

Søvndeprivasjon som antidepressiv behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Søvndeprivasjon er en antidepressiv behandling hvor pasienten er våken i ca. 35 timer. Behandlingsformen er lite brukt i Norge.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på en gjennomgang av et utvalg artikler fra PubMed, ISI og PsychINFO. Behandlingen er illustrert med to sykehistorier.

Resultater og fortolkning. Søvndeprivasjon er en veldokumentert behandling av depresjon. Effekten er kortvarig, men kan forlenges med søvnfaseforskyvning, farmakologisk behandling eller lysterapi. Effekten er sammenliknbar med andre behandlinger av depresjon. Men effekten inntreffer i løpet av noen timer, i motsetning til annen behandling hvor det kan gå uker før sikker effekt oppnås.

Det er gjort få studier med oppfølgings-tid på mer enn to uker, og det er usikkerhet omkring virkningsmekanismene for søvndeprivasjon. Våre to pilotpasienter opplevde symptomreduksjon på over 50 % i løpet av tre dager. Data fra disse pasientene indikerer at det også kan være interessant å undersøke forløpet av den antidepressive effekten ved søvndeprivasjon og tre dagers søvnfaseforskyvning i flere uker samt om denne behandlingen også har effekt på søvnkvalitet og døgnrytme.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Håvard Kallestad

havard.kallestad@ntnu.no

Knut Langsrud

St. Olavs Hospital
Psykiatrisk divisjon, avdeling Østmarka
7006 Trondheim

og
Institutt for nevromedisin
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Bjarne Hansen

Institutt for nevromedisin
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Pasient 1. En 24 år gammel mann ble innlagt i akuttavdeling etter suicidforsøk. Han var mimikkfattig, brukte lang tid før han svarte på spørsmål, brukte ord med få stavelser og stemmen var monoton. Han hadde problemer med innsovning, flere oppvåkninger hver natt og tidlig oppvåkning om morgenen. Han var nedstemt og følte seg energiløs om morgenen, men ble gradvis bedre utover dagen. Han fortalte at han de siste ni månedene hadde hatt økende depressive symptomer og sosial tilbaketrekning. Tidligere hadde han hatt flere perioder med tydelig redusert søvnbehov og en opplevelse av at «alt gikk på skinner». I disse periodene kunne han klare alle utfordringer og påtok seg jobber både på dag- og nattetid. Pasienten fikk diagnosen bipolar lidelse, type II, aktuell depressiv episode alvorlig uten psykotiske symptomer.

Etter fem dager i akuttavdeling ble han overført til intermedisæravdeling. Den første uken gjorde han seg kjent i avdelingen og gjennomgikk kliniske intervjuer samt fylte ut selvrapporteringsskjema i forhold til aktuell affektiv episode. Den andre uken fikk han behandling med søvndeprivasjon og tre dagers søvnfaseforskyvning.

Dagen etter søvndeprivasjonen var han i observerbart bedre stemningsleie, smilte, svarte på spørsmål uten latens, snakket mer og sa selv at han kunne tenke seg å være våken enda et døgn. Han hadde da 84 % reduksjon av de depressive symptomene målt med Inventory of Depressive Symptoms (1) (fig 1, tab 1). Resultatene fra Becks depresjonsinstrument er vist i figur 2. Vi fulgte ham opp i fire måneder. I denne perioden fikk han samtalerapi og stemningsstabiliserende medisiner. Han beholdt stabilt stemningsleie og stabil døgnrytme uten søvnvansker i denne perioden.

Selv om vi i dag har effektive metoder for å behandle depresjon både med psykoterapi og medikamenter (2) tar det ofte flere uker fra behandlingsstart til symptomlette (3, 4). En natts våkenhet gir symptomlette allerede i løpet av ett døgn og er dermed den raskest virkende antidepressive behandlingen som hittil er dokumentert (4). Likevel er denne behandlingen lite utprøvd i norske sykehus.

Materiale og metode

En oversiktsartikkel fra 1990 omfattet en oversikt over 61 artikler om søvndeprivasjon som var publisert til da (5). Vi har derfor søkt etter artikler i PubMed, PsychINFO og ISI publisert i perioden 1990–oktober 2006 med søkeordene «sleep deprivation» og «depress*».

