

SONO, DEPRESSÃO E TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

(2.^a Parte)

FILIPE ARRIAGA

Clínica Psiquiátrica Universitária. Faculdade de Medicina de Lisboa/ Hospital de Santa Maria. Lisboa

R E S U M O

A investigação do sono nas perturbações depressivas registou importantes avanços nas últimas duas décadas. O presente artigo de revisão ocupa-se das diferentes vertentes dessa investigação, incluindo a descrição neurofisiológica das alterações do sono associadas à depressão e o estudo dos efeitos dos tratamentos antidepressivos sobre o sono. A informação disponível é discutida em função da hipótese de que certas alterações do sono têm significado patogénico, tal como é pressuposto por vários modelos teóricos das relações entre sono e depressão. O alcance e limitações destes modelos é objecto de breve avaliação crítica, sendo comentados alguns problemas teóricos e metodológicos que se colocam à investigação do sono nas perturbações psiquiátricas.

S U M M A R Y

Sleep, Depression and Antidepressant treatments

Sleep research in depressive disorders has advanced considerably in the last two decades. In this review we highlight the different facets of this research, including neurophysiological descriptions of sleep disturbances in depression and data regarding the effects of antidepressant treatments on sleep. The available information is discussed taking into consideration a possible pathogenic role of certain sleep changes in depression, as assumed by several theoretical models. The scope of these models and their explanatory power are briefly analysed. Some comments are made on conceptual and methodological problems in the field of sleep research in psychiatric disorders.

SONO E EFEITO ANTIDEPRESSIVO

Dados provenientes de diversas linhas de investigação sugerem a relação entre o efeito antidepressivo, obtido através de diferentes modalidades de tratamento, e a indução de determinadas modificações do sono. Serão assim revistos os efeitos dos fármacos antidepressivos sobre o sono e discutido o seu possível significado terapêutico. Na mesma perspectiva serão abordadas as repercussões terapêuticas das manipulações do sono, quer por métodos de privação quer por intervenções farmacológicas selectivas.

Acções dos antidepressivos sobre o sono

Através de estudos realizados tanto em voluntários saudáveis como em doentes, dispõe-se de uma informa-

ção bastante completa sobre as modificações do sono induzidas pelos diferentes fármacos antidepressivos. No que se refere à duração e continuidade do sono, facilmente se constata uma diversidade de efeitos, aparentemente relacionável com o perfil farmacológico *sedativo* ou *activador*, podendo estar implicados diferentes tipos de acções neuroquímicas⁵⁷. Alguns fármacos antidepressivos comportam-se como sedativos e hipnóticos, reduzindo a latência do sono e aumentando a sua duração e eficiência; é o caso da amitriptilina^{39,58-61}, dotiepina⁶², maprotilina⁶²⁻⁶⁴, mianserina^{62,65} e trazodona^{66,67}. Em contrapartida, uma redução e/ou fragmentação do sono é produzida por antidepressivos como a imipramina⁶⁸⁻⁷¹, clomipramina⁷²⁻⁷⁴, nortriptilina^{50,72}, desipramina^{72,75}, vários inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRSs)^{64,76} e a moclobemida^{77,78}.

Os efeitos sobre o sono lento profundo são também variáveis. Muitos antidepressivos aumentam o sono profundo, mas tricíclicos como a imipramina e a clomipramina produzem o efeito oposto^{69,72,74,75}; os inibidores das mono-amino-oxidases (IMAOs) não modificam o sono lento profundo ou aumentam-no ligeiramente⁷⁹⁻⁸¹; a ausência de efeito é também observada com vários ISRSs^{64,76}. Por sua vez o lítio induz um aumento do sono lento profundo⁸²⁻⁸⁵.

No *Quadro 2* são sumarizados os efeitos de vários antidepressivos sobre a continuidade do sono e a quantidade de sono lento profundo.

Quadro 2 – Efeitos dos antidepressivos sobre a continuidade do sono e o sono lento profundo (SLP)

Antidepressivos	Continuidade	SLP
Tricíclicos	↑↓	↑↓
Mianserina	↑	↑
Trazodona	↑	↑
ISRSs	↓=	↓=
IMAOs	↓	↓
Moclobemida	↑	↑

Em contrapartida, independentemente das características químicas e farmacológicas, a maioria dos antidepressivos exerce o mesmo tipo de efeito sobre o sono REM. Trata-se de um efeito supressor, traduzido por uma redução drástica das respectivas quantidade e percentagem, habitualmente associado a prolongamentos da latência do sono REM. Durante tratamentos prolongados, o efeito surge numa fase inicial, é duradouro (não há desenvolvimento de tolerância) e dá invariavelmente lugar a um aumento compensatório do sono REM na sequência da interrupção do tratamento.

