

Sonolência Excessiva e suas Conseqüências

Ademir Baptista Silva*, Gilmar Fernandes do Prado** & José Renato F. Bauab***

RESUMO

A sonolência excessiva diurna é um fenômeno muito comum na população em geral, com causas muito variadas. A sonolência tem sido responsabilizada por uma série de grandes acidentes, verdadeiras catástrofes, como a explosão da usina atômica de Chernobil, do grande derramamento de petróleo na costa do Alasca pelo petroleiro Exxon Valdez, e outros. Quando ocasionada por distúrbios orgânicos, como nas hipersonias do tipo narcolepsia ou em síndromes respiratórias que causam uma hipersonia secundária, necessitam de uma conduta diagnóstica e terapêutica específica. Os autores fazem uma revisão de variadas causas de sonolência, com atenção aos mecanismos fisiopatológicos e sugestões de tratamento.

UNITERMOS

Sonolência, doenças do sono, acidentes, sonolência excessiva, hipersonias, distúrbios do sono.

INTRODUÇÃO

Sonolência é uma manifestação normal do desejo periódico de dormir. Assim como a fome sinaliza para o comer e a sede para o beber, a sonolência sinaliza o dormir¹⁰. A sonolência caracteriza-se pela propensão (tendência) para dormir¹⁴. Quando excessiva ou inapropriada constitui uma manifestação de doenças do sono¹⁴.

A prevalência da sonolência excessiva na população geral tem sido pesquisada por varios autores^{6,21,26,34,42} variando de 0,3 a 13,3 %.

O bom desempenho de qualquer função está relacionado com o nível de vigília no momento da tarefa. Este conceito torna-se mais aplicável quando a tarefa é intelectual ou monótona¹. A desatenção devido à sonolência tem sido responsabilizada por desastres com conseqüências tão grandes que tiveram repercussão mundial, como o da usina nuclear de Chernobil, do petroleiro americano Exxon Valdez que derramou toneladas de petróleo bruto no Alasca, do acidente com o avião-correio na baía de Guantânomo (Cuba) e muitos outros, onde o erro humano contribuiu pelo menos em parte para o acontecimento²⁴.

A sonolência merece atenção também entre trabalhadores em turnos, como na indústria ou hospitais. Os médicos e as enfermeiras enfrentam este problema, lidando com fatores adversos, que muitas vezes, não estão na dependência da vontade ou poder decisório¹.

A sonolência relacionada com esquemas irregulares de sono se deve a fase do ritmo circadiano, ao tempo prévio de vigília, à extensão do turno de trabalho, à velocidade da rotação dos turnos, além do horário da rotação e o tempo livre entre os turnos^{1,2}. Temos dois princípios biológicos básicos regulando o tempo de atividade e de descanso¹. São os sistemas reguladores homeostático e circadiano. Estes sistemas agem independentemente de nossa vontade. O primeiro é a tendência fisiológica para o sono. Esta tendência é determinada por fatores internos e externos, que regulam os mecanismos de sono e vigília. Esta também é conhecida como a regulação homeostática do

* Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Neurologia da UNIFESP.

