

Depresyonda uyku bozukluklarının önemi

Prof. Dr. Mehmet Yücel Ağargün



1965 yılında Kahramanmaraş'ta doğdu. 1988 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1994 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri bölümünde yrd. doç., 1996 yılında doç., 2002 yılında profesör oldu. 2001-2002 arasında Chicago'da Rush University Medical Center'da Sleep Disorders Service'de visiting professor olarak çalıştı. Sleep and Hypnosis Dergisi'nin editörlüğünü yürüten Prof. Ağar 2002 yılından bu yana Van'da görevini sürdürmektedir. Uyku, rüya ve hipnoz konularında çalışmaktadır.

Dr. Mustafa Güleç



1978 yılında Antalya'da doğdu. İlk ve ortaöğrenimini tamamladıktan sonra 1996 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi. 2002 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde psikiyatri ihtisasına başladı. Çalışmalarını halen araştırma görevlisi olarak sürdüren Dr. Güleç uyku bozuklukları ve hipnoterapi ile ilgilenmektedir.

Uyku güçlüğü yakınmaları depresyonu olan hastalardaki en yaygın belirtiler arasında yer alır. Hem klinik (Benca ve ark.1992) hem de epidemiyolojik (Ford ve Cooper-Patrick 2001) örnekler bunu göstermektedir. Depresyonlu hastaların yardım aramalarını sağlayan neden sıklıkla uykusuzluktur ve uyku bozukluğunun düzelmesi tedaviye uyumun da önemli bir belirleyicisidir. Uyku problemleri ortaya çıkardıkları rahatsızlıktan başka tükenmişliğe, gün boyunca kötü işlevselliğe, kazalara neden olabilirler (Brunello ve ark. 2000) ve intihar riskindeki bir artış ile ilişkilidirler (Ağargün ve ark, 1997).

Bozulmuş uyku, depresyonlu hastalar için tipiktir ve uyku örüntüsündeki değişiklikler bu hastalığın tanı ölçütleri ara-

sında da yer almaktadır. Genel erişkin nüfus üzerinde yürütülen epidemiyolojik araştırmalarda önemli uykusuzluk yakınmaları olan katılımcıların % 14-20'si majör depresyon bulguları gösterirken uyku yakınmaları olmayan gruplardaki depresyon oranları % 1'in altında bulunmuştur (Mellinger ve ark. 1985, Ford ve Kamerow 1989). Genç erişkinlerdeki uyku bozukluklarının ve ruhsal bozuklukların yaşam boyu yaygınlığını saptamayı amaçlayan çalışmalarda da uyku yakınmaları olmayanlarla karşılaştırıldığında (% 2.7) uyku yakınmaları olan hastalarda majör depresyon oranlarının fazlasıyla arttığı (uykusuzluğu olanlarda %31.1, aşırı uyuması olanlarda % 25.3, hem uykusuzluğu hem de aşırı uyuması olanlarda % 54.39 bulunmuştur (Breslau ve ark. 1996).

Uykusuzluk ve depresyon arasındaki ilişki klinik örneklerde hatta daha büyük olabilir. Genel tıbbi kliniklere başvuran

hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada önemli depresif belirtiler için en büyük olumlu öngörücülerin uyku bozukluğu (% 61) ve aşırı yorgunluk (% 69) oldukları bulunmuştur (Gerber ve ark. 1992). Uyku bozuklukları ile ilgili merkezlerdeki tanınal örüntü çalışmalarında uykusuzluk yakınması ile başvuran hastalardaki en yaygın birincil tanının bir psikiyatrik hastalık, özellikle de depresyon olduğu bulunmuştur. Hastaların klinik görüşme ve polisomnografi ile değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada ruhsal bozukluklarla ilişkili uykusuzluk tanısının hastaların % 35'ine konduğu, bunların yarısının da duygudurum bozukluklarına sahip oldukları görülmüştür (Coleman ve ark. 1982). Daha yeni bir çalışmada Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders, ICSD), DSM-IV ve ICD-10 kullanılarak uykusuzluk yakınması olan 216



hasta değerlendirmeye tabii tutulmuşlardır (Buysse ve ark. 1994). Hastaların yarısından fazlasına duygudurum bozukluğu ile ilişkili uyku bozukluğu tanısı konmuştur.

