

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich¹ und
Psychiatrische Abteilung am Krankenhaus Berlin-Neukölln²

Antidepressive Therapie durch Beeinflussung des Schlafes

H.-J. Haug¹, E. Fähdrich²

Zusammenfassung

Das depressive Syndrom kann Teil ganz unterschiedlicher psychischer Erkrankungen sein. Verbunden mit dem depressiven Syndrom sind häufig Störungen des Schlafs. Naheliegender ist deswegen, daß sich Wissenschaftler und Kliniker schon früh mit dem Versuch auseinandergesetzt haben, über die Beeinflussung des Schlafs auch das depressive Syndrom zu behandeln. Durchgesetzt hat sich hier vor allen Dingen die Schlafentzugstherapie, bei der die Patienten entweder auf eine ganze Nacht Schlaf oder auf die zweite Hälfte des Schlafes in der Nacht verzichten. Dieses Wachbleiben hat bei etwa 60% aller depressiven Patienten eine deutliche antidepressive Wirkung. Nachteil der Schlafentzugstherapie ist die kurze Wirkdauer. Meist tritt das depressive Syndrom in voller Ausprägung nach dem nächsten Erholungsschlaf wieder auf. In kurzen Zeiträumen wiederholte Schlafentzüge vor allen Dingen der jeweils zweiten Nachthälfte und Schlafverschiebungstherapien sind neue Ansätze mit vielversprechenden Hinweisen, daß dadurch der therapeutische Effekt verlängert werden kann. Nicht bewährt haben sich dagegen der Verzicht auf die erste Hälfte des Nachtschlafes, der experimentelle Entzug unterschiedlicher Schlafstadien, z.B. des REM-Schlafes, oder auch die pharmakologische Induktion von Schlaf. Diese von Patienten als Schlafkur häufig geforderte Therapie birgt mehr Risiken als Vorteile und sollte heute nicht mehr angewendet werden. Neben depressiven Syndromen bei affektiven Störungen sind positive Schlafentzugseffekte auch bei schizophrenen Patienten mit depressivem Syndrom oder Negativsymptomatik sowie bei Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom beschrieben worden. Nebenwirkungen der Schlafentzugstherapien sind sehr selten und dann nicht gravierend. Trotz vieler geprüfter Hypo-

thesen ist die Ursache der antidepressiven Wirkung von Schlafentzug bisher nicht ausreichend geklärt.

Depressives Syndrom, Schlafstörungen und Schlaftherapien

Das depressive Syndrom setzt sich in der Regel aus Störungen des Affektes, des Antriebs und verschiedenen vegetativen Symptomen zusammen. Häufig wird von Patienten mit depressivem Syndrom auch über eine Störung des Schlafs geklagt. Hier kommen sowohl Einschlaf-, wie auch Durchschlafstörungen, verzögerte Gesamtschlafzeit, Früherwachen und erhöhte Tagesmüdigkeit vor. In der ICD-10 werden Schlafstörungen als eines von 10 Kriterien für die Diagnose einer Depressiven Episode erwähnt, im DSM-IV sind Schlafstörungen eine von 9 diagnostischen Kriterien für die Diagnose einer Major Depression [1, 2]. In einer Untersuchung von Hamilton bei 499 depressiven Patienten waren Einschlafstörungen bei Männern das vierthäufigste (84% aller Patienten) und bei Frauen das achthäufigste Symptom (78% aller Patientinnen) [3]. Nicht selten können die Schlafstörungen ganz im Vordergrund des depressiven Syndroms stehen. Es ist aus diesem Grund nicht verwunderlich, daß schon im letzten Jahrhundert versucht wurde, das depressive Syndrom über eine Beeinflussung des Schlafs bzw. der Schlafstörung zu kurieren. Durchgesetzt haben sich dabei vor allen Dingen verschiedene Methoden des Schlafentzuges, d.h. des Verzichtes der Patienten auf Teile des Schlafes oder einen gesamten Nachtschlaf. Auf diese Methoden soll im folgenden näher eingegangen werden. Die früher übliche Methode der künstlichen (meist pharmakologisch induzierten) Schlafvermehrung hat sich nicht durchsetzen können. Obwohl es naheliegt, daß dem Mangel an Schlaf durch den Versuch einer Vermehrung von Schlaf therapeutisch begegnet werden könnte, haben sich die als Schlafkuren noch heute gelegentlich von Patienten erbetenen Therapien als nicht antidepressiv