I PubMed satte vi krav om at artiklene skulle være på engelsk eller skandinaviske språk, være kliniske studier, randomiserte kontrollerte studier. Søket ga 220 treff, hvorav 94 var empiriske studier. I PsychINFO satte vi som krav at artiklene måtte være «Treatment-outcome-clinical-trial». Søket ga 14 treff. I ISI satte vi som krav at søkeordene måtte finnes i tittelen. Søket ga 244 treff.

Vi hadde i tillegg krav om at dersom det ble brukt medikamenter som tilleggsbehandling, måtte medikamentene være tilgjengelige i Norge. Det måtte også være artikler der man undersøkte effekten av søvndeprivasjon som antidepressiv behandling. Dette ga oss 24 artikler.

Oversiktsartikler ble funnet i ovennevnte søk og ved hjelp av referanselistene i de utvalgte studiene.

Antidepressiv effekt

En natts våkenhet, eller søvndeprivasjon, gir betydelig bedring av depressive symptom for 40–60 % av alle deprimerte (5, 6). Bedringen inntreffer gradvis gjennom natten frem til kl 13–17 dagen etter våkenatten (5).

Hovedbudskap

- Søvndeprivasjon er den antidepressive behandlingen som gir hurtigst effekt
- Effekten er kortvarig, men kan forlenges
- Behandlingen er enkel å gjennomføre og har få bivirkninger
- Behandlingen har mulige tilleggs-effekter som bedre søvn og stabilisering av døgnrytmen

Grad av bedring er tilnærmet normalfordelt med variasjon mellom fullstendig remisjon og forverring (2–7% opplever forverring) (6). Behandlingen kan bedre alle typer depressive symptomer.

Søvndeprivasjon gir symptomreduksjon for pasienter med alle varianter av depressive episoder og verken alder, kjønn, tidligere behandling, antall innleggelses eller lengde på depressiv episode påvirker effekten (7). Imidlertid tyder foreløpige funn på at pasienter med bipolar depresjon oftere responderer på behandlingen enn pasienter med unipolar depresjon (8). Pasienter med årstidsavhengige depresjoner har like god nytte av terapien som andre pasienter (9). En ukontrollert studie har vist at dette også kan gjelde for personer med postpartumdepresjoner (10).

Den antidepressive effekten av søvndeprivasjon er oftest forbigående og 50–80% opplever tilbakefall allerede etter påfølgende natts søvn (6). Også korte blunder kan ødelegge effekten. Hos enkelte pasienter (10–15%) oppnås derimot ikke effekt før etter at de har sovnet ut påfølgende natt. Forsøk med våkenhet i én halvpart av natten, dvs. partiell søvndeprivasjon, tyder på at dette også er effektivt, men ikke like effektivt som total søvndeprivasjon (11). Spesielt ser det ut til at våkenhet tidlig på morgenen er effektivt, men dette er ikke entydig dokumentert (12, 13).

Forlenging av effekt

Pga. den kortvarige effekten har den kliniske nytteverdien av søvndeprivasjon vært liten og man har forsøkt å finne metoder for å forlenge den antidepressive effekten. Hittil har tre metoder skilt seg ut: gradvis søvnfaseskyvning, medikamentell behandling og lysterapi.

Søvnfaseskyvning

Dette er en metode hvor man i løpet av noen dager gradvis forflytter tidspunktene man legger seg og står opp. Søvnfaseskyvning (tab 2) i dagene etter søvndeprivasjonen har vist seg å stabilisere effekten av søvndeprivasjonen i inntil én uke for 61–75% av dem som responderte (14–17). To studier har vist like god effekt ved søvnfaseskyvning på tre dager som på sju dager (15, 17). Det er usikkert hvorfor søvnfaseskyvning har denne forlengende effekten, men det kan ha sammenheng med våkenhet på kritiske tidspunkter på morgenen (16). Enkelte pasienter som ikke responderer på søvndeprivasjon, får likevel effekt av søvnfaseskyvning (6). Dette antyder at søvnfaseskyvning også kan være en selvstendig behandling for depresjon.