Tal sucede com tricíclicos como a imipramina⁶⁸⁻⁷¹, clomipramina⁷²⁻⁷⁴, nortriptilina⁵⁰⁻⁷² e desipramina⁷²⁻⁷⁵; tetracíclicos como a mianserina^{62,65} e a maprotilina⁶²⁻⁶⁴; ISRSs como a zimelidina, fluoxetina, fluvoxamina e citalopram^{64,76}; com IMAOs clássicos como a fenelzina^{80,86,87}, nialamida^{79,86}, isocarboxazida⁸¹, clorgilina e pargilina^{79,80} e tranilcipromina⁸⁸.

Também sugestivas são as observações de que a electroconvulsivoterapia prolonga a latência do sono REM e produz uma redução da sua quantidade e percentagem^{45, 89-91}.

A robustez e constância destes efeitos levou Vogel, ainda na década de 70, a formular a hipótese de que o mecanismo da acção antidepressiva estaria dependente da supressão do sono REM^{44,92,93}. Na verdade, é muito sugestivo o facto de um largo conjunto de terapêuticas antidepressivas, incluindo tratamentos não-farmacológicos, serem supressoras do sono REM. Segundo Vogel, a acção supressora seria terapêutica pelo facto de implicar uma redução da *pressão* para o sono REM, revertendo a

distribuição anómala desse estado de sono que caracterizaria o sono dos deprimidos.

A favor da sua hipótese, o autor cita a ausência do efeito com psicofármacos não-antidepressivos, fazendo notar que a supressão do sono REM induzida pelo álcool, barbitúricos, opiáceos e derivados anfetamínicos tem uma intensidade reduzida e associa-se ao desenvolvimento de tolerância. Aponta também a existência de uma relação temporal entre a ocorrência da supressão máxima do sono REM e o início da acção antidepressiva; contudo, essa relação parece ser mais nítida no caso dos IMAOs, enquanto com os tricíclicos e a electroconvulsivoterapia as evidências são contraditórias. Ainda a favor da hipótese de Vogel, há indicações de que os efeitos iniciais sobre o sono REM têm valor preditivo em relação à evolução e resposta à terapêutica^{92,94,95}.

No entanto, alguns fármacos antidepressivos parecem ser desprovidos de propriedades supressoras do sono REM. A ausência de qualquer redução da quantidade e percentagem de sono REM foi relatada com a trimipramina⁸⁷, o iprindol^{87,96}, a viloxazina⁹⁷ e a trazodona^{66,67}; os resultados com a doxepina são discordantes^{87,98}. Por seu turno, a moclobemida produz um aumento da percentagem de sono REM⁷⁸, o mesmo sucedendo com a nefazodona (fármaco ainda em fase de investigação). Nos casos da viloxazina, trazodona e moclobemida foram relatados aumentos da latência do sono REM, sendo a nefazodona o único medicamento antidepressivo que parece reduzir esse período de latência.

No *Quadro 3* são apresentados os efeitos de vários antidepressivos sobre as características do sono REM (percentagem e latência).

Quadro 3 – Efeitos dos antidepressivos sobre sono REM

Antidepressivos	% sono REM	Latência
Tricíclicos	↓	↑
ISRSs	↓	↑
IMAOs	↓	↑
Iprindol	=	↑
Trazodona	=	↑
Nefazodona	↑	↓
Moclobemida	↑	↑

Há entretanto justificação para alguma reserva em relação à aparente ausência de efeito supressor do sono REM com alguns antidepressivos. Por um lado, como já o próprio Vogel⁴⁴ comentou em relação à trimipramina e à doxepina, poderá tratar-se de fármacos com reduzida eficácia terapêutica nas formas de depressão endógena, em relação às quais a hipótese foi originalmente formulada. Por outro lado, levantam-se dúvidas em relação às doses e esquemas de tratamento utilizados nalguns dos citados

estudos; desconhece-se se a utilização de doses mais elevadas, com maior eficácia terapêutica, não estaria associada a outro tipo de efeitos sobre o sono.

Privações de sono

A hipótese de que o efeito antidepressivo é mediado por modificações do sono pode ser testada através de manipulações experimentais do ciclo vigília-sono em doentes deprimidos, avaliando os respectivos efeitos terapêuticos. Essas manipulações experimentais incluem vários tipos de procedimentos, entre os quais as privações de sono.