wirksam und zudem somatisch gefährlich herausgestellt. Durch die zum Teil längerfristige Immobilisierung der Patienten bei mehrtägigen Schlafkuren steigt das Thromboserisiko erheblich, ohne daß therapeutische Wirkungen auftreten würden, die einen Placeboeffekt übertreffen.

Etabliert haben sich Schlafentzugsverfahren, seit *Schulte* auf den antidepressiven Effekt hinwies [4] und seine damaligen Oberärzte sich dem Thema wissenschaftlich widmeten [5]. Im wesentlichen wird Schlafentzugstherapie unter stationären Verhältnissen durchgeführt. Dies liegt aber hauptsächlich an dem immer noch zu geringen Bekanntheitsgrad der Therapie, die unter geeigneter Anleitung unproblematisch auch im ambulanten Setting durchgeführt werden kann.

Indikationen für die Schlafentzugstherapie

Schlafentzüge können bei allen depressiven Syndromen eingesetzt werden und erreichen in der Regel bei 60% aller Patienten einen therapeutischen Effekt [6–9]. Die meisten Untersuchungen gibt es zur Anwendung von Schlafentzug bei affektiven Störungen, hier bei der depressiven Episode, der rezidivierenden depressiven Störung und der depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung. Auch beim Vorliegen leichter depressiver Syndrome wie bei der Dysthymie oder der Saisonal Abhängigen Depressionsform (SAD, Winterdepression) kann Schlafentzug erfolgversprechend eingesetzt werden [10]. Eine neue Indikation für Schlafentzugstherapien ist beim Vorliegen des prämenstruellen Syndroms gestellt worden [11]. Bisher eher in experimentellem Rahmen sind Schlafentzüge auch erfolgreich bei schizophrenen Patienten mit depressivem Syndrom [12, 13] und bei schizophrenen Patienten mit im Vordergrund stehender Negativsymptomatik [14] erfolgreich eingesetzt worden. Neben diesen diagnostischen Erwägungen ist in der klinischen Praxis von Bedeutung, ob es Prädiktoren gibt, die ein positives Ansprechen auf Schlafentzug bei einzelnen Patienten vorhersagen lassen. Recht übereinstimmend kommen die bisherigen Studien zum Ergebnis, daß Patienten mit Tagesschwankungen der Stimmung mit abendlicher Besserung häufiger auf Schlafentzug respondieren [15–17]. Ein erfolgloser Schlafentzug prädisponiert nicht Erfolglosigkeit bei weiteren Schlafentzügen [18]. Sicher wird es schwer sein, Patienten nach einem erfolglosen Versuch zu weiteren zu motivieren, die Studien zeigen jedoch, daß immer wieder erst der zweite oder dritte Schlafentzug zum Erfolg führt. Bei Patienten mit schnell wechselnden Phasen von Depression und Manie (rapid cycling) ist sogar vermutet worden, daß die Ansprechbarkeit auf Schlafentzug im Sinne eines Kindling-Effektes mit der Anzahl der Anwendungen ansteigt [19].

