

## Alcune riflessioni in tema di insonnia e disturbi depressivi

*Some reflections on the issue of insomnia and depressive disorders*

M. Guazzelli, C. Gentili

Dipartimento di Psichiatria,  
Neurobiologia, Farmacologia  
e Biotecnologie, Università di Pisa

### Summary

*Insomnia and psychiatric disorders are often associated. In particular insomnia is almost always present in patients with Depression. For this reason insomnia has been considered a symptom for the diagnosis of Depression by 19<sup>th</sup> Century's European Psychopathology as well as by the modern system for psychiatric taxonomy based on the classification of the American Psychiatric Association. As a matter of fact, insomnia seems to be something more than a simple symptom or a condition comorbid with a mood disorder. As insomnia is an important prodromic syndrome of the depressive episode and as its presence after partial remission is a negative prognostic factor for relapse, it has been suggested that it could be a triggering, vulnerability-conferring factor for development or relapse of mood disorders. As a confirmation of such a line of interpretation there are numerous studies on the so-called primary insomnia. Patients affected by this condition have a higher risk to develop Major Depression in their life. The risk ranges from 2 to 6 times according to the duration and severity of the insomnia. Also, for these reasons, a new line of research suggests that a great majority of primary insomnias could be better categorized as mood or anxiety spectrum disorders. Insomnias, in this way, become a part of mood disorders even if they are paucisymptomatic or*

*subthreshold if compared to full-blown mood disorders. In this case, the risk for developing major depression has to be intended as the risk of a progression from a paucisymptomatic disorder to a fully expressed one. Insomnia has to be considered and possibly treated by clinicians because of its effects on patients' quality of life and treatment compliance. This problem has become more prominent as new antidepressant drugs such as SSRIs and SNRIs possess low or no sedative properties. Short-term treatment with sleep-active drugs, such as the benzodiazepines or new hypnotic drugs, such as Zaleplon, Zopiclone, Zolpidem, and the newly developed Eszopiclone could be feasible to treat insomnia for the first 3-4 weeks of antidepressant treatment. New data on Eszopiclone suggest that symptomatic treatment of insomnia in depression could also improve the efficacy of the concomitant antidepressant treatment. Even if data are not still sufficient to draw conclusions, new lines of evidence suggest that treatment of residual insomnia could be helpful to prevent relapse. Similarly, it has been suggested that symptomatic treatment of primary insomnia could be helpful in preventing future development of depression. In any case, symptomatic treatment improves patients' quality of life without appreciable risks for dependence or highly disrupting withdrawal symptoms if the treatment and follow-up are accurately monitored by the physician.*

### Key words

*Insomnia • Depression • Drugs withdrawal • Benzodiazepine • New hypnotic drugs*

### Corrispondenza

Mario Guazzelli, U.O. Psicologia Clinica, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, Ospedale S. Chiara, via Roma 67 Pisa, Italia • Tel. 050 992658 • Fax 050 992658 • E-mail: m.guazzelli@psico.med.unipi.it

*“Longtemps, je me suis couché de bonne heure”*  
Marcel Proust *“Dalla parte di Swann”*

All'insonnia Proust dedica non solo l'incipit de *À la recherche du temps perdu*, ma anche molti passaggi nel corso dei sette volumi della sua opera, dai quali appare chiaro che le disavventure notturne appartengono a pieno titolo al racconto e sono tali da conferire una coloritura speciale alla vita emotiva durante il giorno. Il rapporto tra sonno e tonalità affettiva diurna non è un tema che percorre solo la *Recherche*; nella letteratura universale è ben presente che l'insonnia ha un legame diretto con il benessere, fisico e mentale, ed è occasione frequente di riflessione e di ispirazione poetica.