** Doutor em neurologia pela Disciplina de Neurologia da UNIFESP.

*** Estagiário de 3º ano da Disciplina de Neurologia da UNIFESP.

sono. O segundo tem relação com determinados horários do dia onde o alerta e desempenho são máximos, como no final da tarde e no início da manhã. Este sistema mantém o que chamamos de ritmo circadiano, que é bastante estável e contribui para modificações na tendência de sono em determinados horários. As oscilações do ritmo circadiano são comandadas por um marca-passo identificado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo¹. O ritmo circadiano depende de vários fatores, entre eles a temperatura corporal e a secreção de melatonina⁴³. Contrapondo-se a estes sistemas temos uma força regida pela vontade e dependente de fatores psicológicos, como a motivação. "Eu posso não querer dormir e por isso permaneço desperto". Isto pode ocorrer por um tempo limitado, sendo variável de pessoa a pessoa. Vamos ter um momento onde esta força dependente da vontade não mais se sobrepõe às tendências homeostática e circadiana para dormir, quando aparece a sonolência compulsória ou o sono inexorável. Da disputa entre estas forças, resulta mais ou menos sonolência. É da maior importância saber que nosso organismo está na dependência de um ritmo circadiano de 25 horas e não de 24 horas, como a convenção horária que rege o dia e a noite. Isto pode ser verificado em experiências denominadas de "free running", onde o indivíduo fica em condições de isolamento total de efeitos como luz e sons, quando o mesmo entra num ritmo de 25 horas e uma tendência ao sono bifásico. Este fato sugere que estamos forçando nosso relógio biológico em uma hora por dia, por meio dos chamados "zeitgebers", que são mecanismos de embarcamento de ritmos, ou seja, mecanismos que forçam um ritmo entrar em fase com outro ritmo de periodicidade diferente. Os indivíduos com mais dificuldade de sono sentem mais este fenômeno. Temos implicação deste fato no chamado fenômeno do "jet lag", por esta razão verifica-se que vôos no sentido oeste-leste causam mais problemas que vôos em sentido contrário. Estes fatores devem ser levados em conta no aparecimento da sonolência diurna, uma vez que os mecanismos usados para combater a sonolência devida a esquemas irregulares de sono, às vezes levam a mais distúrbios de sono, ao forçar ou entrar em oposição a estes mecanismos fisiológicos de regulação do ciclo sono-vigília.

As doenças que interferem com o sono noturno tem importância no aparecimento da sonolência diurna, pois o sono não pode ser negligenciado e sua falta leva ao débito de sono, que é cumulativo e só pode ser refeito com horas de sono. O débito crônico de sono traz consequências sérias para o ser humano e estudos modernos de extensão de sono mostram que muito se

pode fazer para recuperação desses indivíduos, com medidas simples de extensão do período de sono.

Os transtornos de sono, que predispoem à sonolência excessiva, tem sido considerados fatores predominantes na ocorrência de acidentes, sejam eles domésticos ou no trabalho. Os acidentes durante o trabalho tem maior importância por suas implicações socioeconômicas. Entre estes, podemos citar como exemplos os acidentes ocorridos na usina nuclear de Chernobyl, no Petroleiro Exxon Valdez³¹, na Usina Three Miles Island, no jato acidentado na Baía de Guantânamo, acidentes ferroviários, onde as investigações oficiais apontaram erro humano como principal causa dos acidentes. Os acidentes em meios de transporte são os mais investigados por sua frequência e consequências. Nestas investigações são relatados sérios problemas de fadiga e ou sonolência causadas ou não por doenças de sono e alterações do ritmo circadiano. São estudados o envolvimento de dois fatores não patológicos desencadeadores de sonolência / fadiga⁸. O primeiro seria o excesso de horas em serviço ininterrupto e o segundo, períodos irregulares de trabalho e descanso.

Por outro lado, as empresas de transportes (maioria) não possuem departamentos ou equipes que orientem os empregados quanto a esquemas de trabalho e descanso, que evitem problemas relacionados com estes aspectos. Os responsáveis falham em considerar os perigos decorrentes da sonolência e da fadiga no desempenho das pessoas que operam meios de transporte. No caso do petroleiro Exxon Valdez, acidentado no Alasca em 1989, apurou-se que o mestre de navegação falhou em observar a corrente de gelo e o outro marinheiro que o substituiu estava na hora do acidente sobrecarregado por excessiva carga de trabalho. Este acidente causou US\$3,4 milhões de dólares de prejuízo em carga, US\$25 milhões pelo petroleiro, US\$ 3 bilhões para limpar a área de derramamento de petróleo e ressarcir prejuízos até o momento, além de US\$ 5 bilhões que a Exxon foi condenada a pagar por danos. Estes dados foram levantados pela NTSB³¹, que é uma agência federal americana independente, responsável pela investigação de acidentes em todos os meios de transporte, determinando suas prováveis causas e recomendando medidas preventivas. O acidente aéreo com um DC-8 na baía de Guantânamo, investigado pela NTSB, mostrou que a tripulação estava em serviço por cerca de 18 horas e tinham voado por aproximadamente 9 horas, ao tempo do acidente. A companhia tinha planejado o retorno da aeronave para Atlanta após o descarregamento, o que chegaria a 24 horas de serviço ininterrupto e 12 horas de vôo, o máximo permitido em vôos internacionais. Neste caso, as causas prováveis do