As privações de sono podem ser totais, parciais (primeira ou segunda metade da noite) ou selectivas (apenas um estado ou fase específica do sono é eliminado). Os efeitos antidepressivos obtidos com as privações totais e parciais estão bem documentados na literatura, referenciando-se a publicação, nas últimas três décadas, de várias dezenas de trabalhos sobre o tema; igualmente estão disponíveis artigos de revisão relativamente recentes⁹⁹⁻¹⁰¹. O número de estudos com privações selectivas do sono REM é muito mais reduzido; a privação do sono lento profundo, embora ensaiada em voluntários saudáveis, tem não só uma execução delicada como gera resultados de interpretação problemática, pois associa-se a uma profunda disrupção da arquitectura do sono¹⁰².

Os efeitos antidepressivos da privação total de sono foram inicialmente reportados por Schulte¹⁰³ e Plug e Tolle¹⁰⁴. Seguiu-se a observação de que efeitos semelhantes eram produzidos por privações parciais, tanto da primeira metade^{105,106} como da segunda metade da noite¹⁰⁷. Está hoje em dia confirmado que estes efeitos são mais frequentes e intensos na depressão endógena, quando comparados com os obtidos em depressões de tipo *neurótico e reactivo*^{99-101,108}. A presença de variação diurna do humor, com agravamento matinal, foi reconhecida como variável preditora da resposta às privações de sono¹⁰⁹. Em várias perturbações ansiosas o efeito é nulo ou deletério¹⁰⁸, tendo sido ocasionalmente relatadas melhorias discretas da sintomatologia esquizofrénica¹¹⁰ e efeitos benéficos em estados depressivos associados a perturbações esquizofrénicas¹¹¹.

Implicando um procedimento não-invasivo, de execução simples e geralmente bem tolerado, as privações parciais e totais tornaram-se uma modalidade atractiva de tratamento antidepressivo. Num recente artigo de Leibenluft e Wher¹¹¹ são identificadas como válidas as seguintes aplicações terapêuticas: tratamento antidepressivo alternativo; potenciação dos efeitos dos fármacos antidepressivos; facilitação do início da acção dos antidepressivos e prevenção da recorrência; têm ainda utilização como teste diagnóstico e preditor da resposta terapêutica.

As percentagens de doentes que, nos diferentes grupos diagnósticos, respondem às privações totais e parciais aproximam-se das observadas com os antidepressivos tricíclicos; contudo, tendo um início rápido (com frequência, logo após a primeira sessão de privação), o efeito terapêutico é de curta duração e tende a ser revertido pela primeira noite de recuperação; verifica-se também que as privações da primeira metade da noite produzem um

efeito menos intenso e de início mais lento^{99-101,108,112,113}. De qualquer modo, o padrão temporal da resposta terapêutica difere claramente do observado com os antidepressivos tricíclicos.

O mesmo não parece suceder com as privações selectivas do sono REM. Segundo as observações de Vogel⁹³, tanto o tempo de latência como a duração da resposta terapêutica são idênticos aos observados com os tricíclicos; verifica-se também que os doentes que não respondem à privação selectiva do sono REM também não respondem aos antidepressivos tricíclicos; outra coincidência entre o tratamento farmacológico e a privação selectiva é a possibilidade de a melhoria terapêutica estar relacionada com a ocorrência de um *rebound* do sono REM. Por outro lado, o papel crítico desempenhado pela privação do sono REM explicaria a observação de que as privações da segunda metade da noite - onde se concentra a maior parte do sono REM - produzem um efeito mais robusto, quando comparadas com as privações da primeira metade. Também outras manipulações do ciclo vigília-sono, como o avanço mantido do período de sono, são capazes de produzir efeitos terapêuticos¹¹⁴.

Estudos bioquímicos permitem, por sua vez, identificar linhas de convergência entre os hipotéticos mecanismos implicados nos efeitos dos antidepressivos e as alterações produzidas pela privação do sono REM^{99,100,108}.

No seu conjunto, estas observações são concordantes com a hipótese de que a supressão do sono REM é um mecanismo de acção comum a várias modalidades de tratamento antidepressivo, estando implicada uma reversão das alterações do sono REM responsáveis pela depressão^{92,93}.

Em doentes bipolares, ou com pré-disposição para a doença bipolar, tanto as privações de sono como os antidepressivos são indutores de viragens para mania¹⁰⁸. Em relação com a hipótese de Vogel, foi por nós proposto que a privação selectiva do sono REM poderia constituir um modelo experimental da viragem para mania¹¹⁵. Anteriormente, Wher et al¹¹⁶ haviam sugerido que a privação de sono é a via pela qual vários factores precipitam crises de mania, não se sabendo, porém, se a privação selectiva do sono REM é capaz de produzir o mesmo efeito. No animal há indicações de que a privação de sono REM induz acentuada excitabilidade comportamental, bem como alterações catecolaminérgicas semelhantes às que se supõe estarem implicadas na mania. Verificámos que o pré-tratamento com lítio previne os sinais comportamentais de hipersensibilidade dopaminérgica induzida pela privação selectiva de sono REM, o que constitui uma validação farmacológica da hipótese inicial. Os nossos resultados têm uma consistência adicional pelo facto de se saber que o lítio impede o desenvolvimento da hipersensibilidade dopaminérgica induzida por outros métodos experimentais.