Die verschiedenen Schlafentzugs- bzw. Schlafverschiebungstherapien

Der totale Schlafentzug

Hierbei wird mit dem Patienten besprochen, daß er auf einen gesamten Nachtschlaf verzichtet. Er wird in der Regel vom Pflegepersonal oder im ambulanten Setting von Angehörigen in der Nacht betreut und bleibt auch den darauffolgenden ganzen Tag wach. Zu dieser Form des Schlafentzugs gibt es die meisten Untersuchungen und in Metaanalysen ist nachgewiesen, daß etwa 60% aller Patienten gut auf diese Therapie respondieren [9]. Die Art der Beschäftigung während der durchwachten Nacht hat nach bisherigen Kenntnissen keinen Einfluß auf die Wirkung des Schlafentzugs [6]. Ganz im Vordergrund steht, daß es den Patienten gelingt, tatsächlich wach zu bleiben. Ein Abbruch des Schlafentzuges in der Nacht, oder auch ein kurzer Schlaf während des darauffolgenden Tages machen den antidepressiven Effekt des Schlafentzugs meist zunichte. Selbst wenige Sekunden dauernde sogenannte *microsleeps* können die response auf Schlafentzug deutlich vermindern [20].

Die klinische Erfahrung zeigt, daß es depressiven Patienten gelegentlich überraschend leicht fällt, die Nacht wach zu bleiben. Auch werden sie, anders als Gesunde, meist am Nachmittag des darauffolgenden Tages nicht besonders müde.

Der partielle Schlafentzug der zweiten Nachthälfte

Es gibt zwar nur wenig kontrollierte Studien zu dieser Form der Schlafentzugstherapie, es herrscht jedoch breiter Konsens, daß der Entzug der zweiten Nachthälfte ebenfalls antidepressiv wirkt [21]. Die Patienten werden hierbei gegen ein Uhr in der Nacht geweckt und bleiben den Rest der Nacht und am darauffolgenden Tag wach. Es gibt Patienten, die leichter einer solchen Therapie zustimmen können, da sie im Gegensatz zum totalen Schlafentzug wenigstens einen Teil der Nacht schlafen können. Anderen Patienten fällt wiederum das Gewecktwerden schwerer, als gleich ganz wach zu bleiben. In einem aktuellen Review belegt *Van den Hoofdakker*, daß partieller Schlafentzug der zweiten Nachthälfte ebenso gute Wirkung hat wie totaler Schlafentzug [22].

Im Gegensatz dazu ist die Wirkung des Entzuges der ersten Nachthälfte umstritten (und wenig untersucht). Frühere Berichte gehen davon aus, daß Schlafentzug in der ersten Nachthälfte nicht antidepressiv wirkt [23], während andere Untersuchungen ergeben, daß die verminderte Schlafdauer, nicht aber ein spezielles timing antidepressiv wirkt [24].

Der Entzug verschiedener Schlafstadien

Auch der Entzug verschiedener Schlafstadien ist untersucht worden. Die meisten Studien liegen zur Untersuchung des REM-Schlafentzuges vor [25]. Hier-

bei werden die Patienten unter EEG-Kontrolle jeweils geweckt, wenn REM-Schlaf beginnt. Auch bei dieser Schlafentzugsart wurden überzeugende antidepressive Effekte beschrieben. Wegen des hohen experimentellen Aufwandes und des im Vergleich zum totalen und zum partiellen Schlafentzug der zweiten Nachthälfte nicht überlegenen Therapieeffektes wird der selektive REM-Schlafentzug in der klinischen Praxis nur sehr selten durchgeführt [26].

Engmaschig wiederholte Schlafentzüge

Wegen des guten antidepressiven Effekts von Schlafentzügen, aber der nach dem nächsten Nachtschlaf schon wieder aufgehobenen Wirkung, wurde mit guter Wirkung versucht, die Schlafentzüge engmaschig zu wiederholen. Bei Patienten, die bereit und in der Lage sind, die Anstrengungen dieser Therapie durchzustehen, können totale Schlafentzüge zwei mal pro Woche und partielle Schlafentzüge der zweiten Nachthälfte drei mal pro Woche für eine bestimmte Zeit wiederholt werden [27]. Beschrieben wurde bei diesen Therapien ein Treppeneffekt, da nach der guten Wirkung am Tag nach Schlafentzug wieder ein Zurückkommen des depressiven Syndroms, allerdings nicht auf den tiefen Ausgangswert folgt. Die dann wiederholten Schlafentzüge führen jeweils zu einer deutlichen Besserung mit geringgradiger Verschlechterung nach dem darauffolgenden Schlaf. Allerdings zeigen andere Studien, daß ein Regime von zwei partiellen Schlafentzügen pro Woche einem Schema von einem pro Woche nicht überlegen ist [28]. Konsens besteht darin, daß die wiederholten Schlafentzüge nicht als Monotherapie angewendet, sondern in der Regel mit einer antidepressiven Pharmakotherapie kombiniert werden sollten [29].

