

SONO, DEPRESSÃO E TRATAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

(1.^a Parte)

FILIFE ARRIAGA

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

RESUMO

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.

SUMMARY

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.

INTRODUÇÃO

Os modernos estudos poligráficos permitiram demonstrar que o sono dos deprimidos tem características próprias, o que veio abrir novas perspectivas no estudo fisiopatológico, clínico e nosológico das perturbações afectivas.

Apesar de apreciáveis esforços de investigação, desenvolvidos sobretudo nos últimos vinte anos, não é ainda conhecido o significado das alterações do sono associadas à depressão. Tem sido admitido o papel patogénico de algumas dessas alterações, mas a confirmação desta hipótese depende de dados e argumentos relativos às várias vertentes da relação entre sono e depressão.

A primeira parte deste artigo de revisão ocupa-se da descrição das alterações do sono na depressão; importará tirar conclusões relativamente à consistência e especificidade dessas alterações e, em particular, sobre a possibilidade de cons-

tituírem marcadores neurobiológicos da doença depressiva. Numa segunda parte serão abordadas as relações entre o efeito terapêutico antidepressivo e o sono. Tal diz respeito quer às acções dos antidepressivos sobre o sono, quer à obtenção de efeitos terapêuticos através de manipulações do sono e do ciclo vigília-sono. Em qualquer dos casos, importará conhecer se a indução de modificações do sono está implicada na produção do efeito terapêutico. Finalmente serão discutidas as dificuldades que se colocam à explicação teórica dos dados actualmente disponíveis, identificando-se problemas que só investigações futuras poderão resolver.

ALTERAÇÕES POLIGRÁFICAS DO SONO NA DEPRESSÃO

Desde as investigações pioneiras de Diaz-Guerrero¹ tornou-se aparente que a depressão está associada a

importantes alterações poligráficas do sono. Estão implicadas modificações da duração e continuidade do sono, da sua arquitectura e das características do sono REM. Estas alterações, que serão a seguir objecto de descrição detalhada, são listadas no *Quadro 1*. Há indicações de que outros aspectos da fisiologia do sono poderão ser relevantes para a discriminação entre populações de doentes psiquiátricos²⁻⁴, mas o seu carácter preliminar leva-nos a limitar a presente revisão às alterações das medidas convencionais do sono.

Quadro 1 – Alterações poligráficas do sono na depressão

Duração	↓ ↑	Tempo total de sono Latência do sono
Continuidade	↑ ↑ ↓	Reacções de despertar Transições de fase Eficiência do sono
Arquitectura	↑ ↓ ↓	Fase 1 Sono lento profundo Actividade delta no 1º ciclo
Sono REM	↓ ↑ ↓	Latência do sono REM Duração e densidade no 1º ciclo Sono REM no último terço da noite

Reconhece-se ser nas formas de depressão endógena que as alterações do sono configuram um padrão mais consistente. Mas importará determinar até que ponto essas alterações são susceptíveis de validar subtipos clínicos de depressão ou, alternativamente, representam um continuum de gravidade⁵. As conclusões são naturalmente dificultadas por problemas relacionados com as próprias definições diagnósticas de depressão. Em qualquer caso, estudos por nós realizados em doentes com estados depressivos moderados e crónicos (distímia primária) favorecem a sua separação neurofisiológica das formas graves de doença depressiva^{2,6,7}.

Duração e continuidade do sono

A ocorrência de alterações da continuidade e duração do sono está documentada num largo número de estudos. O tempo total de sono está habitualmente diminuído, o que surge como resultado do aumento da latência do sono, da maior frequência e duração dos períodos de despertar e ainda do acordar precoce; nestas condições, a eficiência do sono está reduzida; para além de serem mais frequentes as transições para o estado de vigília, observa-se um maior número de transições entre as diferentes fases⁵. No seu conjunto, estas perturbações definem uma redução e fragmentação do sono.

