

TULBURĂRILE DE SOMN ȘI DEPRESIA: O PROVOCARE PENTRU ANTIDEPRESIVE

Raymond W. Lam*

Abstract:

Sleep disturbances are commonly experienced by depressed patients, and abnormalities of sleep architecture are among the most robust psychobiological correlates of major depression. Most antidepressants alter the physiological patterns of sleep and eventually improve sleep symptoms, along with other symptoms of depression. However, many antidepressants also have unwanted adverse effects on sleep, notably by causing or worsening insomnia, daytime sleepiness or sedation. This article briefly reviews the biology of sleep, the sleep disturbances associated with depression, and the therapeutic and adverse effects of antidepressants on sleep. It also describes a novel antidepressant, agomelatine, which improves symptoms of depression and rapidly relieves sleep complaints without sedative effects.

Keywords: agomelatine, circadian rhythms, depression, melatonin, sleep.

Rezumat:

Tulburările de somn sunt frecvente la pacienții depresivi și anormalitățile de arhitectură a somnului se numără printre fenomenele psihobiologice cel mai robust corelate cu depresia majoră. Majoritatea antidepressivelor alterează pattern-ul fiziologic al somnului, ducând în final la diminuarea tulburărilor de somn și a simptomelor depresive. Totuși, numeroase antidepressive prezintă efecte adverse care afectează somnul, în special provocând sau înrăutățind insomnia, somnolența diurnă au sedarea. Acest articol trece pe scurt în revistă biologia somnului, tulburările de somn asociate cu depresia și efectele terapeutice și adverse ale antidepressivelor asupra somnului. În plus, prezintă un antidepressiv nou, agomelatina, care diminuează simptomele depresive și îndepărtează acuzele legate de somn, fără a avea efecte sedative.

Cuvinte cheie: agomelatina, ritmuri circadiene, depresie, melatonina, somn.

INTRODUCERE

Pattern-urile de somn variază foarte mult de la un individ la altul. În general, adulții dorm între 7 și 8 ore pe noapte, dar unii au nevoie doar de 4-5h, iar alții de 10-12h pentru a se simți odihniți. În total, ne petrecem aproximativ o treime din viață dormind, astfel încât calitatea percepută a somnului este unul din indicatorii principali ai stării subiective de bine.

Tulburările de somn apar atât de frecvent pe lista simptomelor și semnelor fizice de depresie, încât tulburarea somnului a fost inclusă ca unul din criteriile diagnostice DSM-IV ale episodului depresiv major. Aproximativ 80% din pacienții spitalizați și 70% din pacienții din ambulator care suferă de depresie majoră raportează dificultăți în inițierea și menținerea somnului, precum și trezire dimineața devreme și incapacitatea de a adormi la loc (Ohayon și Shapiro, 2000). Alte acuze frecvente care implică somnul la pacienții depresivi includ starea de neliniște și somnul neodihnit (deși normal ca durată) (Van Moffaert, 1994). Insomnia este uneori atât de severă, încât pacienții se raportează la depresie ca fiind în principal o tulburare a somnului.

Anormalitățile somnului în depresie se caracterizează în principal prin creșterea perioadelor de somn cu

mişcări rapide ale ochilor (REM) (Benca et al., 1992) și reducerea somnului cu unde lente (SWS). Deși nu sunt specifice pentru tulburările dispoziționale, aceste schimbări sunt folosite pentru investigarea mecanismelor de reglare a somnului, ca o fereastră patofiziologică deschisă către creier. Astfel, mai mult decât un simplu epifenomen al tulburării afective, tulburările de somn pot fi considerate o componentă esențială în patogeneza.

Este esențial să realizăm diminuarea problemelor legate de somn pe perioada terapiei antidepressive. Majoritatea antidepressivelor produce efecte corective asupra variabilelor poligrafice ale somnului, dar unele substanțe antidepressive produc efecte adverse asupra somnului, provocând insomnie, somnolență diurnă sau sedare. Procesele circadiene participă și ele la consolidarea somnului, astfel încât este indicat să acordăm ritmicității circadiene atunci când tratăm depresia.

În acest articol, trecem pe scurt în revistă biologia somnului, tulburările de somn asociate cu depresia și efectele terapeutice și adverse ale antidepressivelor asupra somnului. În plus, prezentăm un antidepressiv nou, agomelatina, care are efecte benefice atât asupra somnului cât și a tulburărilor circadiene întâlnite în depresie.