acidente foram a capacidade de julgamento, poder de decisão e habilidade do piloto e da tripulação diminuídas devidas aos efeitos da fadiga. O piloto não conseguiu avaliar bem as condições de aterrissagem na aproximação final, e quando tentou corrigir o erro foi incapaz de evitar um obstáculo, causando o acidente.

A prevenção desses acidentes pode ser feita com medidas relativamente simples, onde o respeito ao ritmo biológico do operador é o fator mais importante para a sua segurança e de milhares de pessoas que dependem de sua destreza em situações de emergência. Em situações rotineiras, onde o trabalho é realizado quase que automaticamente, a maior prática deixa de ser um fator positivo e, às vezes, pode-se tornar até um fator de risco. O sono é capaz de prejudicar o raciocínio do mais experiente profissional e a tranquilidade do mesmo pode ser um fator promotor do sono. Devemos respeitar os ditames de nossa fisiologia, para que nosso corpo nos obedeça. O sono é sem dúvida um desses ritmos biológicos, onde mais facilmente podemos observar a importância dos fatores fisiológicos, que compõem o que chamamos de homeostase. Este equilíbrio homeostático não pode ser rompido, com pena de as consequências serem as piores. Isto é válido para todos os seres vivos, porém reveste-se de um sentido especial na espécie humana, onde a inteligência pode modificar de maneira anti-fisiológica o próprio organismo, trazendo efeitos os mais variáveis e incontroláveis.

Motoristas com idades inferiores a 30 anos são particularmente mais vulneráveis a acidentes automobilísticos no período do amanhecer, enquanto que no grupo de pessoas idosas, acima dos 70 anos, o período de maior incidência de acidentes foi entre 10:00 e 11:00 horas, sendo entre 14,00 e 17,00 horas para a faixa etária entre 50 e 59 anos. Esses autores apontam como solução para evitar os acidentes uma educação de trânsito mais abrangente, enfatizando que o único meio seguro de evitar o acidente é parar o carro.

Várias patologias tem contribuído para a sonolência diurna^{9,13,16,18,19}, entre estas a distonia paroxística noturna, pode ser uma causa de difícil diagnóstico, devendo ser lembrada em casos de sono fragmentado²⁷.

A classificação internacional dos distúrbios do sono de 1990²⁰ elenca as causas de sonolência excessiva:

1 – Transtornos psicofisiológicos/comportamentais:

- Higiene de sono inadequada
- Sono insuficiente

2 – Transtornos psiquiátricos:

- Transtornos do humor
- Alcoolismo

3 – Fatores ambientais:

- Transtornos do sono por modificações ambientais
- Transtornos do sono induzidos por toxinas

4 – Uso de drogas

5 – Doenças respiratórias do sono:

- Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)
- Síndrome da apnéia central do sono
- Síndrome da hipoventilação alveolar primária
- Taquipnéia neurogênica do sono

6 – Transtornos do movimento:

- Transtorno dos movimentos periódicos dos membros

7 – Alterações do ciclo sono-vigília:

- Sono longo
- Mudanças de fuso horário
- Trabalho em turno
- Síndrome do atraso de fase do sono
- Síndrome do avanço de fase do sono
- Ciclo de sono diferente de 24 horas
- Padrão sono-vigília irregular.

8 – Doenças do sistema nervoso central:

- Narcolepsia
- Hipersonia primária
- Hipersonia pós-traumática
- Hipersonia recorrente
- Mioclonias fragmentadas
- Síndrome da subvigilância
- Doença de Parkinson
- Demência
- Doença do sono.