Medikamenter

Behandling med antidepressiver hadde ikke noen betydning for den stabiliserende effekten av søvnfaseskyvning (14). Deprimerte med bipolar lidelse kan ha færre tilbakefall i inntil tre måneder etter behandling

med søvndeprivasjon og søvnfaseskyvning dersom de har vært fast medisinert med litium i minimum et halvt år (15).

Flere studier har vist at størrelsen på effekten av én natts søvndeprivasjon ikke påvirkes av behandling med antidepressiver (6). Pasienter som får tilleggsbehandling med antidepressiver synes derimot å ha færre tilbakefall på dag 2 (5). Søvndeprivasjon kombinert med antidepressiver kan også være mer effektivt enn monoterapi med antidepressiver i inntil to uker etter søvndeprivasjonen (18–20), men disse funnene er ikke entydige (21, 22).

For deprimerte med bipolar lidelse kan søvndeprivasjon i kombinasjon med litium (23–26) eller pindolol (26) gi større, hurtigere inntreffende og mer vedvarende antidepressiv effekt enn kun søvndeprivasjon. Tilleggsmedisinering med melatonin har ikke vist seg å forhindre tilbakefall (27, 28).

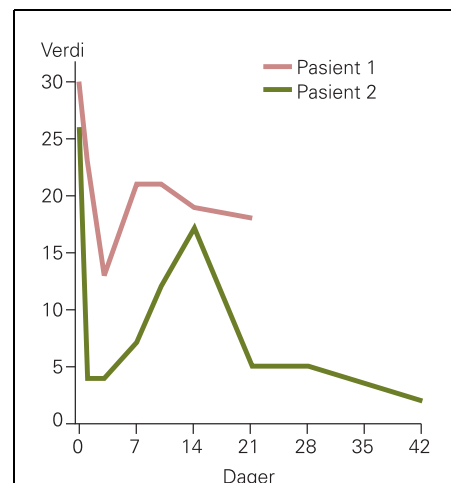
Lysterapi

Lysterapi som begynner på morgenen og/eller kvelden under søvndeprivasjonen, kan forlenge den antidepressive effekten i inntil sju dager (23, 29, 30), men én studie har funnet at lysterapi ikke er bedre enn placebo til å forlenge effekten (31). Det er stor forskjell på intensiteten (400 til 10 000 lux) og fargen på lyset som er brukt i disse studiene. I tillegg har flestparten av pasientene i disse studiene fått medikamentell behandling samtidig med lysbehandling. Dette gjør det foreløpig vanskelig å trekke noen konklusjoner om effekten av lysbehandling og søvndeprivasjon.

Virkningsmekanismer

Det er ingen enighet om hvorfor søvndeprivasjon virker (6). Dette er et interessant forskningsfelt fordi kunnskap om søvndeprivasjon også vil kunne bidra til økt forståelse av mekanismene ved depresjon og betydningen av søvn. Søvndeprivasjon påvirker en rekke faktorer fra sosial interaksjon og oppmerksomhet til molekylære prosesser og hormonutskilling (7). Det er derfor ikke sannsynlig at én mekanisme vil kunne forklare den antidepressive effekten.

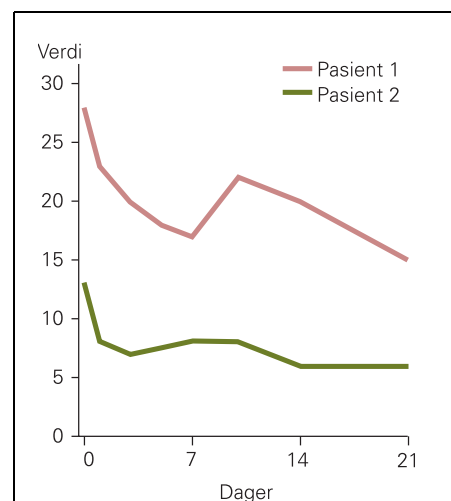
Det er utviklet flere forklaringsmodeller der det legges vekt på sammenhengen mellom biologiske rytmer og depresjon (32). Toprosessmodellen for søvnregulering postulerer at søvnarkitektur og søvnighet blir bestemt av lengden en person har vært våken (prosess S – «søvntrykk») og en sirkadiansk klokke (prosess C – «biologisk rytme»). Dersom disse to prosessene blir forskjøvet i forhold til hverandre, vil det kunne gi seg utslag i nedsatt stemningsleie for disponerte personer (32). Effekten av søvndeprivasjon og søvnfaseskyvning kan dermed forstås som at man midlertidig gjenoppretter denne faseforskjellen mellom prosess S og prosess C. Dette kalles «den interne sammenfallsmodellen» (internal coincidence model) (33). En annen hypotese beskriver at deprimerte pasienter har en mangelfull oppbygging av søvntrykk (prosess S), mens prosess C er intakt. Søvndeprivasjon vil da være terapeutisk fordi etter en natt uten søvn vil søvntrykket hos pasienten midlertidig være normalt (34). Dette kalles «S-mangelmodellen».



