NIEKTORÉ CHRONOBIOLOGICKÉ ASPEKTY ENDOGÉNNÝCH DEPRESIÍ

J. Hašto, P. Breier

Psychiatrické oddelenie OÚNZ, Trenčín
primár MUDr. Jozef Hašto

Výskumné laboratórium psychiatrické VÚLB, Pezinok
riaditeľ prof. MUDr. Jozef Pogády, DrSc.

SÚHRN: Od Schulteho prvého pozorovania antidepresívneho efektu spánkovej deprivácie na endogénne depresie (1966) sa množia dôkazy svedčiace pre poruchu biologických rytmov pri endogánnych depresiách (vnútornú desynchronizáciu).

Boli podané dôkazy, že rôzne zásahy do cyklu spánku a bdenia ovplyvňujú priebed endogénnych depresií (totálna spánková deprivácia, parciálna spánkova deprivácia druhej alebo prvej polovice noci, posun spánku a bdenia o 6 hodín dopredu, selektívna REM deprivácia).

Zásluhou týchto pozorovaní ako aj výsledkov základného chronobiologického výskumu je možné stále precíznejšie formulovať staršiu hypotézu, že u endogénnych depresií sa patogeneticky uplatňuje porucha biologických rytmov.

Kľúčová slova: Endogénna depresia — spánková deprivácia — chronobiológia — vnútorná desynchronizácia

Некоторые хронобиологические аспекты эндогенных депрессий

ВЫВОДЫ: С первого наблюдения антидепрессивного аффекта сонной депривации на эндогенные депрессии по Шудьте (1966) преумножаются доказательства свидетельствующие в пользу нарушений биологических ритмов при эндогенных (внутреннюю десинхронизацию).

Были приведены доказательства, что различные вмешательства в цикл сна и бдительности влияют на течение эндогенных депрессий (тотальная сонная депривация, парциальная сонная депривация второй или первой половины ночи, смещение сна и бдительности на часов раньше, избирательная РЕМ деривация).

Заслугой этих наблюдений как и результатов основного хронобиологического исследования можно все время более точно формульровасть более старый гипотез, что у эндогенных депрессий патогенетически применяется нарушеншие биологических ритмов. Б.

Ключевые слова: Эндогенная депрессия — сонная депривация — хронобиология — внутренняя десинхронизация.

Čs. Psychiat., 82, 1986, No. 6, c. 387—395.

Some Chronobiological Aspects of Endogenous Depressions

SUMMARY: Since Schulte's first observation of the antidepressive effect of sleep deprivation on endogenous depressions (1966) evidence is accumulating suggesting disorders of biological rhytmus in endogenous depressions (internal desynchronization).

Evidence was produced that different interferences with the sleep and wakefulness cycle affect the course of endogenous depressions (total sleeep deprivation, partial sleep deprivation in the second or first half of the night a forward shift of sleep and wakefulness by 6 hours, selective REM deprivation).

Due to these observations and results of basic chronobiological research it is possible to formulate more precisely the old hypothesis that in endogenous depressions a disorder of biological rhytmus plays a role in the pathogenesis.

Key words: endogenous depression — sleep deprivation — chronobiology — internal desynchronization

O.

Čs. Psychiat., 82, 1986, No. 6, p. 387—395.

Jedno z najväčších utrpení, ktoré môže človeka postihnúť, je utrpenie pri endogénnej depresii: v skľučenosti sa stráca schopnosť tešiť sa, ba dokonca i schopnosť prežiť skutočný smútok (46); životná perspektíva sa uzatvára, prítomosť je plná bolesti, zaťažená pocitom neschopnosti podielať sa na ľudskom svete; minulosť nesie pečať viny a pripomína nerealizované hodnoty. Žitý čas sa spomaľuje, až skoro zastavuje (8).

Za charakteristický pre endogénnu depresiu sa považuje jej vitálny charakter, teda spojitosť depresívnej nálady s telesnými pocitmi napr. tlaku, zovretia v určitej časti tela, prípadne priamo lokalizácia „depresie" do častí tela, či jej väzba na určitú telesnú funkciu, takže Schneider (45) iste právom označil endogénnu depresiu za psychózu, ktorá má „najbližšie k telu". Mal pritom i na mysli i malú ovplyvniteľnosť jej psychopatológie psychologickými faktorami. Vitálny charakter smútku a cirkadiánne výkyvy symptomatilógie sa ukazujú byť transkulturálne najstabilnejšími znakmi endogénnej depresie (50). Sem patria aj typické poruchy spánku, ktoré R. Jung už dávno pred objavom terapeutického efektu spánkovej deprivácie označil za „osový symptóm depresie" (15, 16).