Mas outros autores têm sugerido que a melhoria clínica induzida pelas privações de sono dependeria não de mecanismos relacionados com o sono REM, mas sim da correcção das alterações da quantidade e distribuição do sono lento profundo¹¹⁷. Esta regularização estaria associada a fenómenos regulatórios desencadeados pelos diferentes métodos de privação. Em pelo menos num estudo foi detectado que a normalização do sono lento

profundo ocorria quando havia resposta terapêutica à privação de sono, mas não no caso contrário⁵. Novas investigações serão necessárias para confirmar esta observação, especialmente tendo em conta que as alterações do sono lento profundo tendem a persistir em fases de remissão e constituiriam mesmo um indicador de vulnerabilidade para a doença depressiva. Noutra perspectiva, Beersma e Hoofdaker¹¹⁸ formularam a hipótese de que a supressão da intensidade do sono lento seria o mecanismo responsável pelos efeitos antidepressivos das privações de sono, incluindo as privações selectivas do sono REM.

Manipulações farmacológicas selectivas

Outras manipulações experimentais do sono recorrem à administração de fármacos com acções selectivas sobre determinados estados e fases do sono.

Importa destacar que alguns dos resultados obtidos através desta abordagem não são concordantes com a hipótese de que a supressão do sono REM é responsável pelo efeito terapêutico antidepressivo. Em particular, a manipulação farmacológica do sistema colinérgico - que exerce um papel facilitatório sobre o sono REM^{54,119-121} - permite a indução de alterações específicas da quantidade e distribuição do sono REM, sendo possível a reprodução das modificações do sono REM típicas da depressão. Contudo, essas alterações do sono não se acompanham do desencadeamento de sintomas depressivos, mesmo em indivíduos com história de doença afectiva; inversamente, a correcção farmacológica das alterações do sono REM em deprimidos pode ser obtida através de compostos experimentais desprovidos de acção antidepressiva.

Outros estudos farmacológicos recorrem à administração de compostos com acções selectivas sobre o sono lento profundo, mas a informação disponível é ainda insuficiente para testar a hipótese de que a acção antidepressiva está associada a modificações do sono lento profundo. Está bem estabelecido o controlo serotoninérgico do sono lento profundo, através de mecanismos mediados pelos receptores 5-HT2/1C; nesta medida, o sono lento profundo é reconhecido como um marcador válido da função 5-HT2/1C no homem¹²².

Desde logo essa hipótese parece ser contrariada pelo facto de os vários antidepressivos exercerem efeitos muito variáveis sobre as fases 3 e 4. Acresce que a indução de aumentos específicos da quantidade de sono lento profundo, através da administração de antagonistas selectivos dos receptores 5-HT2/1C, não está necessariamente associada a efeitos antidepressivos¹²³. Mas há a possibilidade destas manipulações farmacológicas originarem um aumento da quantidade e percentagem do sono lento profundo, sem contudo corrigirem a sua distribuição anómala, que seria característica da doença depressiva.

Por outro lado, em estudos por nós realizados, colhemos evidências de que a promoção farmacológica do sono lento profundo tem repercussões terapêuticas em certos estados ansiosos e depressivos não-endógenos, não se traduzindo por um genuíno efeito antidepressivo¹²³⁻¹²⁴.

O mesmo tipo de efeito bioquímico sobre os receptores

5-HT2/1C (e/ou a sua dessensibilização) é produzido por vários antidepressivos, não se conhecendo a sua exacta contribuição para o efeito terapêutico¹²⁵⁻¹²⁷. É admissível que o aumento do sono lento profundo, por via do antagonismo dos receptores 5-HT2/1C, explique alguns efeitos terapêuticos dos antidepressivos não directamente relacionados com a acção antidepressiva. Referimo-nos concretamente à sua eficácia em quadros ansiosos e neuróticos, que tem sido objecto de interpretações diversas¹²⁷.