All'intuizione artistica, che da sempre anticipa la conoscenza scientifica, fa eco il sapere psichiatrico che, almeno nel nostro paese, fin dai primi anni del secolo scorso ci ha tramandato pagine straordinarie sui rapporti tra insonnia e patologia della vita affettiva, esemplificata dalla depressione. Tanzi e Lugaro, ad esempio, nel loro *Trattato* del 1923<sup>1</sup> così descrivono la loro interazione: "... immancabile è l'insonnia. Non c'è melancolico che non ne soffra e non se ne lagni come del maggiore fra i suoi tormenti. La tristezza ordinaria del malato si fa gigante nella solitudine interminabile della notte: le campane delle chiese gli risuonano nell'anima come un rintocco funebre; più tardi i rumori del mattino e la luce fredda dell'alba gli arrivano come un richiamo disgustoso alla vita che lo riprende nel suo ingranaggio crudele ... quasi tutti i melancolici si sentono sollevati verso sera ... s'addormentano subito, dormendo un sonno tranquillo e leggero. Disgraziatamente questo assopimento non dura più di un'ora o due, e cede il posto al più amaro dei risvegli. L'insonnia è più grave al principio della malattia e spesso ne è il segno precursore ... e può uscir di scena prima che la tristezza melancolica sia completamente dissipata, ciò che costituisce un ottimo auspicio di imminente guarigione ...". I due insigni rappresentanti della psichiatria italiana del primo novecento ci mostrano come, già allora, per la clinica, l'insonnia che si manifesta nel contesto della depressione fosse considerata una manifestazione del quadro sintomatologico, analogamente alle manifestazioni nucleari della sindrome come l'umore depresso o l'alternanza diurna. In questa prospettiva si muovono anche i clinici del Nord-America, di derivazione più propriamente psicomètria, i quali, nei

loro strumenti di valutazione, le cosiddette *clinical rating scales* ampiamente utilizzate per misurare la gravità del disturbo e talvolta adottate perfino con finalità di screening, attribuiscono alle alterazioni del sonno un peso in qualche caso superiore a quello dei sintomi più caratteristici del disturbo dell'umore. La conferma definitiva del ruolo del sonno nella psicopatologia dell'umore si è avuta con gli studi fisiopoligrafici, che si sono sviluppati a partire dalla fine degli anni '60 del secolo appena concluso. I tracciati poligrafici infatti non solo hanno fornito il correlato bioelettrico dello stato di sonno in rapporto alle condizioni psicopatologiche<sup>2</sup>, ma hanno offerto anche parametri obiettivi a lungo ritenuti specifici della depressione e, per alcuni anni, direttamente applicabili nella pratica clinica per la validazione esterna del giudizio diagnostico, ancora oggi, peraltro, problema irrisolto per la psichiatria. Per circa un decennio, ad esempio, l'accorciamento della Latenza REM è stato considerato un vero e proprio "marker" psicobiologico di depressione<sup>3-5</sup>, positivamente correlato con la gravità del quadro clinico, in rapporto diretto con i sottotipi del disturbo affettivo<sup>2,6</sup> e addirittura indicatore attendibile di rischio per comportamenti suicidari<sup>7</sup> e di scelta per il tipo di trattamento<sup>8</sup>.

Nel frattempo anche le indagini epidemiologiche, effettuate sui pazienti insonni che afferivano ai centri di medicina del sonno e sui pazienti depressi dei servizi e delle cliniche psichiatriche hanno apportato un ulteriore contributo alla comprensione del ruolo dei disturbi del sonno nei disturbi dell'umore. Oggi sappiamo che l'insonnia, in rapporto ai criteri diagnostici adottati nei diversi studi, interessa il 10-50% della popolazione adulta dell'occidente industrializzato<sup>9-11</sup> e che i pazienti insonni hanno una qualità della vita significativamente peggiore<sup>12</sup> ed una incidenza quasi doppia di patologie mediche internistiche<sup>13,14</sup>. Il dato più significativo sul piano psichiatrico comunque è che negli insonni cronici è presente anche un disturbo mentale clinicamente rilevante: una diagnosi di Asse I che soddisfi i criteri del DSM si può infatti documentare in non meno del 70% dei pazienti insonni, percentuale che raggiunge il 90% se si includono i disturbi di Asse II, cioè della personalità<sup>15,16</sup>. In circa l'80% si tratta di disturbi dell'umore<sup>17</sup>, mentre nel 25-40% dei pazienti si tratta di un disturbo d'ansia, da solo o in comorbidità con un disturbo dell'umore<sup>9,18</sup>.