Deve notar-se que nalguns casos a depressão acompanha-se de hipersónia. Trata-se de um fenómeno insuficientemente estudado, cuja frequência nos doentes deprimidos foi estimada em 9%⁹. A possível relação com características sintomatológicas ou subtipos de depressão não está esclarecida, embora tenha sido notada a associa-

ção com sintomas de apatia e inibição psicomotora^{10,11}. Por outro lado, foram relatadas variações nos mesmos doentes em função da gravidade do estado depressivo¹². Já a relação entre a hipersónia e a idade é um dado de observação seguro. Vários estudos mostram uma maior duração do sono nocturno em grupos de deprimidos jovens quando comparados com grupos de normais^{13,14}. De um modo geral, sabe-se que a continuidade do sono está consideravelmente mais perturbada nos deprimidos idosos¹⁵.

Arquitectura e estrutura do sono

Na depressão observam-se alterações da arquitectura e estrutura do sono que envolvem tanto medidas do sono lento (fases 1-4 N.REM) como do sono REM.

A redução do sono delta ou sono lento profundo (fases 3 e 4) e o aumento da fase 1 foram pela primeira vez relatados por Diaz-Guerrero¹, em doentes com depressão endógena. Esta observação viria a ser confirmada por outros investigadores¹⁶⁻²⁰. Em estudos mais recentes, perturbações idênticas são descritas em grupos de doentes com os diagnósticos de depressão *unipolar e bipolar*, depressão *primária* e depressão *major*, de acordo com definições de diferentes sistemas classificativos²¹⁻²⁹. Tem sido admitido que o aumento das fases 1 e 2 corresponde a um fenómeno de preenchimento do tempo de sono como consequência da redução do sono lento profundo.

A diminuição do sono lento profundo – tanto no que se refere à sua duração em minutos como às percentagens do sono total – é um dado de observação particularmente consistente nos estados depressivos. A redução da fase 4, e menos frequentemente da fase 3, parece ocorrer mesmo em deprimidos jovens quando outras variáveis do sono têm valores normais¹³; as fases 3 e 4 estão também reduzidas em deprimidos com hipersónia³⁰. Por outro lado, há indicações de que a diminuição da fase 4 persiste nos períodos de remissão clínica, mesmo quando ocorre uma normalização de outras variáveis do sono e em particular da latência do sono REM³¹.

Mais recentemente, através da aplicação de métodos computadorizados de análise, foi detectada uma redução do número absoluto de ondas delta durante o sono lento; igualmente está diminuída a *produção* de actividade delta, isto é, há uma diminuição do número de ondas delta por minuto de sono lento^{32,33}. A redução da actividade delta é especialmente marcada no primeiro ciclo de sono, embora ocorra também nos restantes ciclos; esta distribuição temporal contrasta com a observada em voluntários normais, em que a produção de actividade delta sofre uma redução progressiva ao longo de consecutivos períodos de sono lento³³. Por outro lado, resultados comparáveis foram obtidos usando a análise espectral de registos EEG de uma noite de sono; uma significativa redução da potência espectral (na banda dos 0.5-2.0 Hz) foi descrita nos doentes deprimidos³².

A observação de uma reduzida actividade delta no primeiro período de sono lento é especialmente interessante na medida em que a duração desse período define também a latência do sono REM, que está reduzida nos

doentes deprimidos. A redistribuição da actividade delta do primeiro para o segundo período de sono lento, bem como o aumento da produção de movimentos oculares rápidos no primeiro período de sono REM, são alterações mais frequentes na depressão endógena do que noutras patologias neurológicas e psiquiátricas^{34,35}.

Outras observações sugerem que a diminuta produção de sono delta no primeiro período de sono lento pode corresponder a uma disfunção neurobiológica característica da depressão. Em especial, sabe-se que a duração da vigília tem uma influência reduzida sobre a actividade delta no primeiro período de sono lento, tanto nos doentes deprimidos como em indivíduos saudáveis; no entanto, a produção de actividade delta no mesmo período é significativamente mais baixa nos doentes deprimidos³⁶.