Poruchy nálady, spánku, chuti do jedla, libida, vegetatívne poruchy, zmeny endokrinných regulácií a zmeny biorytmu telesnej teploty poukazujú na významnú úlohu mozgového kmeňa a špeciálne diencefala pri vzniku symptomatológie tejto choroby (22, 23, 25).

Napriek tomu, že sa už mnohé spravilo pre odstránenie „škandálu v psychiatrii" (ako dávnejšie charakterizoval Schneider neznalosť somatického substátu pri endogénnych psychózach), škandál v podstate trvá ďalej. To, že je o niečo menší než pred 10—15 rokmi, je okrem iného aj zásluhou chronobiologického prístupu k štúdiu endogénnych depresií.

Chronobiológia skúma časovú organizáciu periodických procesov, význam oscilujúcich systémov pre životné procesy, ich zákonnitosti, vzájomné vzťahy v organizme a ich ovplyvňovanie prostredím. Chronobiológia rozlišuje „endogénne" rytmy ako aktívne oscilujúce systémy so schopnosťou autoregulácie a určitou obmedzenou šírkou adaptácie na vonkajšie prostredie, a „exogénne" rytmy, ktoré sú vnúterne vonkajšími vplyvmi a majú neohraničenú frekvenčnú oblasť (13).

Chronobiológia endogénnych depresií je široká oblasť. Môže sledovať ultradiánne, infradiánne i cirkadiánne rytmy. V našom prehľade sa omedzíme len na problematiku, ktorá bezprostredne súvisí s rytmom spánku a bdenia a s efektami umelých zásahov do tohoto rytmu pri endogénnych depresiách.

Podnetom k systematickému štúdiu vplyvu spánkovej deprivácie (SD) na depresie sa stali Schulteho klinické pozorovania (1966) zlepšenia endogénnej depresie po náhodne prebdenej noci. Prvé publikované práce pochádzajú od Schulteho blízkych spolupracovníkov v Tü-

bingene: Pfluga a Töllehо (30, 31). Neskôr sa touto problematikou začali zaoberať aj autori v Škandinávii, USA a inde. U nás už v r. 1974 referovali o svojich skúsenostiach Zimanová a Vojtěchovský (57). Možnosťou ovplyvnenia perzistujúcich symptómov v priebehu liečby depresie sa zaoberal Molčan so spolupracovníkmi (26).

Spočiatku sa výskum zamerial na vplyv totálnej spánkovej deprivácie počas jednej noci, tedy bdenia v trvaní 36 hodín. Všetky nám dostupné publikované práce (2, 3, 4, 9, 17, 19, 20, 24, 26, 30, 31, 32, 35, 36, 38, 39, 44, 47, 49) potvrdili antidepresívny účinok tohoto zásahu do rytmu spánku a bdenia pri endogénnych depresiách, zatiaľ čo pri neurotických depresiách mierne zlepšenie nebolo štatisticky významné (30). Redukcia depresie v deprivačnom dni sa pohybovala pri endogénnych depresiách pri použití rôznych škál v rôznych prácach v rozpätí 20—60 % z pôvodnej hodnoty. Na druhý deň, teda po spánku, obyčajne dochádza k čiastočnému relapsu. V ojedinelých prípadoch sa pozorovali oneskorené reakcie, teda zlepšenia v 2.—3. dni po SD (32). U niektorých pacientov došlo po SD i k úplnému odezneniu depresívnej fázy a pri bipolárnych formách sa pozorovali aj prešmyky do mánie (57); sami sme pozorovali 4 takýchto pacientov. Pri opakovaných SD sa ukázala značná inter- i intraindividuálna variabilita v reaktivite. Pflug (32), ktorý spracoval dosiaľ najväčší súbor — 124 pacientov s endogénnymi depresiami a aplikoval u nich celkove 290 SD, zhŕňa svoje pozorovania takto: v skupine 45 pacientov s unipolárnou ED liečenou súčasne thymoleptikami v 35 % stačila jedna SD odstrániť depresiu na niekoľko týždňov. Len u 5 pacientov zo 45 nedošlo k žiadnemu zlepšeniu ani po opakovaných deprivačiách. Pflug ani iní autori nezistili významné rozdiely v reaktivite unipolárnych a bipolárnych depresií. Priaznivý terapeutický efekt sa porozoval aj u ED vo vyššom veku (4).