Ayrıca birincil uyku bozuklukları ile ruhsal bozukluklar arasında artmış bir ilişki de söz konusudur. Örneğin, uyku apneli ya da narkolepsili hastalar yükselmiş anksiyete, depresyon ve madde kötüye kullanımı düzeylerine sahip görünürler. (Beutler ve ark. 1981, Guilleminault ve Dement 1978, Guilleminault ve ark. 1978, Kales ve ark. 1982, Reynolds ve ark. 1984a, Reynolds ve ark. 1984b)

Tarihsel olarak duygudurum bozukluklarının uyku örüntülerinde değişikliklere neden oldukları varsayılır. Uyku bozukluğu için olası açıklamalara çoğu hasta tarafından yaşanan artmış anksiyete ve tetikte olma, sirkadiyen ritim anormallikleri ve duygudurum ve davranışla ilişkili nörobiyolojik sistemlerin aynı zamanda uykuyu da düzenleyebilecekleri gerçeği dâhildir.

Bununla beraber uyku değişiklikleri de duygudurum bozukluklarını etkileyebilir ve bazı epidemiyolojik veriler de bu iddiayı desteklemektedir. Hem başlangıçtaki görüşmede hem de bir yıllık izlem süresince yapılan görüşmelerde uykusuzluğu olduğunu bildiren kişilerin (ihtimal oranı: 39.8), uykusuzluk sorunu ikinci görüşmede düzelenlere (ihtimal oranı: 1.6) kıyasla yeni bir majör depresyon geliştirmelerinin daha olası olduğu görülmüştür (Ford ve Kamerow 1989). Benzer bir iki dalgalı uzunlamasına tasarım kullanan sonraki bir çalışmada Breslau ve ark. (1996) ilk görüşmedeki uyku bozukluğu öyküsünün artmış yeni bir majör depresyon, anksiyete bozuklukları, madde kötüye kullanım bozuklukları ve nikotin bağımlılığı başlangıç riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Depresyon uyku bozukluğu dışındaki tanı ölçütleri ile tanımlandığında dahi uyku bozukluğu ile majör depresyon arasındaki ilişkinin tüm ilişkilerin en güçlüsü olduğu görülmüştür.

Uzun süreli ileriye dönük bir çalışma tip fakültesinde iken uykusuzluk ya da stres altında uyuma güçlüğünü bildiren erkeklerin ortanca değeri 34 yıl olan bir izlem dönemi boyunca majör depresyon geliştirme açısından anlamlı şekilde artmış göreceli riskler (sırasıyla 2.0 ve 1.8) gösterdiklerini bulmuştur (Chang ve ark. 1997). Bu veriler uykusuzluğun depresyon için öngörücü olduğunu ve duygudurum bozukluklarının gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür.

Uyku mimarisindeki değişiklikler klinik önemlerinin ötesinde, depresyondaki en güçlü biyolojik bulguların bir kısmını oluştururlar; bundan dolayı tedaviye yanıtın ve alevlenmenin gizil belirteçleri

olarak yıllarca çalışılmışlardır (Van Bommel 1997). Bu yüzden depresyonda uykuyu düzenleyen mekanizmaların araştırılması bu duruma patofizyolojik bir pencere açabilir (Seifritz 2001). Yine de öznel olarak bildirilenler ile nesnel bir değerlendirme neticesinde bulunanlar arasında tam bir uzlaşma yoktur (Argyropoulos ve ark. 2003). Bu yüzden özellikle araştırma ortamlarında olmak üzere her iki yaklaşım da hastaların değerlendirmesinde kullanılabilir ve klinik uygulamalara dönüştürülecek faydalı bilgiler sağlarlar.