Schlafverschiebungstherapien

Ausgehend von der Beobachtung, daß nach dem Erholungsschlaf im Anschluß an durchgeführte Schlafentzugstherapien wieder ein depressives Syndrom auftritt und unter Berücksichtigung chronobiologischer Hypothesen zur Entstehung von Depressionen ist die Schlafverschiebungstherapie untersucht worden. Das Therapieschema beginnt mit einem totalen Schlafentzug. Im Gegensatz zu dem oben geschilderten Vorgehen schläft der Patient dann aber am darauffolgenden Tag ab fünf Uhr wieder und wird um Mitternacht geweckt. Die darauffolgenden Nächte geht der Patient jeweils eine Stunde später ins Bett und wird eine Stunde später in der Nacht geweckt, bis die Schlaf-Wach-Zeiten wieder mit den üblichen Tag-Nacht-Zeiten synchronisiert sind. Unter dieser Schlafverschiebungstherapie sind anhaltende antidepressive Effekte beschrieben worden [30]. Allerdings erfordert sie in der Regel einen hohen Betreuungsaufwand.

Nebenwirkung der Schlafentzugstherapien

Nebenwirkungen von Schlafentzugstherapien sind sehr selten. Am häufigsten wurde befürchtet, daß durch Schlafentzug ein Kippen der Depression in eine Manie provoziert werde. In früheren Studien wurde die Anzahl solcher shifts mit etwa 25% angegeben, in einer neuen Studie lag die Rate von hypomanen oder manischen Syndromen, die nach Schlafentzug auftraten, bei 5% [31]. Berücksichtigt man den Spontanverlauf der bipolaren affektiven Störung, bei dem es auch ohne äußere Einflüsse zum Wechsel von Depression zur direkt anschließenden Manie kommt, und die Tatsache, daß allen therapeutischen Maßnahmen (Psychopharmaka, Lichttherapie, Elektrokraffttherapie) ein potentiell Manie-provozierender Effekt nachgesagt wird, ist diese Zahl vernachlässigbar klein.

Schlafentzug senkt die Krampfschwelle und kann bei entsprechend prädisponierten Menschen epileptische Anfälle auslösen. Der Schlafentzug wird deshalb in der Epilepsie-Diagnostik als Provokationsmethode eingesetzt. Selbst dort, bei entsprechend selektiver Auswahl von Patienten, sind Krampfanfälle aber selten.

Aus den siebziger Jahren gibt es einige Befunde von seltener Auslösung psychotischer Symptomatik nach Schlafentzug (Übersicht bei [32]). In der Untersuchung von Schlafentzug bei Schizophrenen, bei denen man ja am ehesten eine Provokation psychotischen Erlebens erwarten könnte, trat diese jedoch nicht auf [33].

Kombination anderer antidepressiver Therapien mit Schlafentzug

Viele Studien belegen, daß sich verschiedene antidepressive Therapien gegenseitig beeinflussen können. Patienten, bei denen eine Schlafentzugstherapie durchgeführt wird, werden meist gleichzeitig mit Antidepressiva behandelt. Hier wurde beschrieben, daß Schlafentzug bei Patienten, die bisher auf Antidepressiva nicht respondiert haben, eine solche Response auslösen kann [34, 35]. Auch Lichttherapie und Schlafentzug wurden bei Patienten mit guter Wirkung kombiniert [36]. Ausgehend von chronobiologischen Hypothesen zum Wirkmechanismus von Schlafentzug und von Überlegungen zu möglichen Ursachen depressiver Syndrome wird heute ein abgestimmter Behandlungsplan empfohlen, der verschiedene Therapieformen, unter anderem auch Schlafverschiebung und Schlafentzug, je nach Phase der Erkrankung kombiniert [37].