Pre klinickú prax je významný Pflugov nález, že SD výraznejšie redukuje depresívnu náladu než psychomotorickú inhibíciu, takže sa znižuje riziko suicídia (32). Neskôr Pflung zistil, že depresívna fáza liečená ED a thymoleptikami sa významne skracuje oproti predchádzajúcej fáze liečenej len thymoleptikami; skrátenie fázy bolo tým výraznejšie, čím skôr vo fáze sa SD aplikovala (33).

Sledovanie fyziologických a biochemických premenných viedlo k zisteniu, že pri ED dochádza po SD k miernemu zvýšeniu artériálneho tlaku, zatiaľ čo pri neurotických depresiách táto tendencia nie je (30). U endogénne depresívnych nonreaktorov dochádza podľa Gernera et al. k poklesu krivky telesnej teploty a k jej oploštеniu, zatiaľ čo reaktori majú krivku málo ovplyvnenú (9). S pozitívnou klinickou reaktivitou koreluje podľa Matusseka et al. vzostup vylučovania noradrenalínu močom a vzostup kvocientu noradrenalin/dopamin (24). Gerner et al. (9) zistili u reaktorov nižšie hladiny homovanilínovej kyseliny v cerebrospinálnom moku pred depriváciou, po SD nastáva podľa ich pozorovania pokles kalcia a 3-metoxy 4-hydroxyphenyl glykolu, zatiaľ čo sérový kortizol stúpa. Schmocker et al. zistili vzostup voľného tryptofánu po SD a pokles tyrozínu po prvom spánku, čo považujú za prejav stresu; nenašli však korelácie s terapeutickým efektom (44).

Nový zaujímavý poznatok priniesla v r. 1976 opäť skupina okolo Töllehо a Schilgena. Na základe pozorovaní, že pri SD u endogénne depresívnych pacientov dochádza často k náhlym zlepšeniam vo včasných ranných hodinách, že okolo 2. hodiny rannej je krivka arté-

riálneho tlaku a pulzu v najnižšom bode a že depresívni pacienti sa často budia medzi 2.—4. hodinou, prišli na myšlienku aplikovať len depriváciu. 2. polovice noci s budením pacientov o 1.30 hodine. Napodiv sa ukázalo, že táto „parciálna spánková deprivácia" je rovnako účinná ako „totálne SD" (42). V práci z r. 1980 konštatujú, podobne ako P f l u g pri totálnej SD, že redukcia patickej nálady je väčšia než redukcia inhibície; výraznejšie sa redukujú tiež suicidálne myšlienky (43). K nálezu rovnakej terapeutickej účinnosti parciálnej SD v porovnaní s totálnou SD dospel i P h i l i p p (35). Sami sme v r. 1976 na pracovisku vedenom prof. P o g á d y m po experimentoch s totálnou SD prešli k používaniu parciálnej SD pri ED (11). Parciálnu SD naďalej používame rutinne a ceníme si ju ako významné obohatenie antidepresívneho arzenálu. Zdá sa, že menej výrazný antidepresívny efekt na ED má „obrátená" parciálna SD, teda deprivácia prvej polovice noci (do 1.30 h; 10). V tomto zmysle vyznievajú i naše predbežné skusenosti s obrátenou parc. SD.

Nový aspekt do problematiky ovplyvňovania ED manipuláciou so spánkom vniesli V o g e l e t a l. (51), ktorý so spolupracovníkmi selektívne deprivovali REM štádium spánku. Vychádzali z poznatkov, že účinné antidepresíva redukujú REM spánok a že REM deprivácia u zvierat môže vyvolať zmeny správania, ktoré sú polárne k humánnej depresii: hypersexualitu, hyperaktivitu, hyperfágiu. V dvojitej slepej štúdii zistili pri systematickej 3 týždne trvajúcej REM deprivácii signifikantné zlepšenie v skupine endogénnych depresií. Ako kontrolná skupina slúžili endogénne depresívni pacienti budení v non-REM spánku. Pacienti s reaktívnou depresiou na REM depriváciu nereagovali zlepšením.