Depresyonda öznel uyku değişiklikleri

Majör depresyonlu çoğu hasta uykusuzluktan yakındır. Kendine has özellikler uykuya dalma güçlüğünü, sık gece uyanmalarını, sabah erken uyanmayı, onarıcı olmayan uykuyu, toplam uyku süresindeki azalmayı ve rahatsız edici rüyaları kapsar. Ek olarak uykusuzluğu olan bazı hastalar artmış gündüz yorgunluğu bildirirler ve bunu gündüz şekerlemeleriyle telafi etmeye kalkışabilirler (Claghorn 1981). Yinelenen depresyon epizotlarından önce birkaç hafta süren öznel uyku bozukluğu artışları sıklıkla bulunur (Perlis ve ark. 1997).

Klinikte depresif hastaların % 80'inden fazlası uykuya dalmada güçlük, parçalanmış uyku, rahatsız edici rüyalar, sabah erken uyanma, uyku miktarında azalma, sabah kendini dinlenmiş hissetmeme ve gün boyunca yorgun olma yakınmalarından en az birine sahipken; özellikle bipolar ve atipik depresyonlu olmak üzere hastaların küçük bir kısmı da hastalıkları süresince aşırı bir şekilde uyurlar (Hamilton 1989, Reynolds ve Kupfer 1987, Thase 1999). Bir çalışmada ayaktan izlenen 239 erkek ve 260 kadın depresif hasta tedavilerinden önce incelenmiş, erkeklerin % 83.7'sinin, kadınların da % 77.7'sinin başlangıç uykusuzluğu (uykuya dalmada 1 saatin üzerinde gecikme) bildirdikleri görülmüştür. Erkeklerin % 71.5'inde, kadınların ise % 66.5'inde orta uykusuzluğu (sık uyanmalar ya da parçalanmış uyku) saptanmıştır. Geç uykusuzluğu (sabah erken uyanma, olağan zamandan 2-3 saat önce) yüzdeleri erkekler için % 74.1, kadınlar için de % 71.9'dur (Hamilton, 1989). Çoğu Avrupa ülkesinde yürütülen, son zamanlardaki geniş bir toplum çalışmasında depresyon tanısı konan hastaların % 63'ü uyku problemleri bildirmişlerdir, bu örnekte depresif belirtiler kümesi içinden yalnızca depresif duygudurum ve yorgunluk uyku yakınmalarından daha belirgin bulunmuştur (Lepine ve ark. 1997).

Depresif hastalar sıklıkla uykuya başlama, uykuyu sürdürme güçlükleri ve sabah erken uyanmanın dâhil olduğu rahatsız bir uyku bildirirler. Uykusuzluk



yakınmaları ile duygudurum bozukluğu arasındaki ilişkiler toplum içinde yaşayan bireyler üzerinde yürütülen çeşitli uzunlamasına çalışmalarla değerlendirilmiştir. Rodin ve arkadaşları (1988) 264 yaşlı erişkinden oluşan bir toplum örneğini, depresif duygudurumunu ve uyku problemlerini değerlendiren öz bildirim ölçekleriyle üç yıl izlemişlerdir. Katılımcıların yarısı uykusuzluklarının olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada depresif duygudurumun varlığı ile uyku bozukluğunun şiddeti ve sebatı arasında olumlu yönde tutarlı bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, bedensel sağlık ve ilaç kullanımı gibi faktörlerin kontrol altına alınmasından sonra dahi sonuç değişmemiştir. Zamanla depresyondaki azalma, sabah erken uyanma yakınmalarının azalmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Dryman ve Eaton (1991) yaptıkları çalışmada Ford ve Kamerow'un çalışma örneğinin bir altkümesini kullanmışlar ve yalnızca kadınlar için olsa da, uyku bozukluğu ile bir yıllık izlem süresi içinde sonradan ortaya çıkan majör depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğrulamışlardır.