Reciprocamente, nei pazienti psichiatrici la frequenza dei disturbi del sonno è altrettanto elevata

con punte di insonnia nella depressione che sfiorano il 90% dei pazienti<sup>19,20</sup>, cui si aggiunge il rimanente 10% che, comunque, ha un sonno quantitativamente conservato o addirittura aumentato, ma che ha perso le sue proprietà benefiche di ristoro; praticamente, in tutte le persone affette da depressione il sonno è in qualche misura disturbato. Nelle forme unipolari in genere l'insonnia riguarda non tanto la difficoltà di addormentamento ed i risvegli durante la notte che sono variamente frequenti e prolungati (insonnia centrale) quanto la precoce interruzione del sonno che si verifica nelle ore che precedono l'alba (insonnia terminale)<sup>2,6,21</sup>. Tenendo conto che l'alternanza diurna è un fenomeno caratteristico di molte forme depressive, specialmente melancoliche, per molti pazienti il risveglio dal sonno coincide con la massima intensità della coartazione dell'umore, ciò che contribuisce a spiegare il timore che molti pazienti hanno dell'insonnia, che si ingigantisce fino a configurarsi, nel loro immaginario, come causa stessa dell'intera sofferenza mentale.

In molti pazienti, infine, i disturbi del sonno persistono dopo la remissione e rappresentano allora un fattore di rischio indipendente per successive ricadute; insieme agli altri sintomi residui l'insonnia interessa oltre la metà dei pazienti che rispondono al trattamento, indipendentemente dalla terapia che la ha determinata<sup>22</sup> e di questi oltre il 70% entro 10 mesi presenta una ricaduta, rispetto al 25% di coloro nei quali la remissione è completa, cioè senza sintomi residui<sup>23</sup>.

La modalità di insorgenza e di evoluzione dei disturbi del sonno rispetto alla patologia dell'umore ha avviato una mole crescente di studi tesi a verificare se l'insonnia può rappresentare un fattore di sensibilizzazione, che non solo facilita le ricadute, ma che contribuisce alla stessa insorgenza del disturbo affettivo<sup>23,24</sup>. Negli insonni cronici il rischio di depressione non è solo genericamente più alto<sup>16</sup>, ma già dopo solo un anno è almeno doppio rispetto a quello della popolazione generale<sup>9</sup> e questo vale non solo per le forme croniche ma anche per l'insonnia transitoria, che per alcuni, è un fattore di rischio di portata non minore di quella cronica<sup>25,26</sup>. Se l'insonnia dura più a lungo, la probabilità che insorga una depressione maggiore è più elevata e già dopo tre anni può raggiungere anche le 6 volte rispetto a chi dorme regolarmente<sup>25,27</sup>.

La maggiore suscettibilità alla depressione in rapporto alle caratteristiche di sonno è indicata, come

abbiamo già riferito all'inizio, anche dallo studio dell'architettura EEG del sonno notturno, fornita dagli studi poligrafici. Ad esempio, nei parenti di primo grado sani dei pazienti depressi la presenza di alterazioni "depression like" si accompagna ad una probabilità di sviluppare un futuro episodio depressivo doppia o addirittura tripla rispetto a quelli il cui tracciato polisonnografico non mostra alterazioni<sup>28</sup>.

Alla luce di queste osservazioni, si può concordare quindi con l'affermazione che l'insonnia è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di un disturbo dell'umore<sup>17</sup>.