9 – Outras causas:

- Transtornos do sono relacionados com menstruação
- Transtornos do sono relacionados com gravidez

Algumas doenças listadas acima serão examinadas em seguida. A narcolepsia tem como um dos sintomas principais a sonolência excessiva diurna, porém com o avançar da idade ocorre fragmentação do sono independente da narcolepsia. Contudo, a sonolência da narcolepsia não depende dos efeitos da fragmentação do sono devidos à idade. Caracteriza-se por excessiva sonolência diurna, períodos de sono REM no início do sono, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e, por fim, a cataplexia. Esta última é definida como uma fraqueza muscular intermitente, bilateral, de início abrupto, desencadeada por estímulos emocionais, com duração de alguns segundos a 20 minutos. Pode ser uma fraqueza generalizada ou limitada a certos grupos

musculares como os de sustentação do pescoço. Sua frequência é variável e pode até mesmo estar ausente. O principal sintoma da narcolepsia é motivo para a visita ao médico é a sonolência excessiva diurna, que tipicamente começa entre a idade de 10 e 30 anos de idade. Inicia-se com uma tendência de dormir em situações e locais onde muitas pessoas teriam dificuldade em manter-se despertas, como salas de aula, durante leitura e após alimentação. Porém, durante a evolução do quadro nota-se o aparecimento de episódios de sono em situações não usuais, como andar, durante exercício físico, estímulo doloroso e atividades estimulantes. O paciente queixa-se de ataques de sono que começam com peso nos membros, incapacidade de focar a visão e manter os olhos abertos e perda do tônus muscular cervical. Porém, nem todos episódios de sono têm esta maneira de instalação; muitas vezes o paciente é dominado por um súbito estado de sono sem sintomas premonitórios. Tipicamente, cada episódio de sono tem duração de 10 a 30 minutos e após, o paciente sente-se alerta e disposto, característica que o diferencia de outras condições que produzem hiperssonolência. A sonolência excessiva do paciente narcoléptico não se limita somente aos ataques de sono, mas geralmente o paciente tem o hábito de ter vários cochilos e microssonos durante o dia, demonstrando um estado persistente de hiperssonolência. Os demais sintomas de narcolepsia ocorrem em frequência variável e não obrigatoriamente estão todos presentes. A paralisia do sono ocorre em cerca de 25% dos narcolépticos, tipicamente no início do sono, em que o indivíduo mantém-se alerta, porém, sem movimentação voluntária da musculatura apendicular, estando apenas funcionantes a musculatura respiratória e ocular extrínseca. As alucinações hipnagógicas estão presentes em 30% dos narcolépticos e são caracterizadas como sonhos vividos com alucinações visuais sensitivas e auditivas.

A narcolepsia incide entre 0,05% e 0,07% da população americana e 1/3 têm história familiar positiva.

Classificação da narcolepsia:

Idiopática

Sintomática

- Neoplasia cerebrais
- Esclerose múltipla
- Pós encefalítica
- Distúrbios vasculares
- Doenças endócrinas
- Trauma cranioencefálico
- Doenças degenerativas do sistema nervoso

central

A forma sintomática da narcolepsia é determinada pelo aparecimento dos sintomas da doença em pacientes previamente acometidos por outras doenças²³.

Há algumas evidências que fortalecem a hipótese de narcolepsia sintomática, além da simples ocorrência de sintomas próprios da doença em pacientes portadores de outras doenças. Dentre elas, destacam-se a ocorrência de lesões no tronco cerebral ou diencefalo, a ocorrência de outros sinais ou sintomas neurológicos antes do aparecimento da narcolepsia, a ausência de história familiar de narcolepsia e a ausência de antígeno DR2.