Başka bir epidemiyolojik çalışmada Kennedy ve arkadaşları (1991) 1577 yaşlı erişkini iki yıl boyunca izlemişler, sebat eden depresyonu olanların remisyonundaki hastalara oranla başlangıç ve 24 ay sonundaki değerlendirmelerde daha kötü öznel uyku bozukluğuna sahip olduklarını göstermişlerdir.

Genç erişkinleri yedi yıl boyunca izleyen bir kohort çalışmasında kronik uykusuzluğun majör depresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (Vollrath ve ark. 1989). Kronik uykusuzluğu olan hastaların % 50, olmayanların ise % 29 oranında depresyon geliştirdikleri görülmüştür. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Fawcett ve arkadaşları (1990) küresel uykusuzluğun (Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi'nden) izleyen yıl boyunca intihar ile ilişkili klinik belirtilerden biri olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar uykusuzluğu intihar için değiştirilebilir risklerden biri olarak düşünmüşlerdir.

Depresyonda nesnel uyku değişiklikleri

Polisomnografi depresyon ve diğer durumlardaki uyku mimarisinin çalışılmasında artık iyi oturmuş bir yöntemdir. Uyku laboratuvarlarında da, son zamanlardaki gibi bireylerin evlerinde de uy-

gulansa genellikle hastalar tarafından iyi benimsenir (Sharpley ve ark. 1988, Wilson ve ark. 2000). Uyku başlangıç latansı, toplam uyku süresi, uyku başlangıcından sonra uyanık geçirilen toplam zaman ve uyanma sayısı gibi uyku devamlılığı ölçümleri, her bir evrenin süresi ve REM latansı gibi uyku mimarisi ile ilgili yönlerin dâhil olduğu birkaç parametre çıkarılabilir. Son olarak toplam uyku süresi, yatakta geçirilen toplam zamana oranlanarak bir uyku verimlilik indeksi de hesaplanabilir.

Majör depresyon polisomnografik olarak herhangi bir başka ruhsal bozukluktan daha çok çalışılmıştır ve hastaların çoğunluğu nesnel uyku rahatsızlıkları göstermişlerdir. Depresyondaki uyku anormallikleri üç genel kategoride gruplandırılabilir (Reynolds ve Kupfer 1987).

1. Uyku devamlılığı bozuklukları: Depresif hastalardaki en erken polisomnografik uyku çalışmaları uyku parçalanması ve uyku etkinliğinde azalma ile sonuçlanan uzamış uyku latansı, uyku süresince artmış uyanıklık ve sabah erken uyanma bulguları göstermişlerdir (Oswald ve ark. 1963, Diaz-Guerrero ve ark. 1946, Gresham ve ark. 1965, Zung ve ark. 1964). Depresif hasta gruplarını, yaşları eşleştirilmiş normal kontroller ile karşılaştıran diğer çalışmalar da sonradan bu bulguları doğrulamışlardır (Berger ve ark. 1982, Gillin ve ark. 1979, Goetz ve ark. 1987, Kupfer ve ark. 1985, Linkowski ve ark. 1986, Mendelson ve ark. 1987, Waller ve ark. 1989).

2. Yavaş dalga uykusu değişiklikleri: Depresyonlu hastaların sahip oldukları bir diğer erken tarihli bulgu da yavaş dalga uykusu miktarlarındaki azalmadır (Diaz-Guerrero ve ark. 1946, Hawkins ve Mendels 1966). Yavaş dalga uykusu azalmaları sadece uyku devamlılığı rahatsızlıklarının bir sonucu değildir. Çünkü toplam uyku kaybı ya da uyku parçalanması ile anlamlı şekilde ilişkili değildirler (Kupfer ve Foster 1972, Kupfer ve ark. 1973, Kupfer ve ark. 1986a, Kupfer ve ark. 1986b). Bugüne kadar olan kanıtlar duygudurum bozukluklu hastalarda yavaş dalga uykusunun azaldığı bulgusunu desteklemektedirler, yavaş dalga uykusundaki belirgin kayıp birtakım çalışmada bildirilmiştir (Berger ve ark. 1982, Gillin ve ark. 1979, Kupfer ve ark. 1985, Borbély ve ark. 1984). Yine de depresif hastaların tüm grupları kontrollerle karşılaştırıldıklarında derin dalga uykusu anormallikleri göstermezler (Linkowski ve ark. 1986, Kupfer ve ark. 1989a, Kupfer ve ark. 1989b, Quitkin ve ark. 1985, Thase ve ark. 1989).