Mechanismen der Schlafentzugswirkung

Das klinisch faszinierende prompte und zum Teil vollständige Verschwinden des depressiven Syndroms

bei den Respondern auf Schlafentzug hat viele Untersuchungen, Konzeptbildungen und Vermutungen stimuliert, wie dieser überraschende therapeutische Effekt zustande kommt. Von psychologischen Variablen über chronobiologische Modelle bis hin zu Neurotransmitterveränderungen wurden viele verschiedene Faktoren untersucht. Wenn auch begleitende psychologische Faktoren eine Rolle spielen könnten [38], ist doch unwahrscheinlich, daß solche für die Response auf Schlafentzug bestimmend sind. Viele Begleitumstände der Durchführung (z.B. Art der Aktivität und Intensität der Betreuung während der Nacht, liegende versus sitzende Körperposition, Helligkeit während der Nacht, usw.) wurden untersucht, konnten aber nicht als signifikant nachgewiesen werden. Der Einfluß von Schlafentzug auf Neurotransmitter (-Gleichgewichte) wird bis heute untersucht. Besonders eine Beteiligung des serotonergen Systems bei der Schlafentzugswirkung ist wahrscheinlich, möglicherweise über eine Downregulation präsynaptischer 5HT_{1A}-Rezeptoren, was eine Brücke bilden könnte zur Beteiligung dieses Neurotransmitters an der Depressionsentstehung und bei der Steuerung der Schlaf-Wach-Zyklen. Die etabliertesten Konzepte, die zu vielen empirischen Prüfungen geführt haben, stammen aus chronobiologischen Überlegungen. Ausgehend von der Idee, daß der Depression eine Störung des zeitlichen Ablaufs zirkadianer Rhythmen zugrunde liegen könnte, sind mehrere zum großen Teil aufeinander aufbauende Konzepte entwickelt worden. Eines der einflußreichsten und bis heute aktuellen Konzepte geht davon aus, daß der Tag-Nacht-Rhythmus durch das Wechselspiel eines schlafregulierenden und eines circadianen Prozesses stabilisiert wird (two-process-model nach Borbely [39]). Eine Störung dieses Wechselspiels könnte Depressionen und andere Störungen verursachen, während Schlafentzug über den Einfluß auf diese Prozesse antidepressiv wirken könnte. Eine Zusammenfassung der chronobiologischen Hypothesen und aktuellen Forschungen findet sich bei *Wirz-Justice* [37, 40]. Die intensive Forschung zu diesen Themen hat uns viele Detail-Einsichten zum Mechanismus der Schlafentzugs-Wirkung ermöglicht. Trotz dieser Befunde sind die Ursachen der Schlafentzugs-Wirkung beim depressiven Syndrom aber bis heute ungeklärt. Dies ist um so erstaunlicher, als bei der Schlafentzugstherapie ein sehr schneller Wirkungseintritt erfolgt und nicht wie bei anderen Therapien mit längerer Wirklatenz viele intervenierende Variablen berücksichtigt werden müssen.