Quanto à fisiopatologia da narcolepsia, acredita-se que haja anomalias no sono REM, especialmente nos mecanismos da atonia desta fase. Desta forma, a narcolepsia é uma doença caracterizada pela intrusão do sono REM no período de vigília. Através do estudo da narcolepsia canina³² e o estudo post mortem de cérebros humanos²⁸ descobriu-se interações nos sistemas monoaminérgicos e colinérgicos e de seus respectivos receptores, influenciando na gênese dos principais sintomas da narcolepsia, tais como, a cataplexia e a hiperssonolência diurna. A hiperatividade colinérgica na formação reticular pontina (PRF) mediada por receptores muscarínicos (M2) somando-se à hipoatividade dos neurônios monoaminérgicos no tronco cerebral, mais especialmente, neurônios adrenérgicos no locus coeruleus e serotoninérgicos nos núcleos da rafe, poderia levar ao sono REM e episódios de atonia muscular que lembram a cataplexia. Entretanto, a maior parte do tempo este sistema monoaminérgico estaria hiperfuncionante na tentativa de diminuir a sonolência diurna causada pela inativação de receptores $\alpha 1$ adrenérgicos na amígdala e córtex frontal²⁹. A queda abrupta deste mecanismo compensador levaria a hiperatividade colinérgica. A partir destes achados nomeou-se os neurônios colinérgicos como neurônios REM-off. Associado a esses achados encontrou-se alterações nos receptores distribuídos nestas vias, levando-se a postular que esses neurônios não são independentes, mas interagem entre si na regulação do sono REM e na sonolência diurna^{28,28,31}. Há uma interrelação entre os neurônios monoaminérgicos e colinérgicos, em que os primeiros, através de terminais gabaérgicos, inibem os neurônios colinérgicos da formação reticular pontina (PRF) e também seriam auto-inibíveis. Por outro lado, o sistema colinérgico-colineceptivo seria auto-excitatório.

A PRF também sofreria ação inibitória da substância negra reticulada, através de vias gabaérgicas e estimula

a substância negra compacta, através de eferentes colinérgicos e glutamatérgicos. O estudo dos receptores destas vias ajudou na elucidação de um modelo fisiopatológico da narcolepsia, embora este ainda esteja incompleto. Foram encontrados aumentos significativos de receptores presinápticos monoaminérgicos D2 no locus coeruleus, receptores muscarínicos M2 nas vias colinérgicas e receptores dopaminérgicos D2 no striatum. Paralelamente, houve diminuição de receptores adrenérgicos no córtex frontal e amígdala. Houve também hiperatividade serotoninérgica em muitas regiões do cérebro. Sendo assim, considerando-se os achados neuroquímicos e de neurotransmissores, foi possível estabelecer uma hipótese para a fisiopatologia da narcolepsia. A hiperatividade do sistema monoaminérgico levaria a uma sensibilização do sistema colinérgico e, pelas propriedades de auto-inibição do primeiro e auto-excitação deste último, haveria a entrada do sono REM no período de vigília juntamente com a atonia manifesta. Esta seria a resposta de um sistema inibido e corroboraria com os achados de aumento de receptores muscarínicos M2 e de dopamina D2 no striatum. A diminuição da atividade dos receptores adrenérgicos α_1 , poderia ser o causador de uma hiperatividade monoaminérgica e responderia pela sonolência crônica, marcada pela hiperssonolência diurna na narcolepsia. Há sugestões de que a inativação destes receptores adrenérgicos α_1 seria um defeito auto-imune; o antígeno de histocompatibilidade HLA DR2 está presente em quase todos os narcolépticos.

O tratamento da narcolepsia se faz com medidas de higiene de sono e medicações^{9,12}. O uso de estimulantes é a base do tratamento para a sonolência excessiva e os antidepressivos tricíclicos, e mais modernamente a fluoxetina, são as armas para os fenômenos relacionados ao sono REM, como cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas.