No que se refere à quantidade de sono REM (duração, percentagem do sono total), há uma manifesta discordância na literatura. Em diferentes estudos, a quantidade de sono REM foi descrita como estando reduzida^{19,37,38}, aumentada^{30,39} ou como sendo normal^{16,23,30}. Para além das limitações metodológicas de alguns destes estudos, é possível que nos doentes deprimidos as medidas do sono REM tenham uma maior variabilidade que nos indivíduos saudáveis^{18,40}; sucede ainda que a quantidade de sono REM pode variar ao longo da evolução dos episódios depressivos^{41,42}.

Medidas do sono REM

Mais consistentes parecem ser as alterações de outras medidas do sono REM, nomeadamente relacionadas com a sua ciclicidade e a intensidade da actividade fásica.

Há um prolongamento da duração do primeiro período de sono REM, sabendo-se que nos indivíduos saudáveis esse período é relativamente breve, e habitualmente a duração dos períodos subsequentes aumenta até ao quarto ciclo de sono. Nos deprimidos endógenos, não só o primeiro período de sono REM tem uma duração superior à observada em normais^{39,43} e em indivíduos com insónia primária⁴⁴, como se verifica uma tendência para o encurtamento dos períodos subsequentes⁴⁴. Verifica-se assim uma transferência do sono REM para o primeiro ciclo de sono. Contudo, algumas diferenças foram encontradas entre doentes unipolares e bipolares. Nas depressões bipolares há uma menor duração dos períodos de sono REM no princípio da noite e uma maior duração no fim da noite; verificam-se também mais intrusões de sono lento e vigília durante os períodos de sono REM, cuja eficiência surge assim diminuída⁴³.

Com elevada frequência, os deprimidos endógenos exibem uma redução da latência do sono REM. Esta é a alteração do sono mais característica desse grupo de doentes, tendo sido considerada como um possível marcador biológico da doença e motivado numerosas investigações.

Green e Stajduhar⁴⁵, através da análise de um único caso, terão sido os primeiros autores a notar a redução da latência do sono REM na depressão. Seguiram-se vários estudos em grupos de deprimidos endógenos, em que a mesma alteração foi descrita^{38,39,46}. Estudos comparati-

vos com normais viriam confirmar que os doentes deprimidos têm uma latência do sono REM mais curta^{24,28,47}. Na *Figura 1* é mostrado o hipnograma de um doente com depressão endógena, por nós estudado, em que é reconhecível uma marcada redução da latência do sono REM. Esta mesma alteração está ausente em doentes com depressões moderadas e crónicas (distímia), tal como resalta do hipnograma da *Figura 2*, igualmente pertencente à nossa casuística.