Zusammenfassung

Mit der Schlafentzugstherapie liegt eine gut wirksame, extrem nebenwirkungsarme Behandlung des depressiven Syndroms vor. Sie kann stationär, aber auch ambulant mit geringem Betreuungsaufwand oder so-

gar von den Patienten selbst durchgeführt werden. Hauptsächlicher Nachteil ist die kurze Dauer des therapeutischen Effektes. Hier ist durch die Forschung über neue Applikationsformen des Schlafentzugs (z.B. Schlafverschiebungsstrategien) und Kombinationsmethoden mit anderen Behandlungsformen für die Zukunft auf Fortschritte, also eine längere Wirkdauer, zu hoffen. Bei Patienten, die Wochen und Monate unter einem schwer depressiven Syndrom leiden, kann aber auch ein einziger beschwerdefreier Tag wichtig sein und Vertrauen in eine spätere anhaltende Remission der Symptomatik geben. In der Abwägung der geschilderten Vor- und Nachteile der Schlafentzugstherapie und wenn man berücksichtigt, wie selten heute Schlafentzüge durchgeführt werden, muß man sagen, daß es sich hierbei wohl um eine zu Unrecht grob vernachlässigte Behandlungsform depressiver Patienten handelt. Schlafentzüge sollten zum ständigen Behandlungsrepertoire bei der Therapie depressiver Menschen gehören.

Literatur

1. WHO. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. In: Dilling H, Mombour W, Schmidt M, eds. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber, 1991: 127–8.
2. APA. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. In: Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M, eds. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 1996: 387–8.
3. Hamilton M. Frequency of symptoms in melancholia (depressive illness). *British J Psychiat* 1989; 154: 201–6.
4. Schulte W. Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. In: Schulte W, ed. Kombinierte Psycho- und Pharmakotherapie bei Melancholikern. Basel, New York: Karger, 1966: 150–69.
5. Pflug B, Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Der Nervenarzt* 1971; 42 Jg. Heft 3: 117–24.
6. Kuhs H, Tölle R. Schlafentzug (Wachtherapie) als Antidepressivum. *Fortschr Neurol Psychiat* 1986; 54: 341–55.
7. Elsenga S. Sleep Deprivation and Depression: Drukkerij Telenga Franeker, 1992: 152.
8. Leibenluft E, Wehr T. Is Sleep Deprivation Useful in the Treatment of Depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149: 159–68.
9. Wu J, Bunney W. The Biological Basis of an Antidepressant Response to Sleep Deprivation and Relapse: Review and Hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14–21.
10. Neumeister A, Lucht M, Kasper S. Kombination von Schlafentzug und Lichttherapie zur Behandlung depressiver Störungen. In: Kasper S, Möller H-J, eds. *Therapeutischer Schlafentzug*. Wien, New York: Springer, 1996: 69–80.
11. Parry B, Wehr T. Therapeutic Effect of Sleep Deprivation in Patients with Premenstrual Syndrome. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 808–10.
12. Fährndrich E. Effects of Sleep Deprivation on Depressed Patients of Different Nosological Groups. *Psychiatry Research* 1981; 5: 277–85.
13. Höchli D, Trachsler E, v. Luckner N, Woggon B. Partial Sleep Deprivation Therapy of Depressive Syndromes in Schizophrenic Disorders. *Pharmacopsychiat*. 1985; 18: 134–5.
14. Haug H-J, Gschwind M, Naber G, Hobi V. Sleep deprivation in schizophrenic patients with negative symptoms, ECNP-Congress, Wien, 1997.