Avançamos assim a hipótese de que o antagonismo dos receptores 5-HT2/1C constitui a via pela qual uma larga variedade de compostos exerce efeitos benéficos sobre perturbações de configuração neurótica em que nomeadamente predominam a ansiedade generalizada e a insónia. Tratar-se-ia de uma acção mediada pelos efeitos sobre o sono lento profundo e provavelmente desprovida de especificidade, no sentido em que não corrige qualquer disfunção com significado etiológico ou patogénico. O mesmo tipo de acção bioquímica parece dissociado da eficácia terapêutica na depressão endógena e também nas perturbações de pânico e obsessivo-compulsivas; em contrapartida, é no grupo de fármacos supressores do sono REM que se encontram os medicamentos mais activos nestas últimas perturbações.

O *Quadro 4* inclui um resumo dos efeitos terapêuticos das diferentes manipulações do sono, incluindo as priva-

Quadro 4 – Efeitos terapêuticos das manipulações do sono

Manipulações do sono	Eficácia terapêutica
Privações totais e parciais	Doença depressiva
Privações selectivas do sono REM	Doença depressiva (efeito atípico)
Promoção farmacológica selectiva do sono lento profundo	Ansiedade generalizada e insónia Depressões <i>menores</i> Estados ango-depressivos

ções e as intervenções farmacológicas selectivas.

DISCUSSÃO

Vários modelos e hipóteses pretendem explicar o complexo conjunto de relações entre sono, depressão e tratamentos antidepressivos. Estão em causa diferentes interpretações sobre um possível mecanismo patogénico da depressão relacionado com o sono. Fundamentalmente têm sido valorizados três grandes tipos de mecanismos: 1) Desinibição do sono REM; 2) Avanço de fase do sono REM; 3) Défice do sono lento profundo e da actividade delta. Uma caracterização detalhada destas hipóteses foi por nós feita noutra publicação¹²⁸.

A ocorrência de uma desinibição do sono REM, admitida por Vogel^{92,93}, ajusta-se às alterações relativas à ciclicidade e intensidade deste estado do sono, mas não explica a redistribuição da actividade delta que, segundo alguns autores, é uma perturbação específica da depressão. De um modo geral, é ainda congruente com os efeitos conhecidos dos tratamentos antidepressivos sobre o sono, e também

com o eventual significado terapêutico desses efeitos.

A hipótese do déficit do sono lento profundo - déficit do *processo S*, segundo Borbély¹¹⁷-, associada ao conhecimento das interações entre a intensidade desta fase e o sono REM, permite explicações satisfatórias do padrão de sono na depressão. Contudo, não integra adequadamente as observações dos efeitos dos fármacos antidepressivos sobre o sono, nem os efeitos das privações selectivas do sono REM.

Mais recentemente, a possível relação entre o sono lento e a depressão foi objecto de diferente formulação¹¹⁸. É postulado um papel patogénico directo do sono lento, em relação com a hipótese de que a supressão da intensidade do sono lento seria o mecanismo responsável pelos efeitos terapêuticos das privações de sono, incluindo a privação selectiva do sono REM. Trata-se afinal de uma modificação da hipótese de Borbély; continua a ser requerido um aumento da pressão do sono lento para a produção do efeito terapêutico, mas sem ser exigido um déficit do processo S para explicar a depressão.

A hipótese do avanço de fase, inicialmente formulada por Papoušek¹²⁹, embora eventualmente aplicável a um subgrupo de doentes deprimidos, é directamente contraditada pelo facto de a *hora biológica* do sono REM estar preservada na maioria dos deprimidos.

Importa assim reconhecer que nenhum dos modelos propostos tem suficiente poder explicativo para abranger o conjunto de fenómenos conhecidos. Esta situação é atribuível a lacunas e imprecisões do conhecimento empírico actual, mas também a problemas conceptuais e teóricos.

Desde logo identifica-se a necessidade de novas investigações que se ocupem de avaliações longitudinais e de casos de risco, determinações de taxas de sensibilidade e especificidade e estudo das relações com outros índices neurobiológicos. Poderá assim obter-se informação sobre a existência de alterações do sono específicas da depressão ou definidoras de vulnerabilidade para a doença depressiva, bem como o esclarecimento do seu significado fisiopatológico. Para esta última finalidade contribuirá também o recurso a manipulações experimentais do sono, através de métodos mais selectivos e refinados.

Em particular, são indispensáveis novos estudos sobre as relações entre a intensificação e avanço do sono REM e a redução da actividade delta, que ocorrem no primeiro ciclo de sono. O conhecimento dos mecanismos interactivos entre diferentes estados e fases do sono poderá vir a resolver a disputa sobre o mecanismo básico responsável pelas alterações do sono na depressão.