Bilgisayar analizleri yavaş dalga uykusu kaybının ilk NREM (hızlı olmayan göz hareketi) periyotu boyunca en belirgin olduğunu ve depresif hastaların

tüm gece boyunca azalmış delta dalga gücü ve sayısına sahip göründüklerini meydana çıkarmıştır (Borbély ve ark. 1984, Kupfer ve ark. 1989a, Kupfer ve ark. 1986c, Reynolds ve ark. 1985). Aynı zamanda yavaş dalga uykusu dağılımında da anormallikler olduğu gözlenmiştir. Yavaş dalga aktivitesindeki azalma ikinci NREM periyotu ile karşılaştırıldığında, birinci NREM periyotunda göreceli olarak daha fazladır (Kupfer ve ark. 1986c).

3. Hızlı göz hareketi (REM) uykusu anormallikleri: REM uykusu anormallikleri ile ilgili saptanan ilk bulgu depresyonda REM latansının (uyku başlangıcından REM uykusu başlangıcına kadar geçen süre) anlamlı şekilde azalmasıdır (Kupfer ve Foster 1972, Hartmann ve ark. 1966, Mendels ve Hawkins 1967, Synder 1969). Yıllar boyu azalmış REM latansının depresif hastalardaki uykunun en güçlü ve özgül özelliklerinden biri olduğu kanıtlanmıştır (Berger ve ark. 1982, Gillin ve ark. 1979, Kupfer ve ark. 1985, Waller ve ark. 1989, Benca ve ark. 1992, Kupfer ve ark. 1989b, Quitkin ve ark. 1985, Akiskal ve ark. 1984, Akiskal ve ark. 1982, Emslie ve ark. 1987, Jones ve ark. 1985, Lahmeyer ve ark. 1983). Depresyonlu hastalarda bildirilen diğer REM uykusu anormalliklerine ilk REM periyotunun süresinde uzama (Berger ve ark. 1982, Borbély ve ark. 1984, Feinberg ve ark. 1982) ve REM uykusu boyunca hızlı göz hareketleri oranında artış (artmış REM yoğunluğu) (Kupfer ve ark. 1985, Waller ve ark. 1989, Jones ve ark. 1985, Foster ve ark. 1976) dâhildir. Çalışmalarda REM uykusu yüzdesi artışı da gözlenmiştir (Berger ve ark. 1982, Waller ve ark. 1989, Emslie ve ark. 1987).

İdeal bir teorinin eksikliğine rağmen yine de uykunun duygudurum bozukluklarına biyolojik olarak bağlı olduğunu ileri sürmek için epeyce kanıt vardır. Depresyonlu hastalarda yaygın olarak bulunan uyku anormalliklerinin ve bozukluklarının iyi anlaşılması bu geniş hasta grubunun daha etkili klinik idaresine neden olabilecektir.

Kaynaklar

Agargun MY, Kara H, Solmaz M. Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 1997;31:377-381.

Akiskal HS, Lemmi H, Yerevanian B, et al. The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis: a study of 81 depressed outpatients. *Psychiatry Res.* 1982;7:101-110.

Akiskal HS, Lemmi H, Dickson H, et al. Chronic depressions. Part 2. Sleep EEG differentiation of primary dysthymic disorders from anxious depressions. *J Affect Disord.* 1984;6:287-295.

Argyropoulos SV, Hicks JA, Nash JR, et al. Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatr Res.* 2003;120: 179-190.

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:651-668.

Berger M, Doerr P, Lund RD, et al. Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: are there biological markers for the endogenous subtype? *Biol Psychiatry.* 1982;17:1217-1242.

Beutler LE, Ware JC, Karacan I, et al. Differentiating psychological characteristics of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep.* 1981;4:39-47.