Al momento attuale tuttavia, si prospetta anche la possibilità di impostare in modo nuovo i rapporti tra insonnia e depressione. La diffusione in psichiatria del concetto dei "fenomeni di spettro", che indirizza l'interesse della clinica anche verso gli aspetti paucisintomatici ed i livelli sottosoglia dei disturbi mentali, permette di ipotizzare una collocazione diversa di molte forme di insonnia tra quelle definite fin qui primarie dalla medicina del sonno. L'insonnia psicofisiologica, ad esempio, e la cosiddetta mispercezione del sonno della classificazione ICSD<sup>29</sup> possono infatti essere inquadrate entrambe come disturbo dello spettro dell'umore nell'ambito del quale l'insonnia può essere considerata, appunto, come una manifestazione isolata o nell'ambito di un quadro paucisintomatico, fenomeni entrambi che comunque con il modello di spettro rientrano a buon diritto nei quadri affettivi sotto soglia.

## Le evidenze degli studi di farmacoterapia

L'introduzione dei primi farmaci antidepressivi triciclici, caratterizzati da intensi effetti sedativi, ha contribuito a modificare fortemente l'interesse dello psichiatra per l'insonnia nei disturbi dell'umore che non ha più costituito un problema che richiedeva attenzione e che spesso anzi veniva sostituita dalla sonnolenza inflitta ai pazienti specialmente all'inizio del trattamento<sup>30</sup>. Da ciò lo scarso interesse anche per i farmaci attivi sul sonno che per molti clinici si è progressivamente trasformato in diffidenza, sia a causa dei fenomeni di tolleranza e dei rischi di dipendenza legati ai trattamenti prolungati<sup>31</sup>, sia perché, a partire dagli anni '60, prese corpo anche il pregiudizio che l'associazione di un farmaco ipnotico al trattamento della depressione poteva essere responsabile di una risposta terapeutica

tica attenuata e di più elevati rischi di cronicizzazione<sup>31 32</sup>. L'introduzione successiva di nuove molecole attive sul sonno, appartenenti a diverse classi farmacologiche, non ha modificato in modo significativo l'atteggiamento dello psichiatra, specialmente in Italia, tanto più che la scoperta dell'efficacia di alcuni farmaci antidepressivi triciclici in quadri clinici d'ansia ha finito per favorire il loro uso non solo nel trattamento dei disturbi d'ansia, ma anche in quello dell'insonnia.

Questa situazione si è mantenuta fino alla metà degli anni '80 quando si è verificato un progressivo cambiamento di fronte: nel 1984 infatti un primo studio sfatò il pregiudizio dell'interazione negativa tra farmaci ipnoinducenti ed antidepressivi triciclici mostrando che, nel paziente depresso insonne, l'associazione di una dose terapeutica di triazolam alla terapia con imipramina oltre a risolvere immediatamente l'insonnia non modificava in alcun modo la risposta antidepressiva<sup>33</sup>. In uno studio clinico controllato condotto su due gruppi di pazienti depressi insonni, in terapia con clomipramina con l'associazione di un farmaco attivo sul sonno (flunitrazepam, 2 mg/die o zolpidem, 20 mg/die), alcuni anni più tardi il nostro gruppo dimostrò che alla immediata normalizzazione del sonno faceva seguito la riduzione del punteggio di una serie di item della Scala di Hamilton ben più ampia rispetto alla triade riservata all'insonnia. Oltre al recupero del sonno in entrambi i gruppi di pazienti, indipendentemente dal farmaco associato alla clomipramina, osservammo, nei tempi attesi, il progressivo miglioramento del quadro depressivo che si manteneva anche dopo la sospensione brusca dei due farmaci attivi sul sonno<sup>34</sup>. Queste osservazioni successivamente sono state confermate dagli studi effettuati con i nuovi composti ipnoinducenti ed in particolare con l'eszopiclone il cui uso precoce nell'insonnia prodromica dell'episodio affettivo influenza positivamente la successiva risposta al trattamento antidepressivo<sup>35</sup>. Un'analisi pacata della immensa letteratura disponibile ha consentito di ridimensionare anche i rischi di dipendenza connessi con l'uso di questi farmaci che, nell'uso terapeutico corretto, sono confinati ai trattamenti protratti. Per anni infatti gli studi sui fenomeni da sospensione di una benzodiazepina, o comunque di un farmaco attivo sul sonno, non hanno distinto i sintomi che ricompaiono dopo la sospensione di una terapia sintomatica quale è quella per l'insonnia con i classici farmaci attivi