Periodičnosť endogénnej depresie, cirkadiánne výkyvy symptómov a typické poruchy spánku už dávno pred objavom terapeutického efektu SD viedli k úvahám o poruche biologických rytmov pri tomto ochorení. Avšak až poznatky o vplyve SD na ED a pokrok chronobiológie dovolili jasnejšie formulovať hypotézy. P a p o u š k o v á upozornila na zaujímavý fakt: štruktúra spánku v EEG u endogénnych depresií sa nápadne podobá štruktúre spánku u zdravých ľudí s posunutým rytmom spánku a bdenia o 12 hodín, pričom subjektívne prežívanie takéhoto posunu u zdravých dobrovolníkov imituje depresívnu symptomatológiu (tab. 1; 28, 29).

Pozornosť psychiatrov zaoberajúcich sa touto problematikou sa preto začala zameriavať na zistenia základného chronobiologického výskumu. Podľa H i l d e b r a n d t a (14) dnes už vieme, že pre zdravie má časová organizácia životných funkcií rovnaký význam ako priestorovo-štrukturálne usporiadanie organizmu a že toto časové usporiadanie vždy znamená rytmické usporiadanie. Rytmické usporiadanie funkcií organizmu je skĺbené s časovou organizáciou prostredia. Pritom podľa W e v e r a (55) je už dostatočne dokázané, že ľudský organizmus je multioscilačným systémom, v ktorom sú jednotlivé rytmy v určitých vzájomných vzťahoch. Najviac prebádané sú zatiaľ cirkadiánne rytmy. Pri izolačných pokusoch v bunkroch (konštantné osvetlenie, chýbanie informácií o čase, chýbanie alebo obmedzenie sociálneho kontaktu) sa ukázalo, že endogénne rytmy (napr. telesnej teploty, spánku a bdenia) sa nekryjú s kozmickou periodicitou, teda s 24-hodinovým rytmom, a naviac sa môžu vzájomne disociovať; napr. telesná teplota môže mať iný rytmus než spánok a bdenie — hovoríme o „vnútornej desynchronizácii". Rôzni ľudia majú rôznu dispozíciu k desynchronizácii, ktorá podľa W e v e r a pozitívne koreluje

s neuroticizmom. Jednotlivé biorytmy sú vzájomne synchronizované vplyvom vonkajšieho prostredia, pričom podľa Weverových pokusov je u človeka najvýznamnejším synchronizátorom (Zeitgeber) sociálny kontakt, ktorý je dokonca významnejší než svetelný režim. Ponúka sa tu analógia s klinickými pozorovaniami pri ED: depresívna fáza býva vyprovokovaná aj stratou blízkej osoby alebo vôbec tzv. stratou „objektu", ako to opísal už F r e u d (7). Strata objektu by okrem stresu a psychodynamických dôsledkov z tohto pohľadu mohla predstavovať stratu vonkajšieho synchronizátora (12). A naopak, SD môže znamenať znovunájdenie „objektu". H o n z á k pri experimentálnych 5-dňových SD u zdravých dobrovoľníkov pozoroval vývin veľmi silných pozitívnych prenosov na experimentátora a domnieva sa, že táto okolnosť môže hrať významnú úlohu aj pri liečebnom pôsobení na depresie a tiež pri „psychoterapeutických maratónoch"). (14 b).