Borbély AA, Tobler I, Loeffe M, et al. All-night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiatry Res.* 1984;12:27-33.

Breslau N, Roth T, Rosenthal L, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39:411-418.

Brunello N, Armitage R, Feinberg I, et al. Depression and sleep disorders: Clinical relevance, economic burden and pharmacological treatment. *Neuropsychol.* 2000;42:107-119.

Buysse DJ, Reynolds CF III, Kupfer DJ, et al. Clinical diagnosis in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep.* 1994;17:630-637.

Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146:105-114.

Claghorn JL, Mathew RJ, Weinman ML, et al. Daytime sleepiness in depression. *J Clin Psychiatry.* 1981;42:342-343.

Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. *JAMA.* 1982;247:997-1003.

Diaz-Guerrero R, Gottlieb JS, Knott JR. The sleep of patients with manic-depressive psychosis, depressive type: an electroencephalographic study. *Psychosom Med.* 1946:399-404.

Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the U.S. National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;84(1):1-5.

Emslie GJ, Roffwarg HP, Rush AJ, et al. Sleep EEG findings in depressed children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 1987;144:668-670.

Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. Children with major depression show reduced rapid eye movement latencies. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:119-124.



- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1189-1194.
- Feinberg M, Gillin JC, Carroll BJ, et al. EEG studies of sleep in the diagnosis of depression. *Biol Psychiatry*. 1982;17:305-316.
- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbance and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262:1479-1484.
- Ford DE, Cooper-Patrick L. Sleep disturbances and mood disorders: An epidemiologic perspective. *Depress Anxiety*. 2001;14:3-6.
- Foster FG, Kupfer DJ, Coble PA, et al. Rapid eye movement sleep density. An objective indicator in severe medial-depressive syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33:1119-1123.
- Gerber PD, Barrett JE, Barrett JA, et al. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care. *J Gen Intern Med*. 1992;7:170-173.
- Gillin JC, Duncan WC, Pettigrew KD, et al. Successful separation of depressed, normal, and insomniac subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:85-90.
- Goetz RR, Puig-Antich J, Ryan NO, et al. Electroencephalographic sleep of adolescents with major depression and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:61-68.
- Gresham SC, Agnew HW Jr, Williams RL. The sleep of depressed patients: an EEG and eye movement study. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;13:503-507.
- Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: Williams RL, Karacan I, eds. *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1978:9-28.
- Guilleminault C, van den Hoed J, Mitter MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep Apnea Syndromes*. New York, NY: Alan R Liss; 1978:1-12.
- Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *Br J Psychiatry*. 1989;154:201-206.
- Hartmann E, Verdone P, Snyder F. Longitudinal studies of sleep and dreaming patterns in psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis*. 1966;142:117-126.
- Hawkins DR, Mendels J. Sleep disturbance in depressive syndromes. *Am J Psychiatry*. 1966;123:682-69.
- Jones DA, Ke1wala S, Bell J, et al. Cholinergic REM sleep induction response correlation with endogenous major depressive subtype. *Psychiatry Res*. 1985;14:99-110.
- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Narcolepsy-cataplexy, II: psychosocial consequences and associated psychopathology. *Arch Neurol*. 1982;39:169-171.
- Kennedy GJ, Kelman HR, Thomas C. Persistence and remission of depressive symptoms in late life. *Am J Psychiatry*. 1991;148:174-178.
- Kupfer DJ, Foster FG. Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*. 1972;2:684-686.
- Kupfer DJ, Foster FG, Detre TP. Sleep continuity changes in depression. *Dis Nerv Syst*. 1973;34:192-195.