sul sonno, dalla temporanea recrudescenza sintomatologia che caratterizza i cosiddetti fenomeni "rebound", da quelli veri e propri da sospensione che comunque, in modo più o meno intenso, si ritrovano dopo la sospensione della maggior parte dei farmaci sintomatici anche non neuropsicotropi. In uno studio prospettico controllato, condotto dal nostro gruppo, la sospensione del farmaco in pazienti che assumevano da almeno sei mesi dosi terapeutiche di una benzodiazepina a lunga emivita è stata seguita da sintomi di astinenza, per lo più di lieve entità, in numero di pazienti dell'ordine del 25%, dopo una sospensione graduale e del 24%, dopo una sospensione preannunciata, ma non attuata<sup>36</sup>.

Questi dati consentono di guardare al trattamento dell'insonnia sia primaria che associata a depressione con ragionevole tranquillità, che è tanto più importante in quanto la ricerca farmacologica da anni fornisce alla clinica composti nuovi, con attività sedativa progressivamente minore e quindi in grado di agire sull'insonnia solo attraverso l'azione antidepressiva che non si esplica, come è noto, se non dopo un congruo periodo di latenza. In altri termini se lo psichiatra, da un lato è costretto a modificare il suo atteggiamento verso i problemi del sonno correlati ai disturbi dell'umore, dovendosi occupare dell'insonnia dei suoi pazienti quanto meno per alcune settimane dopo l'inizio di un trattamento con i nuovi antidepressivi, dall'altro può riconciliarsi con i farmaci attivi sul sonno che gli consentono di intervenire sull'insonnia in modo efficace e sicuro<sup>37</sup>. Anche i nuovi composti infatti non interferiscono con l'azione dei farmaci antidepressivi e non presentano rischi apprezzabili di dipendenza se la terapia è condotta in modo corretto per il tempo necessario. Questo vale in particolare per i nuovi ipnoinducenti non-benzodiazepinici sia pronti che a rilascio prolungato, che garantiscono una buona efficacia anche nell'insonnia terminale tipica della depressione, senza effetti di hang-over al risveglio<sup>38</sup>. La loro efficacia è stata valutata anche nell'insonnia che residua dopo la risoluzione dell'episodio depressivo, il cui controllo, come abbiamo già sottolineato, ha riflessi positivi sulla profilassi delle ricadute<sup>35 39</sup>. L'insonnia post-depressiva, tuttavia, spesso richiede un trattamento prolungato per cui la periodica alternanza del farmaco attivo sul sonno con un antidepressivo classico o comunque provvisto di azione sedativa può rappresentare un compromesso accettabile

sia per minimizzare il rischio di dipendenza che per evitare al paziente per lunghi periodi gli effetti indesiderati, di solito intensi, tipici dei farmaci antidepressivi con proprietà sedative. L'adozione di uno schema di questo tipo richiede naturalmente una presenza attiva dello psichiatra, nell'ambito di un valido rapporto con il paziente, che rimane indispensabile in ogni intervento terapeutico degno di questo nome.

Queste considerazioni valgono a maggior ragione per l'insonnia che accompagna la depressione farmaco-resistente e la depressione cronica, in cui il trattamento farmacologico, secondo lo schema appena descritto, può essere potenziato mediante la periodica manipolazione del ciclo sonno-veglia con cicli di deprivazione di sonno da associare al trattamento antidepressivo<sup>40</sup>.