Tab. 1. Chronobiologické aspekty spánku pri endogénnej depresii a pri posune spánku o 12 hodín u zdravých; podľa Papouškovej (29)

Nálezy	ED	exp. posun
Časté prebúdzanie, prerušenie spánku	+	+
Časté striedanie štádií	+	+
Abnormná sekvencia štádií	+	+
Časté prebúdzanie z REM spánku	+	+
Presun REM spánku do 1. tretiny spánku	+	+
Znížená REM latencia	+	+
Presun bdenia do poslednej tretiny spánku	+	+
Únava, inapetencia, dysfória v bdelom stave	+	+
Disociácia EEG, EOG a EMG	+	+
Disociácia rôznych frekvenčných pásiem v EEG	+	+
Zvýšená variabilita REM cyklov	+	+

Pri zmene časového pásma, napr. pri transoceánskych letoch sa ukázalo, že rôzne funkcie sa rôzne rýchlo adaptujú na nový miestny čas. Napr. telencefalický spánok sa adaptuje rýchlejšie než REM spánok. Celková adaptácia zdravého organizmu trvá obyčajne 2—3 týždne (28). Pracovná skupina okolo W a h r a a W i r t - J u s t i c e (53) na základe chronobiologickej hypotézy ED, podľa ktorej sa v patogenéze ED uplatňuje porucha biologických rytmov, experimentálne posunula rytmus spánku a bdenia o 6 hodín dopredu. Depresia u 4 sledovaných pacientov ustúpila, o 2 týždne došlo však opäť k relapsu. Pri ďalšom posune sa celý jav opakoval, tretí posun však už bol bez efektu.

*) MUDr. M. Holub tento termín prekladá ako „časovač". (V práci R. R. W a r d: Živé hodiny. Praha, Mladá fronta 1980.)

Množia sa i nálezy, svedčiace o porušených biologických cirkadiánnych rytmoch pri ED: zmenená je krivka sekrécie kortizolu (v noci nedochádza k poklesu; 25, 40); amplitúda krivky telesnej teploty negatívne koreluje s hĺbkou depresie, teplotné minimum býva okolo polnoci, v remisii sa objavuje síce neskôr, ale nie až v tom čase ako u zdravých ľudí; počas depresie je teplota na začiatku spánku nižšia a pri zobudení vyššia; počas remisie je to u väčšiny pacientov naopak (22).

Štúdium štruktúry spánku pri ED ukázalo hlbokú poruchu časového usporiadania spánkových fáz: charakteristické je skrátenie REM latencie, zvýšenie REM denzity a presun REM štádií do prvej polovice spánku. U zdravých ľudí je cirkadiánny rytmus REM opačný: jeho maximum je v druhej polovici spánku (18, 28, 29).

V o g e l e t a l. (52) na základe vlastných sledovaní antidepresívneho účinku REM deprivácie a s použitím súčasných neurofyziologických teórií spánkového cyklu vytvorili dve navzájom sa nevylučujúce hypotézy, ktoré sa snažila vysvetliť „mechanizmus" účinku REM deprivácie. Podľa prvej hypotézy by REM deprivácia stimulovala poškodený REM oscilátor. Druhá hypotéza vychádza z podobnosti sekvencie spánkových štádií endogénne depresívnych pacientov so štruktúrou spánku zdravých ľudí po 6—8 hodinách trvania. Poruchy spánku pri ED by teda podľa nich mohli odrážať posun cirkadiánneho rytmu o 6 hodín dopredu oproti hodinovému času. Táto hypotéza vznikla nezávisle na pozorovaní W a h r o v e j skupiny a k podobnej hypotéze dospeli i W e h r a G o o d w i n (54) :cirkadiánne rytmy REM spánku, sekrécie kortizolu a telesnej teploty sú úzko spojené, môžu byť riadené rovnakým oscilátorom a ľahko sa môžu odpojiť od rytmu spánku a bdenia; ich špecifická hypotéza endogénnej depresie znie: fázová poloha cirkadiánneho subsystému, ktorý kontroluje REM spánok, sekréciu kortizolu a telesnú teplotu, je abnormálne posunutá dopredu voči cyklu spánku a bdenia. Z toho vyplýva, že každá procedúra, ktorá posúva dopredu spánok vo vzťahu k cirkadiánnemu subsystému alebo odsúva cirkadiánny subsystém vo vzťahu ku spánku, by mala napraviť vnútornú fázovú poruchu. V tejto súvislosti treba tiež spomenúť zistenie, že lítium v podmienkach akrktického leta spomaľuje u zdravých cirkadiánne rytmy (5), v EEG spomaľuje základný rytmus, zosilňuje synchronizáciu a zvyšuje amplitúdu (41).