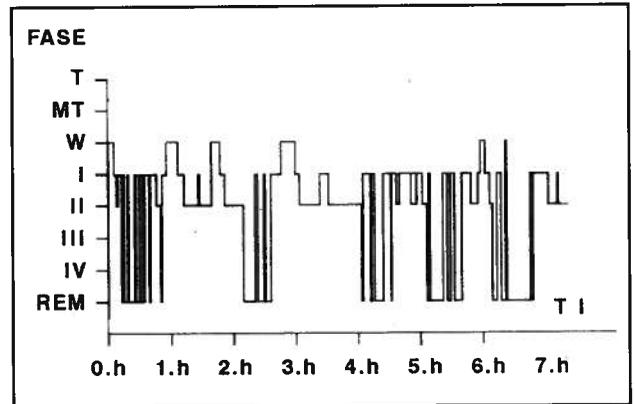


Fig. 1 - Hipnograma de um deprimido endógeno

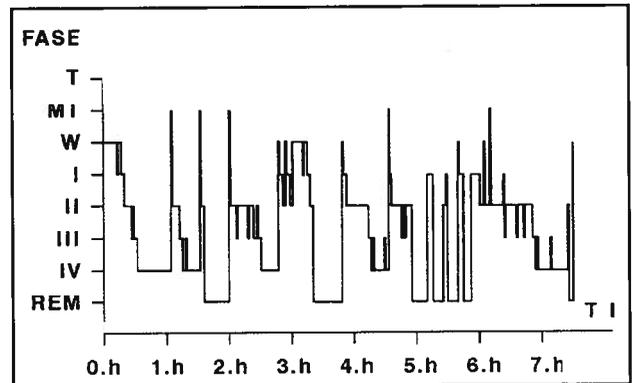


Fig. 2 - Hipnograma de um doente distímico

O modo como a redução da latência do sono REM se distribui na população de doentes deprimidos não está ainda esclarecido. Alguns autores encontraram uma distribuição bimodal, com picos de ocorrência antes dos 20 e acima dos 40 minutos⁴⁸; noutros estudos foi detectada uma distribuição unimodal com um pico de ocorrência entre os 50 e 59 minutos⁴⁹.

A ideia de que o encurtamento da latência do sono REM constitui um marcador biológico da depressão primária e/ou endógena foi inicialmente sugerida por Kupfer²³ e posteriormente partilhada por muitos investigadores. As observações de Kupfer indicavam que a redução da latência do sono REM não só permitia distinguir entre depressão primária e secundária, como correspondia a uma modificação persistente e estável durante os episódios depressivos; por outro lado, havia indicações de que o fenómeno não era influenciado pela idade

e parecia ser independente dos valores de outras medidas do sono, e em especial de medidas do sono REM. No entanto, apesar dos numerosos dados acumulados, ainda hoje se discute se a redução da latência do sono REM é um marcador válido dos estados de perturbação afectiva.

Por seu turno, a hipótese de que a redução da latência do sono REM tem o valor de um marcador de *traço* foi testada em estudos longitudinais, com avaliações sucessivas em diferentes fases da evolução clínica. Os resultados disponíveis mostram que perturbações residuais ocorrem durante a remissão clínica. Por exemplo, foi relatado que 65-70% dos deprimidos endógenos têm latências do sono REM reduzidas 6 a 12 meses após um episódio depressivo, em períodos de remissão completa; a alteração é detectável em comparação com grupos de normais, mas surge atenuada em comparação com os valores observados nos mesmos doentes durante a fase depressiva²⁷. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores^{32,48,50-52}.

Não está esclarecido se a persistência do fenómeno tem valor prognóstico. Igualmente se desconhece se está associado a alterações persistentes de outros índices biológicos (por exemplo, respostas neuro-endocrinológicas). Há assim necessidade de novos estudos longitudinais que incluam a avaliação simultânea de diversos índices biológicos, de forma a elucidar as suas interrelações e diferenciar entre potenciais marcadores de *estado* e de *traço*.

Um aumento da actividade fásica durante o sono REM é descrito nos doentes deprimidos. A comparação entre normais e doentes com depressões primárias e endógenas põe em evidência uma elevação do número e densidade de movimentos oculares rápidos nos grupos patológicos^{15,48}. Resultados idênticos foram obtidos em comparações com indivíduos sofrendo de insónia primária^{24,44}. A persistência do aumento da actividade fásica em períodos de remissão clínica foi relatada por alguns autores^{53,54}.

O aumento do número e densidade de movimentos oculares rápidos parece ser um fenómeno característico do primeiro período de sono REM, verificando-se que essas medidas atingem valores idênticos ou superiores aos registados nos períodos subsequentes; em contrapartida, nos indivíduos normais a actividade fásica durante o sono REM aumenta ao longo da noite^{43,55}.

CONCLUSÕES

As alterações poligráficas do sono na depressão têm sido objecto de diferentes interpretações. Parece seguro que o padrão de sono associado à depressão permite a discriminação neurofisiológica de outras entidades psiquiátricas, e deste ponto de vista os estudos de sono têm dado uma contribuição relevante para a melhor definição das fronteiras classificativas da doença afectiva, nomeadamente em relação às perturbações ansiosas e certas formas menores de depressão^{2,5-7}. Variações desse padrão poderão estar associadas a subtipos clínicos, não parecendo em todo o caso traduzir um continuum de gravidade. Já a possibilidade de certas variáveis do sono facultarem marcadores válidos da depressão suscita controvérsia.