Figur 1 Skårene fra det strukturerte kliniske intervjuet Inventory of Depressive Symptoms for pasient 1 og 2. Dag 0 er gjennomsnittet av tre utgangsmålinger i uken før søvndeprivasjonen. Dag 1 er dagen etter søvndeprivasjonen. Søvnfaseskyvningen ble gjennomført mellom dag 2 og dag 6

merte pasienter har en mangelfull oppbygging av søvntrykk (prosess S), mens prosess C er intakt. Søvndeprivasjon vil da være terapeutisk fordi etter en natt uten søvn vil søvntrykket hos pasienten midlertidig være normalt (34). Dette kalles «S-mangelmodellen».

Det er vist at intervensjoner som påvirker serotonerge systemer også påvirker effekten av søvndeprivasjon. SSRI-produkter kan både forlenge (19, 20) og motvirke (22) effekten av søvndeprivasjon. Tryptofanuttømming kan forsterke effekten og forhindre tilbakefall etter en natts søvn (35). Neumeister



Figur 2 Skårene fra selvrapporteringsinstrumentet Beck Depression Inventory for pasient 1 og 2. Dag 0 er gjennomsnittet av tre utgangsmålinger i uken før søvndeprivasjonen. Dag 1 er dagen etter søvndeprivasjonen. Søvnfaseskyvningen ble gjennomført mellom dag 2 og dag 6

og medarbeidere (35) diskuterer om det er sammenhengen mellom tryptofanuttømming og metabolisme av melatonin som forhindrer tilbakefall, men rollen til melatonin er fortsatt usikker, og som nevnt ovenfor har man ikke funnet at tilførsel av melatonin er bedre enn placebo i å forhindre tilbakefall (27, 28).

Bivirkninger og kontraindikasjoner

Pasienter med bipolar lidelse i depressiv fase kan etter søvndeprivasjon utvikle en hypoman episode (ca. 6 %) eller en manisk episode (ca. 5 %) (36), spesielt utsatt er pasienter med hurtig veksling mellom stemningsfasene «rapid cycling» (< 65 %) (6). Noen (2–7 %) kan oppleve at de depressive symptomene blir verre, og det har blitt rapportert at enkelte har blitt mer suicidale. Epileptisk anfall kan utløses hos disponerte pasienter. På bakgrunn av dette anbefales ikke søvndeprivasjon til pasienter med svært raske humørsvingninger eller blandet episode, suicidale pasienter eller pasienter med epilepsi.

Pasient 2. 39 år gammel kvinne med kjent bipolar lidelse, type II. Ved innleggelse hadde hun vært sykmeldt de siste fire månedene pga. en moderat depressiv episode. Hun følte seg tung i kroppen, tiltaksløs, hadde vanskeligheter med å konsentrere seg og opplevde store problemer med å ta enkle beslutninger. Om morgenen våknet hun nedstemt og energiløs, men opplevde

at hun gradvis ble bedre utover dagen. Pasienten fikk tilbud om to ukers innleggelse for behandling med søvndeprivasjon og tre dagers søvnfaseforskyvning.

Første uken i avdelingen ble brukt til å la pasienten venne seg til å være på pos-ten og gjøre seg kjent med behandlingen.