### Considerazioni conclusive

Con questa breve rassegna ci siamo proposti di rivisitare i rapporti tra insonnia e depressione e le loro implicazioni per la ricerca e la pratica clinica dello psichiatra. La prima osservazione che ne scaturisce è la necessità per lo psichiatra di prestare all'insonnia un'attenzione ben maggiore di quella avuta negli ultimi decenni. Nella clinica dei disturbi dell'umore, lo psichiatra non può prescindere da considerare i disturbi del sonno, ed in particolare l'insonnia, un sintomo premonitore, un indicatore di gravità e una manifestazione residua di un quadro clinico non completamente risolto e quindi a rischio di ricadute.

Il ricorso ad antidepressivi di nuova generazione, appartenenti alla classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e di serotonina e noradrenalina (SNRI), ha reso questa esigenza ancor più urgente poiché le proprietà sedative di questi farmaci sono scarse quando non assenti o addirittura rimpiazzate da proprietà allertanti: in assenza di una terapia con un farmaco attivo sul sonno il paziente rimarrebbe in balia della sua insonnia con evidenti ricadute su qualità della vita e sulla compliance alla terapia per tutta la durata della latenza di effetto, di solito valutata attorno alle 3-4 settimane. A sostegno di questa strategia terapeutica è bene inoltre ricordare che l'insonnia in genere precede, anche di qualche settimana, l'insorgenza del quadro affettivo completo e che un numero crescente di studi controllati<sup>41 42</sup> è coerente nell'affermare che una precoce terapia con

un farmaco attivo sul sonno ha effetti positivi non solo sull'insonnia, ma probabilmente anche sulla successiva risposta antidepressiva.

L'estensione dell'approccio di spettro ai rapporti tra disturbi del sonno e dell'umore rappresenta nel prossimo futuro una delle prospettive più interessanti per la ricerca psicopatologica in rapporto alla medicina del sonno. In questa ottica è infatti possibile una rivisitazione delle insonnie cosiddette primarie del DSM-IV-TR<sup>43</sup>, e delle cosiddette dissonnie intrinseche dell'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*<sup>29</sup>, quali l'insonnia psicofisiologica ed il disturbo da mispercezione del sonno da un lato e i disturbi mentali, in particolare la depressione, dall'altro. Adottando questa concezione non ci troveremo più di fronte alla vulnerabilità reciproca tra due entità nosografiche distinte, ma ad una progressione da una forma affettiva paucisintomatica ad un unico disturbo dell'umore. Se l'ICSD definisce l'insonnia psicofisiologica come "un disturbo di somatizzazione della tensione con associazioni condizionate che ostacolano il sonno, che esita in una lamentela di insonnia e in un diminuito funzionamento diurno ad essa associato" e il disturbo da mispercezione del sonno come "un disturbo in cui la lamentela per l'insonnia o per l'eccessiva sonnolenza avviene in assenza di una evidenza oggettiva di un sonno disturbato", se insomma, il principio dicotomico "tutto-nulla" su cui si fonda il sistema tassonomico categoriale della psichiatria attuale non può negare la definizione di disturbo intrinseco del sonno che attribuisce loro la classificazione dell'ICSD o di disturbi primari del sonno secondo il DSM, ben diverso e meglio rispondente all'esperienza diretta del clinico si rivela il loro inquadramento nell'ottica della diagnosi di spettro. In questo modello, infatti, l'insonnia psicofisiologica rientra a buon diritto tra i disturbi dello spettro dell'umore o di quelli d'ansia e, in modo analogo, il disturbo da mispercezione del sonno, che non a caso, la tassonomia classica ripresa dall'ICSD<sup>29</sup> definisce "ipocondria del sonno", rientra direttamente tra i disturbi dello spettro dell'umore, all'interno del dominio "ritmicità e funzioni vegetative"<sup>44</sup>.