Vo svetle týchto nových prístupov a poznatkov sa začínajú objavovať aj styčné body mdzi biochemickými teóriami spánku a depresie.

Súčasné biochemické predstavy o poruche katecholamínového prenosu pri ED, konkrétne znížená senzibilita hypotalamického postsynaptického receptoru, ktorá by mohla byť jedným z faktorov uplatňujúcich sa pri ED (25), alebo predstavy o porušenej rovnováhe medzi katecholaminergnými, serotoninergnými a cholinergnými prenosmi (1) by mohli úzko súvisieť s porušenou reguláciou spánku. Na základe experimentálnych prác sa totiž zdá, že aj v biochemickej regulácii spánku sa významne uplatňujú tieto transmitery (27). Aj zmenené endokrinné regulácie pri ED (25), 40) môžu úzko súvisieť s reguláciou spánku a nálady. Na niektoré analógie medzi endogénnou depresiou a hibernáciou u zvierat upozornil) Z v o l s k ý (58).

Doterajšie poznatky o vplyve jednotlivých typov SD a posunu fázy spánku a bdenia pri ED teda svedčia o tom, že zásah do regulácie spánku a bdenia môže ovplyvniť depresívny syndróm. Aj účinné antidepresíva menia reguláciu spánku: potlačajú REM spánok (18). Na druhej strane

sa však nezistila korelácia medzi stupňom potlačenia REM spánku a antidepresívnou účinnosťou jednotlivých liečiv; napr. IMAO, ktoré silne potlačujú REM, nepatria k najúčinnejším antidepresívam. Okrem toho proti predstave, že by sa REM spánok uplatňoval ako jediný významný faktor pri ED a jej liečbe svedčí rovnaká účinnosť parciálnej a totálnej SD, ktoré do REM spánku zasahujú rôzne. Napriek mnohým nejasnostiam a sporným bodom, napr. aj čo sa týka úlohy stresu a psychodynamických mechanizmov, chronobiologický prístup k problému endogénnej depresie môže inšpirovať k úvahám o nových možnotiach použitia antidepresívnych liekov. Pokúsili sa o to Philipp a Marneros (34): porovnali účinnosť thymoleptika lofepramínu u pacientov s ED v závislosti od rôznych časových schém podávania, pričom celková denná dávka bola rovnaká. Skupina pacientov, ktorá dostávala liek jednorazovo o 24. hodine, mala lepšie výsledky než skupiny, v ktorých sa liek podával buď len ráno, alebo len na obed, alebo klasicky 3 × denne.

Nálezy porušených biorytmov pri ED a terapeutické efekty manipulácie s cyklom spánku — bdenia podporujú Hildebrandtovu hypotézu o význame časového usporiadania životných funkcií pre zdravie. Na základe Stroeblových pokusov s makakmi (podľa 28) sa možno domnievať, že porucha cirkadiánnych rytmov sa môže uplatňovať nielen pri endogénnych depresiách, ale aj pri psychosomatických ochoreniach a reaktívnych poruchách správania. Pozoruhodné sú tiež pozitívne efekty totálnej SD na schizofrénne depresie, ktoré naznačujú že pri niektorých schizofrénnych depresiách by sa tiež mohli uplatňovať poruchy biorytmov (6).

V ďalšom biologicky orietovanom psychiatrickom výskume bude preto potrebné sledovať nielen priestorovo-štrukturálne faktory, ale i časovú organizáciu, ako to ostatne už před 2400 rokmi radil Hippokrates, keď hovoril: „Pravidelnosť je známka zdravia; nepravidelné telesné funkcie alebo zvyky spôsobujú škodlivé stavy. Venujte veľkú pozornosť kolísaniu symptómov pacienta, jeho dobrým a zlým dňom v čase zdravia i choroby“ (podľa 48).