Do ponto de vista teórico, julgamos estarem implicados os próprios sistemas e métodos de descrição em fisiologia do sono. Há razões para questionar a validade das variáveis poligráficas habitualmente estudadas, tanto no que se refere ao seu significado biológico como ao seu poder discriminativo. Dados preliminares sugerem a utilidade do estudo de aspectos não-convencionais, nomeadamente relacionados com a micro-estrutura do sono e a sua dinâmica interna. Finalmente poderá estar em causa o modo de entender as relações entre sono e perturbações psiquiátricas. As disfunções do sono, tal como outras

perturbações neurobiológicas, poderão não caracterizar entidades nosológicas ou diagnósticas, mas relacionar-se com sintomas e dimensões psicopatológicas. Só por si esta possibilidade explica a deficiente sensibilidade e especificidade das alterações biológicas associadas às perturbações psiquiátricas, obrigando a repensar as estratégias de investigação que têm sido seguidas em psiquiatria biológica.

BIBLIOGRAFIA

57. MENDELSON WB, GILLIN JC, WYATT RJ: Human Sleep and its Disorders. New York: Plenum Press 1987; 123-128
58. DUNLEAVY DL, BREZINOVA V, OSWALD I, MACLEAN AW, TINKER M: Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. Br J Psychiatry 1972; 120: 663-672
59. ZUNG WWK: Effect of antidepressant drugs on sleep and dreaming: III. On the depressed patient. Biol Psychiatry 1969; 1: 283-287
60. HARTMAN E, CRAVENS J: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep: III. The effects of amitriptyline. Psychopharmacologia, 1973; 33: 185-202
61. KUPFER DJ, FOSTER FG: EEG sleep in depression. In: Williams, RI ed Sleep disorders: Diagnosis and Treatment. New York: Wiley 1984; 163-204
62. POLC P, HAEFELY W, SCHNEEBERGER J: Effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants on the sleep wakefulness cycle. In: Koella WP, Levin P eds. Sleep' 1976. Basel: Karger 1977; 380-382
63. JOVANOVIĆ U, BROCKER E, DURRIGL V, HAJNSEK F, KIRST D, ROGINA V, RONIK J, STOJANOVIĆ V, TAN-ELI, B.: The effect of maprotiline on the waking state and on the sleep patterns in normal subjects and in patients suffering from depression. In: Kiehlholz, P ed. Depressive Illness: Diagnosis, Assessment and Treatment. Bern: Hans Huber 1972; 180-194.
64. NICHOLSON AN, PASCOE PA: 5-Hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibition: Studies on sleep in man. Neuropharmacology 1986; 25: 1079-1083
65. NICHOLSON AN, PASCOE PA, STONE BM: Modulation of catecholamine transmission and sleep in man: Studies with mianserin hydrochloride and nomifensine. Neuropharmacology, 1986; 25: 271-274
66. MOURET J, LEMOINE P, MINUIT MP, BENKELFAT C, RENARDET M: Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects: A polygraphic study. Psychopharmacology 1988; 95: S37-S43
67. SCHARF MB, SACHAIS BA: Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. J Clin Psychiatry 1990; 51 (suppl. 9): 13-17
68. TOYODA J: The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. Folia Psychiatrica Japonica 1964; 18: 198-221
69. RITVO ER, ORNITZ EM, LaFRANCHI SC, WALTER RD: Effects of imipramine on the sleep dream cycle: An EEG sleep study in boys. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1967; 22: 465-468
70. HARTMANN E: The effects of four drugs on sleep in man. Psychopharmacologia 1968; 12: 346-353
71. DURRIGL V, ROGINA V, STOJANOVIĆ V, HAJNSEK F, GUBAREV N, JOVANOVIĆ UJ: Drugs - study of two substances. In Jovanovic, U.J. ed. The Nature of Sleep. Stuttgart: Fischer-Verlag 1973; 203-208
72. DUNLEAVY DL, BREZINOVA V, OSWALD I, MACLEAN AW, TINKER M: Changes during weeks in effects on tricyclic drugs on the human sleeping brain. Br J Psychiatry 1972; 120: 663-672
73. PASSOUANT P, CADILHAC J, BILLIARD M: Withdrawal of the paradoxical sleep by the clomipramine: A electrophysiological, histochemical and biochemical study. Int J Neurol 1975; 10: 186-197
74. LACEY JH, CRISP AH, CRUTCHFIELD M, HAWKINS C, HARTMANN M: Clomipramine and sleep: A preliminary communication. Postgrad Med J 1977; 53 (suppl. 4): 40-45
75. ZUNG WWK: Antidepressant drugs and sleep. Exp Med Surg 1969; 27: 124-137
76. KAFI S, MERICA H, GAILLARD JM: The effects of indalpine - a selective inhibitor of 5-HT uptake - on rat paradoxical sleep. Eur J Pharmacol 1984; 79: 257-264
77. BLOIS R, GAILLARD JM: Effects of moclobemide on sleep in healthy human subjects. Acta Psychiatr Scand 1990; 360 (suppl.): 73-75.
78. MONTI JM, ALTERWAIN P, MONTI D: The effects of moclobemide

