressed insomniac patients*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1993;53:88-97.
- Pancheri P, Bonaccorso S, Maselli P, Kotzalidis GD. *Effetti attivanti vs. effetti inibenti dei farmaci antidepressivi*. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 1999;5:188-200.
- Pancheri P, ed. *La Depressione Mascherata*. Milano: Elsevier Masson 2006.
- Papadimitriou GN, Linkowski P. *Sleep disturbance in anxiety disorders*. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:229-36.
- Parrott AC, Hindmarch I. *Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire*. *Psychol Med* 1978;8:325-9.
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. *Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia*. *Schizophr Res* 2003;62:147-53.
- Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. *The relationships between memory systems and sleep stages*. *J Sleep Res* 2005;14:123-40.
- Reite M, Buysse D, Reynolds C, Mendelson W. *The use of polysomnography in the evaluation of insomnia*. *Sleep* 1995;18:58-70.
- Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL. *Assessment and management of insomnia*. *JAMA* 2003;289:2475-9.
- Schramm E, Hohagen F, Grasshoff U, Riemann D, Hajak G, Weess HG, et al. *Test-retest reliability and validity of the Structured Interview for Sleep Disorders According to DSM-III-R*. *Am J Psychiatry* 1993;150:867-72.
- Siegel JM. *Clues to the functions of mammalian sleep*. *Nature* 2005;437:1264-71.
- Silber MH. *Clinical practice. Chronic insomnia*. *N Engl J Med* 2005;353:803-10.
- Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ. *Sleep physiology and pathology: pertinence to psychiatry*. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:213-28.
- Soldatos CR, Vela-Bueno A, Kales A. *Sleep in psychiatric disorders*. *Psychiatr Med* 1986;4:119-32.
- Soldatos CR. *Insomnia in relation to depression and anxiety: epidemiologic considerations*. *J Psychosom Res* 1994;38:3-8.
- Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. *Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed*. *Sleep* 1987;10:45-56.
- Staner L. *Sleep disturbances, psychiatric disorders, and psychotropic drugs*. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:323-34.
- Stickgold R. *Sleep-dependent memory consolidation*. *Nature* 2005;437:1272-8.
- Stickgold R, Walker MP. *Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep?* *Trends Neurosci* 2005;28:408-15.
- Stickgold R, Walker MP. *Sleep and memory: the ongoing debate*. *Sleep* 2005;28:1225-7.
- Terzano MG, Parrino L, Bonanni E, Cirignotta F, Ferrillo F, Gigli GL, et al. *Insomnia in General Practice. A Consensus Report Produced by Sleep Specialists and Primary-Care Physicians in Italy*. *Clin Drug Invest* 2005;25:745-64.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K. *Sleep and depression*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1254-69.
- van Rijnsoever C, Tauber M, Choulli MK, Keist R, Rudolph U, Mohler H, et al. *Requirement of 5-GABAA receptors for the development of tolerance to the sedative action of diazepam in mice*. *J Neurosci* 2004;24:6785-90.
- Vertes RP. *Memory consolidation in sleep; dream or reality*. *Neuron* 2004;44:135-48.

Walker MP, Stickgold R. *Sleep-dependent learning and memory consolidation*. *Neuron* 2004;44:121-33.

Walker MP, Stickgold R, Alsop D, Gaab N, Schlaug G. *Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain*. *Neurosci* 2005;133:911-7.

Walker MP, Stickgold R. *Sleep, memory, and plasticity*. *Annu Rev Psychol* 2006;57:139-66.

World Health Organization. *International classification of diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)*. Geneva: World Health Organization 1992.

Questo draft è stato preparato sulla base del testo (modificato e integrato) di un lavoro inviato per la pubblicazione alla rivista 'Drugs' a cura del Gruppo di lavoro SOPSI/AIMS (P. Pancheri, F. Cirignotta, L. Ferini Strambi, G. Muscettola, A. Rossi, M.G. Terzano).