A partir dos resultados de uma meta-análise de dados disponíveis na literatura sobre as alterações poligráficas do sono em doentes psiquiátricos, Benca et al⁵⁶ concluíram que nenhuma variável de sono é suficientemente específica e sensível para o diagnóstico de um determinado tipo de perturbação, embora existam padrões gerais de alteração do sono associados a diferentes entidades psiquiátricas, e nomeadamente à doença depressiva. Mas outros autores julgaram identificar alterações do sono específicas da depressão, que teriam valor de marcador diagnóstico e poderiam ser indiciadoras de disfunções com significado patogénico.

Nesta perspectiva, foi valorizada a intensificação e/ou avanço do sono REM, que explicaria a respectiva redução da latência e as modificações da ciclicidade e actividade fásica. No entanto, estas alterações são encontradas noutras populações psiquiátricas, particularmente em doentes obsessivo-compulsivos, esquizofrénicos e com perturbações da personalidade⁵. Já a redistribuição da actividade delta ao longo do período de sono nocturno poderá corresponder a uma alteração mais específica. Com alguma insistência, Kupfer³²⁻³⁴ tem defendido a possibilidade de medidas relacionadas com a distribuição da actividade delta constituírem marcadores da doença depressiva, mas novas investigações são necessárias para confirmar as suas observações.

BIBLIOGRAFIA

1. DIAZ-GUERRERO R, GOTTLIEB JS, KNOTT JR: The sleep of patients with manic-depressive psychosis, depressive type. *Psychosom Med* 1946; 8: 399-404
2. ARRIAGA F, ROSADO P, PAIVA T: The sleep of dysthymic patients: A comparison with normal controls. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 649-656
3. ARRIAGA F: Relevance of EEG sleep studies for the classification of minor psychiatric conditions. *Clin Neurophysiol* 1992; 22 (suppl. 1): 11
4. PAIVA T, ARRIAGA F, ROSA A, NUNES-LEITÃO J: Sleep phasic events in dysthymic patients: A comparative study with normal controls. *Physiol Behav* 1993; 54: 819-824
5. REYNOLDS CF, KUPFER DJ: Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987. *Sleep* 1987; 10: 199-215
6. ARRIAGA F, PAIVA T: Clinical and EEG sleep changes in primary dysthymia and generalized anxiety: A comparison with normal controls. *Neuropsychobiology* 1990; 24: 109-114
7. ARRIAGA F, ROSADO P, PAIVA T: Clinical correlations of EEG sleep disturbances in anxiety and depression. In: Horne J ed *Sleep '90*. Bochum: Pontenagel Press 1990; 223-225
8. ARRIAGA F, PAIVA T: Changes of slow wave sleep: Possible different meanings in two minor psychiatric conditions. *Biol Psychiatry* (suppl.), 1991; 29: 520
9. MICHAELIS R, HOFFMAN E: Zur Phänomenologie und ätiopathogenese der hypersomnie bei endogen phasischen depressionen. In: Javonovic UJ ed *The Nature of Sleep*. Stuttgart: Gustav Fisher Verlag 1973; 190-193
10. DETTRE TP, HIMMELHOCH J, SWARTZBURG M, KUPFER DJ: Hypersomnia and manic depressive disease. *Am J Psychiatry* 1972; 128: 1303-1305
11. THASE ME, HIMMELHOCH JM, MALLINGER AG, JARRETT DB, KUPFER DJ: Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 329-333.
12. HAWKINS DR: Sleep and circadian rhythm disturbances. In: Mendels J, Amsterdam, JD eds *The Psychobiology of Affective Disorders*. Basel: Karger 1980; 147-163
13. HAWKINS DR, TAUB JM, VAN DE CASTLE RL: Sleep stages patterns associated with depression in young adult patients. In: Koella, WP, Levin, R eds *Sleep '976 - Memory, Environment, Epilepsy, Sleep Staging*. Basel: Karger 1996-112
14. TAUB JM, HAWKINS DR, VAN DE CASTLE RL: Electrographic analysis of the sleep cycle in young depressed patients. *Psycho-*