* Division of Clinical Neuroscience, Department of Psychiatry, University of British Columbia (UBC) and Mood Disorders Centre of Excellence, UBC Hospital, Vancouver, Canada

BIOLOGIA SOMNULUI

Somnul este o stare caracterizată prin *pattern*-uri alternante de activitate neuronală controlate prin mecanisme homeostatice și circadiene care interacționează în moduri complexe. La mamifere, au fost identificate două tipuri de somn: (i) somnul REM, caracterizat prin activitate electroencefalografică (EEG) rapidă, mișcări rapide, orizontale ale ochilor înregistrate pe electrooculografie (EOG), instabilitatea semnelor vitale și hipotonia musculaturii scheletale; (ii) somnul non-REM (NREM) (Kryger et al., 2000). Variația diferitelor tipuri de somn pe perioada nopții este denumită arhitectura somnului a respectivei persoane. Caracteristicile majore ale arhitecturii normale a somnului includ încetinirea generalizată a activității EEG care caracterizează trecerea de la somnolență la somnul superficial (etapa 1), apariția fuzurilor de somn și a complexelor de undă K, acompaniind începutul somnului profund (etapa 2) și undele desincronizate, lente (delta) din SWS (etapele 3 și 4).

Pe perioada unei nopți normale de somn, o persoană trece prin 5 cicluri de somn NREM și REM care durează aproximativ 70-90 de minute fiecare. Somnul progresează lent de la etapa 1 la etapa 4 a somnului NREM. Perioadele de somn NREM totalizează aproximativ 80% din timpul total de somn. Somnul NREM este cel mai profund în perioadele de SWS, observat de obicei în prima parte a nopții. Persoana intră apoi într-un episod de somn REM (figura 1) urmate de reînceperea tranziției prin etapele 1-4 ale somnului NREM. Perioadele de somn REM apar cu precădere în a doua jumătate a nopții și devin din ce în ce mai îndelungate la fiecare ciclu succesiv de somn. Arhitectura somnului variază foarte mult de la o persoană la alta în ce privește

timpul petrecut într-o etapă sau alta, numărul de cicluri și întreruperile somnului de perioade de veghe.

Somnul este generat de două procese opuse care interacționează pentru a întâzi somnul: activarea homeostatică a somnului și sistemul circadian care reglează starea de veghe. Activarea homeostatică a somnului, implicând interacțiuni reciproc inhibitorii între sistemele care promovează somnul și cele care promovează starea de veghe, crește proporțional cu durata de timp în care persoana a rămas trează. Somnul NREM și SWS par să fie controlate în principal de procese homeostatice.

Sistemul circadian joacă un rol important în determinarea momentului de debut al somnului, de terminare a somnului și în distribuția somnului REM. Sistemul circadian mai este cunoscut și ca sistemul de promovare a stării de veghe, deoarece determină durata somnului și a stării de veghe (Borbely, 1982; Borbely și Achermann, 1999). *Pacemaker*-ul central al sistemului circadian [adică sursa primară a informației temporale ritmice (Richardson și Tate (2000) pentru toate procesele fiziologice, inclusiv modularea somnului și a stării de veghe] este localizat în nucleul suprachiasmatic (SCN) al hipotalamusului. Impulsul luminos de la nivelul retinei sincronizează *pacemaker*-ul cu ciclul extern lumină-întuneric prin intermediul unui tract direct retinohipotalamic de la retina la SCN. Acesta primește și informații indirecte, nonfotice (de ex., de la nucleii rafeului) (Moore și Speh, 2004). O cale neurală complexă unește SCN cu glanda pineală unde se secretă melatonina după un ciclu circadian, cu debutul secreției la începutul serii, nivelurile maxime înregistrându-se la mijlocul nopții și niveluri foarte scăzute sau zero pe perioada zilei.

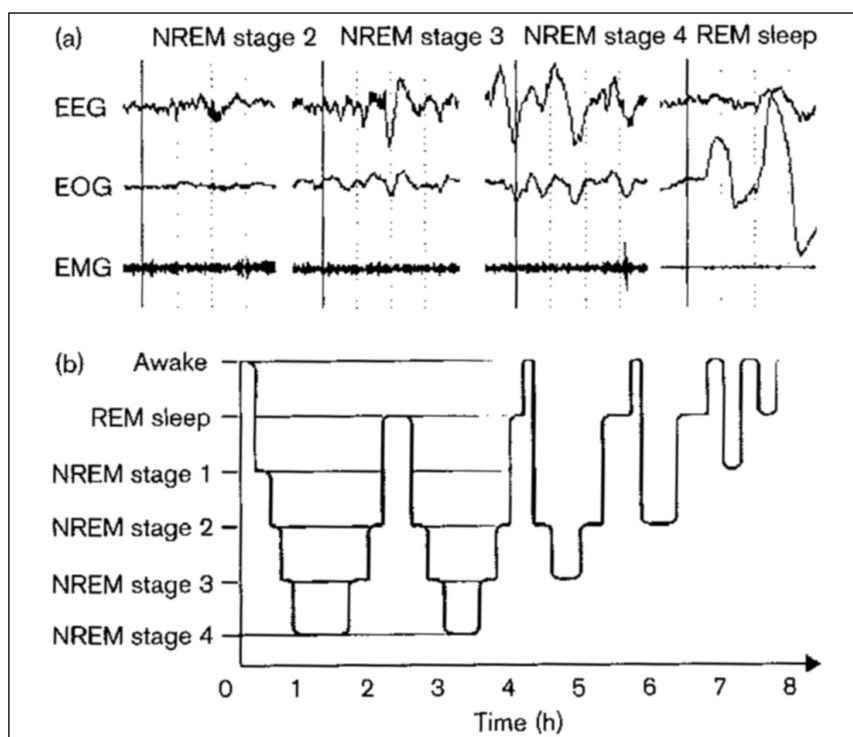


Fig. 1.