- on nocturnal sleep of depressed patients. *J Affect Disord* 1990; 20: 201-208
79. CRAMER H, KUHLO W: Effets des inhibiteurs de la monoaminoxydase sur le sommeil et l'électroencephalogramme chez l'homme. *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica* 1967; 67: 658-669
80. KUPFER DJ, BOWERS MB: REM sleep and central monoamine oxidase inhibition. *Psychopharmacologia* 1972; 27: 183-190
81. SHIRAKURA K: Effects of isocarboxide on sleep. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1973; 27: 117-142
82. KUPFER DJ, REYNOLDS CF, WEISS BL, FOSTER FG: Lithium carbonate and sleep in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 79-84
83. MENDELS J, CHERNIK DA: The effects of lithium carbonate on the sleep of depressed patients. *International Pharmacopsychiatry* 1973; 8: 184-192
84. CHERNIK DA, COCKRANE C, MENDELS J: Effects of lithium carbonate on sleep. *J Psychiatr Res* 1974; 10: 133-146
85. CHERNIK DA, MENDELS J: Longitudinal study of the effects of lithium carbonate on the sleep of hospitalized depressed patients. *Biol Psychiatry* 1974; 9: 117-123
86. AKINDALE MO, EVANS JI, OSWALD I: Monoamine oxidase inhibitors, sleep and mood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1970; 29: 47-56
87. DUNLEAVY DL, OSWALD I: Phenelzine, mood response and sleep. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 353-356
88. Le GASSICKE J, ASHCROFT GW, ECCLESTONE D, EVANS JI, OSWALD I, RITSON EB: The clinical state, sleep, and amine metabolism of a tranylcypromine addict. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 357-364
89. COHEN H, DEMENT W: Sleep changes in threshold of electroconvulsive shock in rats after deprivation of paradoxical phase. *Science* 1965; 158: 1318-1319
90. KAEBLING R, KOSKI EG, HARTWIG CD: Reduction of rapid eye movement sleep after electroconvulsive treatment. *J Psychiatr Res* 1968; 6: 153-157
91. DELUCA AM, PIVIK RT, CHOROVER SL: Electroconvulsive shock effects on sleep and cortical steady potential in the rat. *Physiol Behav* 1977; 18: 997-1003
92. VOGEL GW, McABEE BK, BARKER K, THURMOND A: Endogenous depression improvement and REM pressure. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 96-97
93. VOGEL GW, THURMOND A, GIBBONS P, SLOAN K, BOYD M, WALKER M: REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 765-791
94. WIRZ-JUSTICE A, PUHRINGER W, HOLE G: Response to sleep deprivation as a predictor of therapeutic results with antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1222-1223
95. HOCHLI D, RIEMANN D, ZULLEY J, BERGER M: Initial REM sleep suppression by clomipramine: A prognostic tool for treatment response with a major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1217-1220
96. BAXTER BL, GLUCKMAN MI: Iprindole: An antidepressant which does not block REM sleep. *Nature* 1969; 223: 750-752
97. BREZINOVA V, ADAM K, CHAPMAN K: Viloxazine, sleep and subjective feelings. *Psychopharmacology* 1977; 55: 121-128
98. KARACAN I, BALCKBURN AB, THORNBURY JI, OKAWA M, SALIS PJ, WILLIAMS RL: The effect of doxepin HCL (Sinequan) on sleep patterns and clinical symptomatology of neurotic depression patients with sleep disturbance. In: *Sinequan - A Monograph of Recent Clinical Studies*. Amsterdam: Excerpta Medica 1975; 4-22
99. WU JC, BUNNEY WE: The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: Review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14-21
100. WEHR T: Effects of sleep and wakefulness in depression and mania. In: *Monplaisir J, Godbout R eds London: Oxford University Press* 1990; 121-139
101. LEIBENLUFT E, WEHR T: Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149: 159-168
102. HORNE J A: Functional aspects of human slow wave sleep (hSWS). In: *Wauquier A, Dugovic C, Radulovacki, M eds Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects*. New York: Raven Press 1987; 91-108
103. SCHULTE W: Kombinierte Psycho- und pharmakotherapie bei melancholikem. In: *Kranz H, Pterilowitsch N eds. Probleme der Pharmakopsychiatrischen Kombinationen und Langzeitbehandlung*. Basel: Karger 1966; 64-91
104. PFLUG B, TOLLE R: Therapy for endogenous depression by sleep deprivation: Practical and theoretical consequences. *Nervenarzt* 1971; 117-124