15. Haug H-J. Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 271–8.
16. Reinink E, Bouhuys A, Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker R. Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Res* 1993; 32: 113–24.
17. Riemann D, Wiegand M, Berger M. Are there predictors for sleep deprivation response in depressed patients? *Biol Psychiatry* 1991; 29: 707–10.
18. Gordijn M, Beersma D, Bouhuys A, Reinink E, Van den Hoofdakker R. A longitudinal study of sleep deprivation responses in depression: the variability is highly related to diurnal mood variability. *Acta Neuropsychiatry* 1995; 7: 58–60.
19. Gill D, Ketter T, Post R. Antidepressant response to sleep deprivation as a function of time into depressive episode in rapidly cycling bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 102–9.
20. Hemminger U, Bischof R, Hatzinger M, Seifritz E, Holboer-Trachsler E. Microsleep during partial sleep deprivation in depression. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 829–39.
21. Schilgen B, Tölle R. Partial Sleep Deprivation as Therapy for Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 267–71.
22. Van den Hoofdakker R. Total sleep deprivation: clinical and theoretical aspects. In: Honig H, Praag H, eds. *Depression: neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Chichester: John Wiley & Sons, 1997: 564–89.
23. Götze U, Tölle R. Antidepressive Wirkung des partiellen Schlafentzugs während der 1. Hälfte der Nacht. *Psychiatria clin* 1981; 14: 129–49.
24. Giedke H, Geilenkirchen R, Hauser M. The timing of partial sleep deprivation in depression. *J Affect Disord* 1992; 25: 117–28.
25. Vogel G. A Review of REM Sleep Deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 749–61.
26. Reynolds CD, Buysse D, Kupfer D, et al. Rapid eye movement sleep deprivation as a probe in elderly subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1128–36.
27. Holsboer-Trachsler E, Wiedemann K, Holsboer F. Serial partial sleep deprivation in depression – clinical effects and dexamethasone suppression test results. *Neuropsychobiology* 1988; 19: 73–8.
28. Kuhs H, Kemper B, Lippe-Neubauer U, Meyer-Dunker J, Tölle R. Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline. *J Affect Disord* 1998; 47: 97–103.
29. Wiegand M. Der therapeutische Effekt von wiederholten Schlafentzügen. In: Kasper S, Möller H-J, eds. *Therapeutischer Schlafentzug*. Wien, New York: Springer, 1996: 97–105.
30. 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.
31. Colombo C, Benedetti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999; 86: 267–70.
32. Rudolf G. Klinische Effekte des therapeutischen Schlafentzugs. In: Kasper S, Möller H-J, eds. *Therapeutischer Schlafentzug*. Wien, New York: Springer, 1996: 19–32.
33. Fährndrich E. Schlafentzugs-Behandlung depressiver Syndrome bei schizophrener Grunderkrankung. *Nervenarzt* 1982; 53: 279–83.
34. Van den Hoofdakker R, MCM G, Kasper S. Sleep deprivation in refractory depression. In: Nolen W, Zohar J, Roose S, JD A, eds. *Refractory depression. Current strategies and future directions*. Chichester: John Wiley & Sons, 1994: 129–42.
35. Benedetti F, Barbini B, Lucca A, Campori E, Colombo C, Smeraldi E. Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 100–3.
36. Holsboer-Trachsler E, Hemminger U, Hatzinger M, Seifritz E, Gerhard U, Hobi V. 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.
37. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker R. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biological Psych* 1999; 46: 445–453.
38. Priebe S, Haug H-J. Interactional Pattern in Sleep Deprivation Therapy: An Empirical Study. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 59–60.
39. Borbely A. A Two Process Model of Sleep Regulation. *Human Neurobiol* 1982; 1: 195–204.
40. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom F, Kupfer D, eds. *Psychopharmacology – the forth generation of progress*. New York: Raven Press, 1994: 999–1017.

Summary: Antidepressant treatment by modulation of sleep

Depressive symptoms are unspecific and occur in several psychiatric disorders. Sleep disturbances are also frequently present in depressed patients. As a consequence, it has been established that a number of modulations of the sleep-wake cycle can have an antidepressive effect. Total sleep deprivation or deprivation in the second half of the night have proven successful. The main limitation of the otherwise well tolerated treatment is the short duration of the antidepressive effect, which is mostly reversed in nearly all patients after the following night's sleep. New approaches are to shift the timing of sleep to earlier to ensure a possible longer-lasting effect. In clinical praxis the following manipulations should not be used: sleep deprivation in the first half of the night (not successful), REM-sleep deprivation (experimental setting), induced sleep prologation (negative risk-benefit-ratio). In addition to patients with affective disorders sleep deprivation has proved relevant in patients with schizophrenia (depressed and/or with predominantly negative symptoms) and premenstrual dysphoric disorder. Very few side effects have been reported. Although many hypotheses have been tested, the mechanism of action underlying the antidepressive effect of sleep deprivation is still unknown.