- Kupfer DJ, Ulrich RF, Coble PA, et al. Electroencephalographic sleep of younger depressives. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:806-810.
- Kupfer DJ, Reynolds CF III, Grochocinski VJ et al. Aspects of short REM latency in affective states: a revisit. *Psychiatry Res*. 1986a;17:49-59.
- Kupfer DJ, Grochocinski VJ, McEachran AB. Relationship of awakening and delta sleep in depression. *Psychiatry Res*. 1986b;19:297-304.
- Kupfer DJ, Reynolds CF III, Ulrich RF, et al. Comparison of automated REM and slow-wave sleep analysis in young and middle-aged depressed subjects. *Biol Psychiatry*. 1986c;21:189-200.
- Kupfer DJ, Frank E, Ehlers CL. EEG sleep in young depressives: first and second night effects. *Biol Psychiatry*. 1989a;25:87-97.
- Kupfer DJ, Reynolds CF III, Ehlers CL. Comparison of EEG sleep measures among depressive subtypes and controls in older individuals. *Psychiatry Res*. 1989b;27:13-21.
- Lahmeyer HW, Poznanski EO, Bellur SN. EEG sleep in depressed adolescents. *Am J Psychiatry*. 1983;140:1150-1153.
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, et al. Depression in the community: The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharm*. 1997;12:19-29.
- Linkowski P, Kerkhofs M, Rielaert C, et al. Sleep during mania in manic-depressive males. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1986;235:339-341.
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42:225-232.
- Mendels J, Hawkins DR. Sleep and depression: a controlled EEG study. *Arch Gen Psychiatry*. 1967;16:344-354.
- Mendelson WB, Sack DA, James Sp, et al. Frequency analysis of the sleep EEG in depression. *Psychiatry Res*. 1987;21:89-94.
- Oswald I, Berger RJ, Jaramillo RA, et al. Melancholia and barbiturates: a controlled EEG, body and eye movement study of sleep. *Br J Psychiatry*. 1963;109:66-78.
- Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord*. 1997;42:209-212.
- Quitkin PM, Rabkin JG, Stewart JW, et al. Sleep of atypical depressives. *J Affect Disord*. 1985;8:61-67.
- Reynolds CF III, Taska LS, Sewitch DE, et al. Persistent psychophysiological insomnia: preliminary research diagnostic criteria and EEG sleep data. *Am J Psychiatry*. 1984a;141:804-805.
- Reynolds CF III, Kupfer DJ, McEachran AB, et al. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry*. 1984b;45:287-290.
- Reynolds CF III, Kupfer DJ, Taska LS, et al. Slow wave sleep in elderly depressed, demented and healthy subjects. *Sleep*. 1985;8:155-159.
- Reynolds CF III, Kupfer DJ. Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987. *Sleep*. 1987;10:199-215.
- Rodin J, McAvay G, Timko C. Depressed mood and sleep disturbances in the elderly: a longitudinal study. *J Gerontol*. 1988;43:45-52.
- Sharpley AL, Solomon RA, Cowen PJ. Evaluation of first night effect using ambulatory monitoring and automatic sleep stage analysis. *Sleep*. 1988;11:273-276.
- Seifritz E. Contribution of sleep physiology to depressive pathophysiology. *Neuropsychopharm*. 2001;25:85-88.
- Snyder F. Dynamic aspects of sleep disturbance in relation to mental illness. *Biol Psychiatry*. 1969;1:119-130.
- Thase ME, Himmelhoch JM, Mallinger AG, et al. Sleep EEG and DST findings in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 1989;146:329-333.
- Thase, ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(17):28-31.
- Van Bommel AL. The link between sleep and depression: The effects of antidepressants on EEG sleep. *J Psychosom Res*. 1997;42:555-564.
- Vollrath M, Wicki W, Angst J. The Zurich study. VII. Insomnia: association with depression, anxiety, somatic syndromes, and course of insomnia. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci*. 1989;239:113-124.
- Waller DA, Hardy BW, Pole R, et al. Sleep EEG in bulimic, depressed, and normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1989;25:661-664.
- Wilson SJ, Bell C, Coupland NJ, et al. Sleep changes during long-term treatment of depression with fluvoxamine—a home-based study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;149:360-365.
- Zung W, Wilson W, Dodson W. Effect of depressive disorders on sleep EEG responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1964;10:429-445.