Literatúra

1. **Beckmann, H.**: Biochemische Grundlagen der endogenen Depression. Nervenarzt, 49, 1978, s. 557—568. — 2. **Budderg, C., Dittrich, A.**: Psychologische Aspekte des Schlafentzuges. Arch. Psychiat. Nervenkr., 225, 1978, s. 249—261. — 3. **van den Burg, W., van den Hoofdakker, R. H.**: Total Sleep Deprivation on Endogenous Depression. Arch. gen. Psychiat., 32, 1975, s. 1121—1125. — 4. **Cole, M. G., Müller, H. F.**: Sleep Deprivation in the Treatment of Elderly Deprassend Patients. J. Amer. Geriat. oSc., 24, 1976, č. 7, s. 308—313. — 5. **Engelmann, W., Pflug, B., Johnsson, A., Klemke, W.**: Lithium slo6s cirkadian rhytms in human under arctic summer conditions. In: Suppl Progress in Neuro-Psychopharmacology. Oxford, Pergamon Press 1980. — 6. **Fähndrich, E.**: Schlafentzug-Behandlng depresiver Syndrome bei arzt, 1982, č. 53, s. 279—283. — 7. **Freud, S.**: Truchlení a melancholne. In: Vybrané spisy. III. Praha, Avicenum 1971. — 8. **v. Gebsattel, V. E.**: Poruchy životního dění a časového prožívání. In: Bolest a naděje. Praha, Vyšehrad 1971. — 9. **Gerner, N. H., Post, R. M., Gillin, J. Ch., Binney, W. E.**: Biological and Behavioral Effects of one Nights Sleep Deprivatic in Depressed Patients and Normals. J. psychiat. Res., 15, 1979, s. 21—40. — 10. **Goetze, V., Tölle, R.**: Antidepressive Wirkung des partiellen Schlafenstruges während der 1. Hälfte der Nacht. Psychiatria clin., 14, 1981, s. 129—149. — 11. **Hašto, J.**: Spánková deprivácia v liečbe endogénnych depresií. Čs. Psychiat., 74, 1978, č. 6, s. 357—364. — 12. **Hašto, J.**: Vplyv spánkovej deprivácie u endogénnych depresií ako zásah do porušených biorytmov? Prednesené na XVI. medzinárodnej konferencii o experimentálnom a klinickom výskume vyššej nervovej