105. SCHILGEN VB, BISCHOF W, BLASZKIEWICZ F, BREMER W, RUDOLF GAE, TOLLE R: Totaler und partieller schlafentzug in der behandlung von depressionen. *Arneim-Forsch (Drug research)* 1976; 26: 1171-1173
106. SCHILGEN VB, TOLLE R: Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 267-271
107. GOETZE U, TOLLE R: Antidepressant effects of partial sleep deprivation during the 1st half of the night. *Psychiatr Clin* 1981; 14: 129-149
108. GILLIN JC: The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7: 351-364
109. ELSENGA S, VAN DEN HOOFDAKKER RH: Response to total sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *J Psychiatr Res* 1987; 21: 151-161
110. KORANYI EK, LEHMANN HE: Experimental sleep deprivation in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1960; 2: 534-544
111. FAHNDRICH E: Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Res* 1981; 5: 277-285
112. SACK DA, DUNCAN W, ROSENTHAL NE, MENDELSON WE, WEHR RA: The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy for depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 219-224
113. PHILIPP M: The course of depression after sleep deprivation. *Nervenarzt* 1978; 49: 120-123
114. WEHR TA, WIRZ-JUSTICE A, GOODWIN FK, DUNCAN W, GILLIN JC: Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206: 710-713
115. ARRIAGA F, DUGOVIC C, WAUQUIER A: Effects of lithium on dopamine behavioural supersensitivity induced by rapid eye movement sleep deprivation. *Neuropsychobiology* 1988; 20: 23-27
116. WEHR TA, SACK DA, ROSENTHAL NE: Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 201-204
117. BORBÉLY AA: The S-deficiency hypothesis of depression and the two-process model of sleep regulation. *Pharmacopsychiatry* 1987; 20: 23-29.
118. BEERSMA DGM, VAN DEN HOOFDAKKER RH: Can non-REM sleep be depressogenic? *J Affect Dis* 1992; 24: 101-108
119. GILLIN JC, SITARAM N, MENDELSON WB, WYATT RJ: Physostigmine alters onset but not duration of REM sleep in man. *Psychopharmacology* 1978; 58: 111-114
120. POLAND RE, TONDO L, RUBIN RT, TRELEASE RB, LESSER IM: Differential effects of scopolamine on nocturnal cortisol secretion, sleep architecture, and REM latency in normal volunteers: Relation to sleep and cortisol abnormalities in depression. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 403-412
121. BERGER M, RIEMANN D, HOCHLI D, SPIEGEL R: The cholinergic rapid eye movement sleep induction test with RS-86. State or trait marker of depression? *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 421-428
122. DUGOVIC C, WAUQUIER A, LEYSEN JE, JANSSEN PAJ: Role of serotonin-S2 receptors in the control of sleep-wakefulness states. In: *Wauquier A, Dugovic C, Radulovacki M eds. Slow Wave Sleep: Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects*. New York: Raven Press 1987; 183-196
123. ARRIAGA F, RUIZ I, LARA E, GELDERS Y: Ritanserin, an original thymosthenic for the treatment of dysthymia: A double blind placebo-controlled study. *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 15th Congress (Book of Abstracts)* 1986; 168
124. PAIVA T, ARRIAGA F, WAUQUIER A, LARA E, LARGO R, NUNES LEITÃO J: Effects of ritanserin on sleep disturbances of dysthymic patients. *Psychopharmacology* 1988; 96:395-399
125. GREEN AR, HEAL DJ, JOHNSON P, LAURENCE BE, NIMGAONKAR VL: Antidepressants treatments: Effects in rodents on dose-response curves of 5-hydroxytryptamine- and dopamine-mediated behaviours and 5-HT2 receptor number in frontal cortex. *Br J Pharmacol* 1983; 80: 377-385
126. MONTIGNY C, BLIER P.: Effects of antidepressant treatments on 5-HT neurotransmission: Electrophysiological and clinical studies. In: *Usdin, E. ed. Frontiers in Biochemical and Pharmacological Research in Depression*. New York: Raven Press 1984; 223-239
127. FULLER RW: Pharmacological modification of serotonergic function: Drugs for the study and treatment of psychiatric and other disorders. *J Clin Psychiatry* 1990; 47 (suppl.): 4-8
128. ARRIAGA F: Modelos explicativos das alterações do sono na depressão. *Psiquiatria Clínica* 1993; 14: 219-229
129. PAPOUSEK M: Chronobiologische aspekete der Zyklothymie.