logy 1978; 7: 203-214

15. GILLIN JC, SITARAM N, WEHR T, DUNCAN W, POST R, MURPHY DL, MENDELSON WB, WYATT RJ, BUNNEY WE: Sleep and affective illness. In: Post, RM, Ballenger, JC eds. Neurobiology of mood disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, Baltimore 1984; 157-189
16. OSWALD I, BERGER RJ, JARAMILLO RA, KEDDIE KMJ, OLLEY PC, PLUNKETT GB: Melancholia and barbiturates: A controlled EEG body and eye movement study of sleep. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 66-78
17. GRESHAM SC, AGNEW HW, WILLIAMS RL: The sleep of depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 503-507
18. HAWKINS DR, MENDELS J: Sleep disturbances in depressive syndromes. *Am J Psychiatry* 1966; 123: 682-690
19. MENDELS J, HAWKINS DR: Sleep and depression: A controlled EEG study. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 344-354
20. LOWY FH, CLIGHORN JM, MCCLURE DS: Sleep patterns in depression. *J Nerv Ment Dis* 1971; 153: 10-26
21. COBLE P, FOSTER FG, KUPFER DJ: Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 33: 1124-1127
22. COBLE P, KUPFER DJ, SPIKER DG, NEIL JF, MCPARTLAND RJ: EEG sleep in primary depression. A longitudinal placebo study. *J Affect Disord* 1979; 1: 131-138
23. KUPFER DJ: REM latency: A psychobiological marker for primary depressive disease. *Biol Psychiatry* 1976; 11: 159-174
24. GILLIN JC, DUNCAN WC, PETTIGREW KD, FRANKEL BL, SNYDER F: Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 85-90
25. REYNOLDS CF, COBLE PA, BLACK RS, HOLZER B, CARROLL R, KUPFER DJ: Sleep disturbances in a series of elderly patients: Polysomnographic findings. *J Am Geriatr Soc* 1980; 28: 164-170
26. REYNOLDS CF, NEWTON TF, SHAW DH, COBLE PA, KUPFER DJ: Electroencephalographic sleep findings in depressed outpatients. *Psychiatry Res* 1982; 6: 65-75
27. RUSH AJ, GILES DE, ROFFWARG HP, PARKER RC: Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar and major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 327-341
28. FEINBERG I, GILLIN JC, CARROLL BJ, GREDEEN JF, ZIS AP: EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biol Psychiatry*, 1982; 17: 305-316
29. GILES DE, RUSH AJ, ROFFWARG HP: Sleep parameters in bipolar I, bipolar II, and unipolar depressions. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 1340-1343
30. KUPFER DJ, HIMMELHOCH J, SCHWARTZBURG M, ANDERSON C, BYCH R, DETTRE JP: Hypersomnia in manic depressive disease. *Diseases of the Nervous System*, 1972; 33: 720-724
31. HAURI P, CHERNIK D, HAWKINS D, MENDELS J: Sleep of depressed patients in remission. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 386-391
32. KUPFER DJ, ULRICH RF, COBLE PA, JARRETT DB, GROCHOCINSKY VJ, DOMAN J, MATTEWS G, BORBÉLY AA: Application of automated REM and slow wave sleep analysis: II. Testing the assumptions of the two-process model of sleep regulation in normal and depressed subjects. *Psychiatry Res* 1984; 13: 335-339
33. KUPFER DJ, GROCHOCINSKY VJ, MCEACHRAN AB: Relationship of awakening and delta sleep in depression. *Psychiatry Res* 1986; 19: 297-304
34. REYNOLDS CF, KUPFER DJ, TASKA LS: EEG sleep in elderly depressed, demented, and healthy subjects. *Sleep* 1985; 8: 155-159
35. GANGULI R, REYNOLDS CF, MCEACHRAN AB: EEG sleep in young, never-medicated schizophrenic patients: A comparison with delusional and non-delusional depressives and with healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 36-45