Questa nuova prospettiva permette anche il superamento della visione riduzionista che ha relegato i disturbi del sonno ad alterazioni del versante neurovegetativo se non addirittura a una mera patologia d'organo, finendo per far trascurare del tutto il fatto che il sonno si iscrive in uno stato partico-

lare della coscienza durante il quale le emozioni e gli altri aspetti della vita mentale sono altrettanto presenti ed in continuità con i vissuti della vita vigile. Questa tendenza che ha caratterizzato gli ultimi decenni del secolo scorso ha condotto i disturbi del sonno progressivamente fuori dall'orbita della psichiatria e li ha confinati nella neurofisiologia clinica e nella neurologia funzionale. Con lo sviluppo dell'approccio diagnostico di spettro per il clinico questo modo di concepire i disturbi del sonno mostra tutti i suoi limiti e la consapevolezza che un trattamento tempestivo e mirato all'insonnia può scongiurare la progressione del quadro verso un disturbo della sfera affettiva clinicamente significativo rende necessario che insieme all'insonnia che accompagna ogni disturbo dell'umore anche l'insonnia psicofisiologica e il disturbo da mispercezione del sonno siano recuperati all'attenzione e all'intervento della psicopatologia che ha gli strumenti teorici ed operativi per occuparsi degli aspetti neurofisiologici e molecolari in modo integrato con quelli soggettivi, individuali e sociali, che sottendono e sostengono ogni disturbo mentale.

## Bibliografia

- 1 Tanzi E, Lugaro E. *Trattato delle malattie mentali*. Milano: Società Editrice Libreria 1923.
- 2 Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Kupfer DJ. *Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987*. Sleep 1987;10:199-215.
- 3 Coble P, Foster FG, Kupfer DJ. *Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression*. Arch Gen Psychiatry 1976;33:1124-7.
- 4 Kupfer DJ, Foster FG, Coble P, McPartland RJ, Ulrich RF. *The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders*. Am J Psychiatry 1978;135:69-74.
- 5 Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Nakajima T, Shibui K, et al. *Sleep and mood disorders*. Sleep Med Rev 1997;1:45-56.
- 6 Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Kupfer DJ, Houck PR, Hoch CC, Stack JA, Berman SR, et al. *Reliable discrimination of elderly depressed and demented patients by electroencephalographic sleep data*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:258-64.
- 7 Agargun MY, Kara H, Solmaz M. *Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression*. J Psychiatr Res 1997;31:377-81.
- 8 Buysse DJ, Tu XM, Cherry CR, Begley AE, Kowalski J, Kupfer DJ, et al. *Pretreatment REM sleep and subjective sleep quality distinguish depressed psychotherapy remitters and nonremitters*. Biol Psychiatry 1999;45:205-13.
- 9 Ford DE, Kamerow DB. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?* JAMA 1989;262:1479-84.
- 10 Quera-Salva MA, Orluc A, Goldenberg F, Guilleminault C. *Insomnia and use of hypnotics: study of a French population*. Sleep 1991;14:386-91.
- 11 Terzano MG, Parrino L, Cirignotta F, Ferini-Strambi L, Gigli G, Rudelli G, et al.; and the Studio Morfeo Committee. *Studio Morfeo: insomnia in primary care, a survey conducted on the Italian population*. Sleep Med 2004;5:67-75.
- 12 Zammit GK, Weiner J, Damato N, Sillup GP, McMillan CA. *Quality of life in people with insomnia*. Sleep 1999;22(Suppl 2):S379-85.
- 13 Rööst M, Nilsson P. *Sleep disorders--a public health problem. Potential risk factor in the development of type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and premature aging*. Lakartidningen 2002;99:154-7.
- 14 Phillips B, Mannino DM. *Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease?* J Clin Sleep Med 2007;3:489-94.
- 15 Tan TL, Kales JD, Kales A, Soldatos CR, Bixler EO. *Biopsychobehavioral correlates of insomnia, IV: diagnosis Based on DSM-III*. Am J Psychiatry 1984;141:357-62.
- 16 Roberts RE, Shema SJ, Kaplan GA, Strawbridge WJ. *Sleep complaints and depression in an aging cohort: a prospective perspective*. Am J Psychiatry 2000;157:81-8.
- 17 Riemann D, Berger M, Voderholzer U. *Sleep and depression: results from psychobiological studies: an overview*. Biol Psychol 2001;57:67-103.
- 18 Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. *Insomnia and its treatment. prevalence and correlates*. Arch Gen Psychiatry 1985;42:225-32.
- 19 Nelson JC, Charney DS. *Primary affective disorders criteria and the endogenous reactive destination*. Arch Gen Psychiatry 1980;37:787-93.
- 20 Reynolds CF, Shipley JE. *Sleep in depressive disorders*. In: Hales RE, Frances AJ, editors. *Psychiatry update*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1985, pp. 341-51.
- 21 Peterson MJ, Benca RM. *Sleep in mood disorders*. Psychiatr Clin North Am 2006;29:1009-32.
- 22 Nelson JC, Portera L, Leon AC. *Residual symptoms in depressed patients after treatment with fluoxetine or reboxetine*. J Clin Psychiatry 2005;66:1409-14.
- 23 Menza M, Marin H, Opper RS. *Residual symptoms*