Os distúrbios respiratórios do sono tem uma contribuição muito importante para os estados de sonolência excessiva e para muitos, esse grupo de doenças responde pela maioria dos casos. Dentre os distúrbios respiratórios temos a apnéia do sono como a doença mais importante. Indivíduos com ronco e sonolência diurna são propensos a apresentar apnéia do sono, principalmente se for obeso ou hipertenso. Apnéia do sono pode ser definida como a cessação da respiração por mais de 10 segundos durante o sono. A simples presença de episódios de apnéia não caracteriza doença. Os indivíduos adultos podem apresentar entre 20 e 30 apnéias durante uma noite, sem que possamos afirmar que sofrem de doença respiratória do sono. Para a caracterização da síndrome da apnéia do sono

precisamos levar em consideração também o estado clínico do indivíduo. A síndrome da apnéia obstrutiva do sono caracteriza-se por ronco, solência excessiva diurna, paradas respiratórias com duração superior a 10 segundos durante o sono, índice de apnéia (número de apnéias por hora de sono) maior que 5 apnéias por hora, distúrbios cognitivos, distúrbios do comportamento, distúrbios do humor, e da esfera sexual^{37,38}. Os portadores de apnéia geralmente são obesos, muito embora a ausência de obesidade não exclua a doença e, também, o fato de ser obeso não torna um indivíduo compulsoriamente portador de apnéia. Os pacientes com apnéia obstrutiva, freqüentemente apresentam também um certo número de eventos respiratórios não obstrutivos e semi-obstrutivos. Quadros puros de apnéia central são mais raros e geralmente tem como sintomatologia mais insônia do que sonolência.

Recentemente foi descrito um novo padrão de distúrbio respiratório do sono denominado de síndrome do aumento da resistência das vias aéreas superiores, onde não há padrão francamente obstrutivo ou mesmo de semi-obstrução, mas um aumento da resistência à passagem do ar nas vias aéreas superiores, levando ao despertar frequente. Os pacientes queixam-se de sonolência diurna, muitos apresentam ronco alto, outros nem mesmo ronco apresentam, principalmente se do sexo feminino, levando a dificuldade de diagnóstico, principalmente no diagnóstico diferencial com narcolepsia ou outras hipersonias primárias ou idiopáticas. Para dificultar ainda mais o diagnóstico foram descritos padrões que lembram muito narcolepsia, inclusive com latência curta do REM e início de sono em REM, no teste da latência múltipla. A medida da pressão transesofágica por balão é o meio diagnóstico mais seguro.

O tratamento dos distúrbios respiratórios do sono é feito a partir de um enfoque multidisciplinar, variando desde medidas de higiene de sono até cirurgias de grande porte^{40,41}.

As consequências dos distúrbios respiratórios do sono na vida do indivíduo são as mais perversas, com desdobramentos nas áreas profissional e econômica, área familiar e afetiva. Acidentes são relatados com freqüência em portadores de distúrbios respiratórios do sono⁴⁴.

A memória tem certa relação com o sono, sendo que os deficits de memória podem ser devidos a microsono³⁹. O microsono faz parte do grande espectro da sonolência excessiva, causada por estes distúrbios do sono.

Na prática clínica deparamos, freqüentemente, com pacientes que apresentam o sono perturbado pelos chamados movimentos periódicos dos membros, que

podem aparecer junto com a chamada síndrome das pernas inquietas. Estes casos podem não ser de fácil diagnóstico e os médicos tem de estar atentos para isto. Quando feito o diagnóstico, o tratamento medicamentoso é relativamente simples e o prognóstico é bom.

SUMMARY

Excessive daytime sleepiness may be a common finding in the general population. An excessive somnolence leading to distraction may be the cause of important accidents, truly catastrophes. The accident with the oil tanker Exxon Valdez in the coast of Alaska and the the nuclear accident of Chernobyl may be examples of how a distracted staff, owing to many reasons, may lead to disaster. There are many specific causes for an excessive sleepiness due to primary hypersomnias, as narcolepsy, or to secondary hypersomnias, like respiratory syndromes. Some examples of the latter are the sleep apneas. The authors make a review of the most common and important causes of excessive daytime sleepiness, focusing on the pathophysiology and treatment.