36. KUPFER DJ, REYNOLDS CF, ULRICH RF, GROCHOCINSKY VJ: Comparison of automated REM and slow wave sleep analysis in young and middle-aged depressed patients. *Biol Psychiatry* 1986; 21: 189-200
37. GRESHAM SC, AGNEW HW, WILLIAMS RL: The sleep of depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 503-507
38. HAWKINS DR, MENDELS J, SCOTT J, BENSCH G, TEACHEY W: The psychophysiology of sleep in psychotic depression: A longitudinal study. *Psychosom Med* 1967; 29: 329-344
39. HARTMANN E: Longitudinal studies of sleep and dreams in manic-depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19: 312-329
40. HAWKINS DR: Implications of knowledge of sleep patterns in psychiatric conditions. In: Hartmann E ed. *Sleep and Dreaming*. Boston: Little Brown 1979; 85-92
41. SNYDER F: NIH studies of EEG sleep in affective illness. In: Williams JF, Katz W, Shields RA eds. *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illnesses*. Washington DC: Department of Health, Education and Welfare 1974
42. KUPFER DJ, FOSTER FG, DETTRE TP: Sleep continuity disturbance in depression. *Diseases of the Nervous System* 1973; 34: 192-195
43. DUNCAN WC, PETTIGREW KA, GILLIN JC: REM architecture changes in bipolar and unipolar patients. *Am J Psychiatry*, 1979; 146: 1424-1427
44. VOGEL GW, VOGEL F, MCABEE RS, THURMOND AJ: Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 247-253
45. GREEN WJ, STAJDUHAR PP: The effect of ECT on the sleep dream cycle in psychotic depression. *J Nerv Ment Dis*, 1966; 143: 123-134
46. SNYDER F: Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness. *Biol Psychiatry*, 1969; 1: 119-130
47. WILLIAMS HL, KARACAN I, HURSH CJ: *Electroencephalography (EEG) of Human Sleep: Clinical Applications*. New York: John Wiley & Sons 1974
48. SCHULTZ H, LUND R, CORDING C, DIRLICH G: Bimodal distribution of REM sleep latencies in depression. *Biol Psychiatry* 1979; 14: 595-600
49. ANSSEAU M, SCHEYVAERTS M, DOUMONT A, POIRRIER R, DEMONCEAU G, LEGROS JJ, FRANCK G: Intérêt de l' EEG sommeil en tant que marqueur biologique des états dépressifs. Comparaison avec trois tests neuro-endocriniens. *Revue d' EEG et Neurophysiologie (Paris)* 1985; 14: 343-349
50. KUPFER DJ, SPIKER DG, ROSSI A, COBLE PA, ULRICH RF, SHAW DH: Recent diagnostic and treatment advances in REM sleep and depression. In: Clayton P, Barrett J eds. *Treatment of Depression: Old Controversies and New Approaches*. New York: Raven Press 1982; 31-52
51. KERKHOFS M, FRANK E, GROCHOCINSKY VJ, GREGOR M, MCEACHRAN AB: Electroencephalographic sleep profiles in recurrent depression. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 678-681
52. KERKHOFS M, KEMPENAERS C, LINKOWSKY P, DE MAERTELAER V, MENDLEWICZ J: Multivariate study of sleep EEG in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77: 463-468
53. SCHULTZ H, TROJAN B: A comparison of eye movement density in normal subjects and in depressed patients before and after remission. *Sleep Research* 1979; 8: 49-54
54. SITARAM N, NURNBERGER JI, GERSHON ES, GILLIN JC: Cholinergic regulation of mood and REM sleep: A potential model and marker for vulnerability to depression. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 571-576
55. FOSTER FG, KUPFER DJ, COBLE PA, MCPARTLAND RJ: REM sleep density: An objective indicator in severe medical-depressive syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1119-1123
56. BENCA RM, OBERMEYER WH, THISTED RA, GILLIN JC: Sleep and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 651-668