Dagen etter søvndeprivasjonen var hun tydelig mindre deprimert. Hun opplevde seg selv som «litt knisete og fändenivolsk» og sa «jeg er for trøtt til å orke tenke på alt det vanskelige». Det var ytterligere bedring to dager etter søvndeprivasjonen, hun hadde da oppnådd 56 % reduksjon av depressive symptomer målt ved IDS (Inventory of Depressive Symptoms). Resultatene fra Becks depresjonsinstrument er vist i figur 2. Hun beskrev da at hun hadde fått tilbake energien, våknet tidlig og følte seg vel. Etter to uker ble hun utskrevet fra avdelingen og henvist videre til poliklinisk behandling.

I forbindelse med utskrivningen fikk hun forbigående forverring av depressive symptomer. Behandler som følger pasienten poliklinisk, opplyser at pasienten senere har hatt noe sterkere depressive symptomer, men at hun fortsatt har en stabil og normal døgnrytme.

Diskusjon

I likhet med hva som er beskrevet i litteraturen (4–6, 8), opplevde begge pasientene en hurtig inntreffende og klinisk betydningsfull symptomreduksjon etter søvndeprivasjonen. Hos disse pasientene vedvarte også effekten i flere uker etter behandlingen. Disse resultatene er oppløftende, men må replikeres i kontrollerte studier med større antall pasienter før konklusjoner kan trekkes. Én av pasientene hadde fortsatt depressive symptomer etter at behandlingen var avsluttet. Dette understreker at behandlingen bør ses på som et supplement til annen behandling og bør ikke brukes som eneste behandling av depresjon.

Generelt er det få studier der man har undersøkt forløpet av den antidepressive responsen i mer enn 1–2 uker etter avsluttet behandling. Deprimerte med bipolar lidelse som svarer på behandling med søvndeprivasjon, og samtidig behandles med litium, kan opprettholde effekten i minst tre måneder etter søvndeprivasjon (15, 24–26). Det er behov for flere studier med lengre oppfølgingstid for bedre å forstå forløpet av den antidepressive responsen.

Flere har antydnet at søvndeprivasjon kan virke gjennom å påvirke pasientenes døgnrytme. Det er derfor overraskende at det ikke er utført flere større undersøkelser av den effekten søvndeprivasjon og søvnfaseforskyvning har på søvnkvalitet og døgnrytme. Våre pasienter erfarte betydelig og vedvarende bedring i søvnkvalitet og stabilisering av døgnrytme. Dette er viktig fordi søvnproblemer ofte er et restsymptom etter depresjonsbehandling og er en risikofaktor for tilbake-

fall til nye depressive episoder (37). Stabil døgnrytme er spesielt viktig for pasienter med bipolar lidelse. Dersom søvndeprivasjon har en tilleggseffekt på disse områdene, vil det kunne ha stor klinisk betydning og bidra til bedre behandling av nyinnlagte pasienter.

Gjennomføring av søvndeprivasjon i en sengepost viste seg å være lite ressurskrevende og fordret ikke tilføring av nye ressurser. Behandlingen ble godt tolerert av pasientene.

Verdens helseorganisasjon anser det nødvendig å vise at behandling ikke bare er effektivt, men også forsvarlig og kostnadseffektivt. Søvndeprivasjon og søvnfaseforskyvning synes å tilfredsstille disse kravene da behandlingen er effektiv, medfører lave kostnader, er enkelt tilgjengelig, lett å administrere og har få bivirkninger.

Avslutning

Søvndeprivasjon og søvnfaseforskyvning synes å være et nyttig supplement til den ordinære antidepressive behandlingen, og vår erfaring er at den samtidig har tilleggseffekter ved å bedre søvnen og stabilisere døgnrytmen. Det er behov for flere godt kontrollerte studier om varigheten og forløpet av effekten. Vi er i gang med en randomisert, kontrollert studie der vi sammenlikner effekten av søvndeprivasjon og tre dagers søvnfaseforskyvning med standardbehandling for deprimerte med bipolar lidelse.

Litteratur

1. Inventory of Depressive Symptoms www.ids-qids.org/ (19.1.2007).
2. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367: 153–67.
3. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorder with antidepressants: a review of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 3–20.
4. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005; 35: 939–44.
5. 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.
6. Giedke H, Schwärzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361–77.
7. Wirz-Justice A, van den Hoofdakker R. Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 1999; 46: 445–53.
8. Barbini B, Colombo C, Benedetti F et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998; 79: 43–50.
9. Graw P, Haug H-J, Leonhardt G et al. Sleep deprivation response in seasonal affective disorder during a 40-h constant routine. *J Affect Disord* 1998; 48: 69–74.
10. Parry BL, Mostofi N, LeVeau B et al. Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? *J Affect Disord* 2000; 60: 201–12.
11. Giedke H, Klingberg S, Schwärzler F et al. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression. *J Affect Disord* 2003; 76: 85–93.
12. Giedke H, Geilenkirchen R, Hauser M et al. The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 1992; 25: 117–28.