KEY WORDS

Excessive sleepiness, hypersomnias, sleep disturbances

Referências

1. Akerstedt T. Work hours, sleepiness and underlying mechanisms. *J Sleep Res.*, 4(Suppl.2),15-22, 1995.
2. Akerstedt, T.; Czeisler, C.; Dinges, D.F.; Horne, J.A. Accidents and sleepiness: a consensus statement from the International Conference on Work hours, sleepiness and accidents. *J Sleep Res.*, 3: 195,1994.
3. App, W.E.; Boatwright, G.W.; Ostrander, S.E.; Unruh, M.M.; Winslow, D.H. Disorder of excessive daytime somnolence: a case series of 1.000 patients. *J Ky Med Assoc.*, 88(8): 393-6, 1990.
4. Autret, A.; Lucas, B.; Lebras-Henry, F.; Toffol, B. Symptomatic narcolepsies. *Sleep*, 17: 21-24, 1994.
5. Bédard, M.A.; Montplaisir, J.; Malo, J.; Richer, F.; Rouleau, I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). *Pediatrics*, 92(2): 284-5, 1993.
6. Bixler, E.O.; Kales, A.; Soldados, C.R.; Kales, J.D.; Heraley, S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry*, 136: 1257-62, 1979.
7. Carskadon, M.A. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test(MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 19: S19-S24, 1986.
8. Carskadon, M.A.; Dement, W.C. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology*, 18: 107-13, 1986.
9. Chaudhary, B.A.; Husain, I. Narcolepsy. *J Fam Pract*, 36(2): 207-13, 1993.
10. Culebras, A. *Clinical Handbook of Sleep Disorders*. Ed. Butterworth-Heinemann. 55-60, 1996.
11. Feinsilver, S.H.; Hertz, G. Respiration during sleep in pregnancy. *Clin Chest Med*; 13(4): 637-44, 1992.
12. Gernaat, H.B.; Haffmans, P.M.; Kneegting, H.; Birkenhäger, T.K. Tranlycypromine in narcolepsy. *Pharmacopsychiatry*, 28(3): 98-100, 1995.
13. Guilleminault, C.; Dement, W. 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci* 31: 13-27, 1977.
14. Guilleminault, C.; Mignot, E.; Partinen, M. Controversies in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep*, 17: 106, 1994.
15. Guilleminault, C.; Stoohs, R.; Clerk, A. Daytime somnolence: therapeutic approaches. *Neurophysiol Clin*, 23(1): 23-33, 1993.
16. Guilleminault, C.; Stoohs, R.; Clerk, A.; Simmons, J.; Labanowski, M. Excessive daytime somnolence in women with abnormal respiratory efforts during sleep. *Sleep*, 16(8 Suppl): S137-8, 1993.
17. Hillerdal, G.; Hetta, J.; Lindholm, C.E.; Hultcrantz, E.; Boman, G. Symptoms in heavy snorers with and without obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 111(3): 574-81, 1991.
18. Horne, J.A.; Reyner, L.A. Sleep related vehicle accidents. *Br Med J.*, 310(6979): 565-7, 1995.
19. Horne, J.A.; Reyner, L.A. Driver sleepiness. *J. Sleep Res.*, 4(Suppl. 2): 23-29, 1995.
20. ICSD-International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, chairman, Rochester,Mn.: American Sleep Disorders Association, 1990.
21. Karacan, I.; Thornby, J.I.; Anch, M. et al. Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban Florida county. *Soc Sci Med*, 10: 239-44, 1976.
22. Lamphere, J.; Young, D.; Roehrs, T.; Wittig, R.M.; Zorick, F.; Roth, T. Fragmented sleep, daytime somnolence and age in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr*, 20(1): 49-54, 1989.
23. Lankford, D.A.; Wellman, J.J.; O'Hara, C. Posttraumatic narcolepsy in mild to moderate closed head injury. *Sleep*, 17(8 Suppl): S25-8, 1994.
24. Lauber, J.K.; Kayten, P.J. Sleepiness, circadian dysrhythmia and fatigue in transportation system accidents. *Sleep*, 11(6): 503-512, 1988.
25. Lipson, E.; Ahmed, T.; Kiel, M.H.; Chediak, A.D. Restrictive chest bellows disease and frontometaphyseal dysplasia. *Chest*, 103(4): 1264-5, 1993.
26. Lugaresi, E.; Cirignota, F.; Zucconi, M.; Mondini, S.; Lenzi, P.I.; Coccagna, G. Good and poor sleepers: an epidemiological survey of the San Marino population. In: Guilleminault C, Lugaresi E. eds. *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long term evolution*. New York: Raven Press, 1-12, 1983.
27. Maccario, M.; Lustman, L.T. Paroxysmal nocturnal dystonia presenting as excessive daytime somnolence. *Arch Neurol*, 291-4, 1990.
28. Mamelak, M. A perspective on narcolepsy. *Encephale*, 18(4): 347-51, 1992.
29. Mamelak, M. A model for narcolepsy. *Can J.Psychol*, 45(2): 194-220, 1991.
30. Mitler, M.M. Daytime sleepiness and cognitive functioning in sleep apnea. *Sleep*, 16(8 Suppl): S68-70, 1993.
31. Mitler, M.M.; Erman, M.; Hajdukovic, R. The treatment of excessive somnolence with stimulant drugs. *Sleep*, 16(3): 203-6, 1993.
32. National Transportation Safety Board. Grounding of the U.S. Tankship Exxon Valdez on Bligh Reef, Prince William Sound, near Valdez, Alaska, March 24. Report No NTSB/MAR-90/04. Accession No PB90-916405, 1989.
33. Nishino, S.; Reid, S.M.; Dement, C.W.; Mignot, E. Neuropharmacology and neurochemistry of canine narcolepsy. *Sleep*, 17: 84-92, 1994.
34. Olson, L.G.; King, M.T.; Hensley, M.J.; Saunders, N.A. A community study of snoring and sleep-disordered breathing symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*, 152(2): 707-10, 1995.
35. Palm, L.; Nordin, V.; Elmqvist, D.; Blennow, G.; Persson, E.; Westgren, U. Sleep and wakefulness after treatment for craniopharyngioma in childhood; influence on the quality and maturation of sleep. *Neuropediatrics*, 23(1): 39-45, 1992.
36. Partinen, M.; Rimpela, M. Sleeping habits in a population of 2016 Finnish adults. Yearbook health ed res 1982. Helsinki: The National Board of Health, 26: 253-60, 1982.
37. Partinen, M.; Telakivi, T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 15(6 Suppl): S1-4, 1992.