- in depression: can treatment be symptom-specific?* J Clin Psychiatry 2003;64:516-23.
- <sup>24</sup> Ohayon MM, Roth T. *Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders.* J Psychiatr Res 2003;37:9-15.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> Gillin JC. *Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders?* Acta Psychiatr Scand Suppl 1998;393:39-43.
- <sup>27</sup> Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. *The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders.* Gen Hosp Psychiatry 1997;19:245-50.
- <sup>28</sup> Giles DE, Kupfer DJ, Rush AJ, Roffwarg HP. *Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression.* Am J Psychiatry 1998;155:192-9.
- <sup>29</sup> American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual.* Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2001.
- <sup>30</sup> Kales A, Kales DJ. *Evaluation and treatment of insomnia.* In: Kales A, Kales DJ, editors. New York-Oxford: Oxford University Press 1984.
- <sup>31</sup> Catalan J, Gath DH. *Benzodiazepines in general practice: time for a decision.* Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290:1374-6.
- <sup>32</sup> Schweizer E, Rickels K. *Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management.* Acta Psychiatr Scand Suppl 1998;393:95-101.
- <sup>33</sup> Dominguez RA, Jacobson AF, Goldstein BJ. *Comparison of triazolam and placebo in the treatment of insomnia in depressed patients.* Curr Ther Res 1984;36:856-64.
- <sup>34</sup> Guazzelli M, Ciapparelli A, Balsamo EL, Gemignani A, Sarteschi P. *Treatment of insomnia related to depressive disorders. Effects of zolpidem versus flunitrazepam administration and withdrawal evaluated in a double-blind study.* Minerva Psichiatri 1993;34:193-203.
- <sup>35</sup> Fava M. *Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms.* J Psychopharmacol 2006;20(3 Suppl):29-34.
- <sup>36</sup> Guazzelli M, Panicucci P. *Gli effetti della sospensione del trattamento protratto con benzodiazepine.* In: Biggio G, a cura di. *Le benzodiazepine.* Milano: Springer 2000, pp. 218-25.
- <sup>37</sup> Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. *The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach.* CMAJ 2000;162:216-20.
- <sup>38</sup> Hair PJ, McCormack PL, Curran MP. *Spotlight on eszopiclone in insomnia.* CNS Drugs 2008;22:975-8.
- <sup>39</sup> Jindal RD, Buysse DJ, Thase ME. *Maintenance treatment of insomnia: what can we learn from the depression literature?* Am J Psychiatry 2004;161:19-24.
- <sup>40</sup> Wirz-Justice A, Terman M, Oren DA, Goodwin FK, Kripke DF, Whybrow PC, et al. *Brightening depression.* Science 2004;303:467-9.
- <sup>41</sup> Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. *Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder.* Biol Psychiatry 2006;59:1052-60.
- <sup>42</sup> Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. *Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia.* Sleep 2008;31:489-95.
- <sup>43</sup> *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR).* Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- <sup>44</sup> Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A, Shear K, et al. *The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology.* J Affect Disord 1999;54:319-28.