>>>

Tabell 1 Sammenhengen mellom alvorlighetsgraden av depresjon og skår på Inventory of Depressive Symptoms (IDS), Beck Depression Inventory (BDI) og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (37)

Alvorlighetsgrad	IDS	BDI	MADRS
Normal	0–11	0–9	0–6
Mild depresjon	12–23	10–18	7–19
Moderat depresjon	24–36	19–29	20–34
Alvorlig depresjon	37–46	30–63	35–60
Svært alvorlig depresjon	47–84	–	–

Tabell 2 Tid for søvn til pasienter som gjennomgår behandling med søvndeprivasjon ved henholdsvis sju og tre dagers søvnfaseforskyvning

	Sju dagers søvnfaseforskyvning	Tre dagers søvnfaseforskyvning
Dag 1	Ingen søvn	Ingen søvn
Dag 2	17–24	17–24
Dag 3	18–01	19–02
Dag 4	19–02	21–04
Dag 5	20–03	23–06
Dag 6	21–04	
Dag 7	22–05	
Dag 8	23–06	

13. Leibenluft E, Moul D, Schwartz P et al. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Res* 1992; 46: 213–27.
14. Berger M, Vollmann J, Hohagen F et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 870–2.
15. Benedetti F, Barbini B, Campori E et al. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res* 2001; 35: 323–9.
16. Riemann D, König A, Hohagen F et al. How to preserve the antidepressant effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 231–7.
17. Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L et al. Is the antidepressant effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 68–72.
18. Kuhs H, Farber D, Borgstadt S et al. Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline in major depression. A randomised study. *J Affect Disord* 1996; 37: 31–41.
19. Benedetti F, Barbini B, Lucca A et al. Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 100–3.
20. Caliyurt O, Guducu F. Partial sleep deprivation combined with sertraline affects subjective sleep quality in major depressive disorder. *Sleep Med* 2005; 6: 555–9.
21. Holsboer-Trachsler E, Hemmeter U, Hatzinger M et al. Sleep deprivation and bright light as potential augmenters of antidepressant drug treatment – neurobiological and psychometric assessment of course. *J Psychiatr Res* 1994; 28: 381–99.
22. Reynolds CF 3rd, Smith GS, Dew MA et al. Accelerating symptom-reduction in late-life depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sleep deprivation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 353–8.
23. Colombo C, Locca A, Benedetti F et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000; 95: 43–53.
24. Benedetti F, Colombo C, Barbini B et al. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 240–5.
25. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC et al. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1535–40.
26. Smeraldi E, Benedetti F, Barbini B et al. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 380–5.
27. Danilenko KV, Putilov AA. Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1345–52.
28. Putilov AA, Danilenko KV. Antidepressant effects of combination of sleep deprivation and early evening treatment with melatonin or placebo for winter depression. *Biol Rhythm Res* 2005. 36: 389–403.
29. Neumeister A, Goessler R, Lucht M et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 16–21.
30. Loving RT, Kripke DF, Shuchter SR. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. *Depress Anxiety* 2002; 26: 1–3.
31. Fritsche M, Heller R, Hill H. Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. *J Affect Disord* 2001; 207–15.
32. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (suppl 1): 11–5.
33. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. I: Koella WP, red. *Sleep*. Basel: Karger, 1981: 26–44.
34. Borbély AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 205–10.
35. Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total partial sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 167–72.
36. Colombo C, Benedetti F, Barbini B et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86: 267–70.
37. Jindal RJ, Buysse, DJ, Thase, ME. Maintenance treatment of insomnia: What can we learn from the depression literature. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 19–24.

Manuskriptet ble mottatt 19.6. 2006 og godkjent 19.1. 2007. Medisinsk redaktør Erlend Hem.