38. Phillips, B.; Cook, Y.; Schmitt, F.; Berry, D. Sleep apnea: prevalence of risk factors in a general population. *South Med J*, 82(9): 1090-2, 1989.
39. Roth, T.; Roehrs, T.; Zwyghuizen-Doorenbos, A.; Stepanski, E.; Wittig, R. Sleep and memory. *Psychopharmacol Ser*, 6: 140-5, 1988.
40. Sangal, R.B.; Sangal, J.M. P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr*, 26(3): 146-53, 1995.
41. Sangal, R.B.; Thomas, L.; Mittler, M.M. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest*, 101(4): 898-902, 1992.
42. Smith-Nowara, W.W.; Wiggins, C.I.; Walch, J.K. Sleepiness in an adult population: prevalence, validity, and correlates. In: PeterJH, Penzel T, Podszus T, von Wichert P, eds. *Sleep and Health Risk*. Berlin: Springer-Verlag, 78-83, 1991.
43. Tzischinsky, O.; Pal, I.; Epstein, R.; Dagan, Y.; Lavie, P. The importance of timing in melatonin administration in a blind man. *J Pineal Res*, 12(3): 105-8, 1992.
44. Tan, W.C.; Koch, T.H. Evaluation of obstructive sleep apnoea in Singapore using computerised polygraphic monitoring. *Ann Acad Med Singapore*, 20(2): 196-200, 1991.