činnosti v Pieštanoch 2. 10. 1979. — 13. **Heimann, H., Pflug, B.:** Einleitung. In: Heimann, H. (Hrg.): Rhytmus probleme in der Psychiatrie. Stuttgart, G. Fischer 1978. — 14a. **Hildebrant, G.:** Rhytmische Vorgänge, Gesundheit und Lebensweise-Erkenntnisse der Medizin. Universitas, 34, 1979, č. 7. — 14b. **Honzák, R.:** Příspěvek k psychopatologii spánkové deprivace. Čs. Psychiat., 76, 1980, č. 3, s. 163—171. — 15. **Jung, R.:** Zur Klinik und Pathogenese der Depression. Zbl. ges. Neurol. Psychiat., 119, 1952, s. 163. — 16. **Jung, R.:** Neuropsychologie und Psychiatrie. In: Psychiatrie der Gegenwart, Forschung und Praxis. Bd I/1A; Grundlagenforschung zur Psychiatrie. Teil A. Berlin, Springer 1967. — 17. **Kretschmer, J. H., Peters, U. H.:** Schlafentzug zur Behandlung der endogenen Depression. In: Jovanič: Naturale of Sleep. Stuttgart, Fischer 1973. — 18. **Kupfer, D. J.:** Aplication of EEG Sleep for the Differential Diagnosis and Treatment of Affective Disorders. Pharmacopsychiat., 11, 1978, s. 17—26. — 19. **Larsen, J. K., Linberg, M. L., Skovgaard, B.:** Sleep schizophrener Grunderkrankung. Nervendeprivation as treatment for endogenous depression. Acta psychiat. scand., 54, 1976, s. 167—173. — 20. **Loosen, P., Ackenheil, M., Athen, D., Beckman, H., Bencert, O., Dittmer, Th., Hippius, H., Matussek, N., Röther, E., Scheller, M.:** Schlafentzugbehandlung endogener Depression. Arzneimittel-Forsch., 24, 1974, č. 8, s. 1075—1077. — 21. **Loosen, P.:** Kombonierte Schlafentzugs-(Chlorimipramin)-Behandlung endogener Depression. Arzneimittel-Forsch., 26, 1976, č. 6, s. 18—21. — 22. **Lund, R., Schultz, H.:** The relationship of disturbad sleep in depression to an early minimum of the circadiam temperature rhythm. Progress in Neuro-Psychopharmacology. Oxford, Pergamen Press 1980. — 23. **Marneros, A., Philips, M.:** Zyklothymie und Hirnstamm. Psychiatria clin., 11, 1978, s. 132—138. — 24. **Matussek, N. et al.:** Catecholamine Metabolism under Sleep Deprivation Therapy of Improved and Not Improved Depressed Patients. Pharmakopsychiat., 7, 1974, s. 108—114. — 25. **Matussek, N.:** Neurcendokrinologische Untersuchungen bei depressiven Syndromen. Nervenarzt, 49, 1978, s. 569—575. — 26. **Molčan, J., Fleischer, J., Mayer, A.:** Použitie spánkovej deprivácie pri perzistovaní jednotlivých príznakov v priebehu liečby depresie. VII. celoštátny psychiatrický zjazd, Hradec Králové, 19.—21. V. 1980. — 27. **Monnier, M., Faillert, B.:** Neu[illegible] Wien. klin. Wschr., 79, 1967, s. 25. — 28. **Papoušek, M.:** Chronobiologische Aspekte der Zyklothymie. Fortschr. Neurol. Psychiat., 43, 1975, s. 431—440. — 29. **Papoušek, M.:** Chronobiologische Aspekte des therapeutischen Schlafentzuges bei endogener Depression. In: Heimann, H., Pflug, B. (Hrg.): Rhytmusprobleme in der Psychiatrie. Stuttgart, Fischer 1978. — 30. **Pflug, B., Tölle, R.:** Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. Nervenarzt, 42, 1971, č. 3. — 31. **Pflug, B.:** Über den Schlafentzug in der ambulanten Therapie endogener Depression. Nervenarzt, 43, 1972, s. 614—622. — 32. **Pflug, B.:** The Effect of Sleep Deprivation on Depressed Patients. Acta psychiat. scand., 53, 1976, s. 148—158. — 33. **Pflug, B.:** The Influence of Sleep Deprivation on the Duration of Endogenous Episodes. Arch. Psychiat. Nervenkr., 225, 1978, s. 173—177. — 34. **Philipp, M., Marneros, A.:** Chronobiology and its Implikation for Pharmakotherapy of Endogenous Depression. Pharmakopsychiat., 11, 1978. s. 235—240. — 35. **Philipp, M.:** Depressionverlauf nach Schlafentzug. Nervenarzt, 49, 1978, s. 120—123. — 36. **Post, R. M., Kotin, J., Googwin, F. K.:** Effects of Sleep deprivation on Mood and Central Amine Metabolism in Depressed Patients. Arch. gen. Psychiat., 33, 1976, s. 627—632. 37. **Richter, D.:** Bioschemische Aspekte der endogenen Depression. In: Schulte, W., Mende, W. (Hrg.): Melancholie in Forschung, Klinik und Behandlung. Stuttgart, Thieme 1969. — 38. **Rudolf, G. A. E., Schilgen, B., Tölle, R.:** Antidepressive Behandlung mittels Schlafentzug. Nervenarzt, 48, 1977, s. 1—11. — 39. **Rudolf, G. A. E., Schilgen, B., Tölle, R.:** Schlafentzug in der Depressionbehandlung. In: Finke & Tölle (Hrg.): Aktuelle neurologie und Psychiatrie. Bd 3. Berlin, Springer 1973. — 40. **Sacher, E. J. et al.:** Neuroendokrine Studies of Depressive Illness. Pharmakopsychiat., 9., 1976, s. 11—17. — 41. **Saletu, B.:** Psycho farmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Basel, Karger 1976. — 42. **Schilgen, B., Bischofs, W., Balaszkiewicz, F., Bremer, W., Rudolf, G. A. E., Tölle, R.:** Totaler und Partieller Schlafentzug in der Behandlung von Depressionen. Arzneimittel-Forsch., 26, 1976, č. 6, s. 12—14. — 43. **Schilgen, B., Tölle, R.:** Partial sleep deprivation as therapy for depression. Arch. gen. Psychiat., 37, 1980, s. 267—271. — 44. **Schmocker, M.,**

40.
idies
hiat.,
ycho
. Ba-
., Bi-
:, W.,
l Par-
dlung
h., 26,
n, B.,
s the-
chiat.,
er, M.,