(a) Prezintă relația dintre diversele etape ale somnului și înregistrările pe electroencefalogramă (EEG), electrooculogramă (EOG) și electromiogramă (EMG).

(b) ciclurile de somn pe durata unei nopți: ciclurile se repetă pe perioada nopții, înregistrându-se creșterea perioadelor de somn REM și diminuarea duratei somnului delta (din ThinkQuest, modificat).

Tabel 1 Anormalitățile somnului la pacienții cu tulburarea depresivă majoră

Debutul și continuitatea somnului	Arhitectura somnului
↑ perioada de inducere a somnului	↓ latența REM (< 60 min)
↑ numărul trezirilor	↑ densitatea episoadelor REM în prima parte a somnului
↓ eficiența somnului	↓ somnul cu unde lente
↑ trezirea dimineața devreme	↑ numărul trezirilor în perioada de somn
↓ timpul total de somn	↓ proporția somnului delta

REM, mișcări rapide ale ochilor. Crește (↑) sau descrește (↓) în comparație cu subiecții non-depresivi.

În sistemul circadian al mamiferelor, melatonina melatonina funcționează ca un mesager chimic al *pace-maker*-ului circadian. Receptorii centrali pentru melatonină, MT₁ și MT₂ sunt concentrați în principal în SCN unde melatonina funcționează într-o buclă de feed-back. Secreția de melatonină contribuie la reglarea ritmului pentru numeroase funcții ale corpului prin semnalizarea informației noapte/zi *pacemaker*-ului circadian endogen. De exemplu, creșterea concentrației de melatonină pe perioada nopții induce scăderea temperaturii corpului și induce somnul (Brown, 1995).

TULBURĂRILE DE SOMN ÎN DEPRESIE

Anormalitățile somnului în depresie pot fi documentate obiectiv cu ajutorul polisomnografiei [adică, prin monitorizarea activității cerebrale (prin EEG), a mișcărilor ochilor (prin EOG) și a activității musculare (prin electromiografie) realizate în timpul somnului].

La pacienții depresivi au fost observate o serie de anomalități ale somnului (Tabelul 1). În comparație cu

somnul subiecților normali, pacienții depresivi prezintă o eficiență redusă a somnului datorită creșterii perioadei de latență până la debutul somnului, trezirilor după debutul somnului, trezirii dimineața devreme, scăderii SWS, mutării somnului REM în prima parte a nopții (scade latența somnului REM) și creșterea densității somnului REM. Pe perioada depresiei, polisomnografia arată și prezența mai redusă a somnului delta în primul ciclu și mai mult somn delta în al doilea ciclu.

Deși multe din anomalitățile somnului observate în depresie apar și în alte tulburări psihiatrice, unele tipuri de alterări ale somnului REM (scăderea latenței somnului REM, creșterea densității somnului REM și scurtarea latenței medii a mișcărilor oculare în timpul somnului REM) au fost raportate ca fiind specifice tulburărilor afective (Wichniak et al., 2000). În majoritatea studiilor, latența somnului REM este dependentă de vârstă și devine tot mai mică o dată cu înaintarea în vârstă la pacienții depresivi, în comparație cu subiecții sănătoși. Densitatea REM, dimpotrivă, nu se corelează cu vârsta și crește la pacienții depresivi (versus subiecții

Tabel 2 Principalele efecte asupra somnului (versus starea de bază) ale administrării cronice de antidepresive (>21 de nopți) la pacienții depresivi

	Medicament	Diminuarea somnului REM	Creșterea latenței debutului somnului REM	Continuitatea somnului
SSRI	Fluoxetină	+	↑	↓
	Citalopram, fluvoxamină, paroxetină, sertralină	++	↑↑	-
SNRI	Venlafaxină	NA	NA	NA
NARI	Reboxetină	+	↑	-
TCA	Imipramină	+	↑↑	-
	Clomipramină	+	↑↑	↓
	Amitriptilină, dusolepin	+	↑↑	↑
	Lofepamină	NA	NA	NA
	Trimipramină	NA	↑	NA
MAOI	Fenelzin	+++	↑↑↑	NA
	Moclobemid	-	↑	-
Altele	Mianserin	+	↑	↑
	Mirtazapină	-	↑	↑
	Nefazodonă	-	-/↑	↑
	Trazodonă	-	-/↓	↑
	Bupropion	-/↓	↑/-	-

Modificat după Wilson și Argyropoulos (2005). MAOI, Inhibitor de monoamin oxidaza; NARI, inhibitor al recaptării noradrenalinei; SNRI, inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei și serotoninei; SSRI, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; TCA, antidepresiv triciclic. -, nicio diferență semnificativă; +, diminuare cu 10-30%; ++, diminuare cu 30-60%; +++, >60% diminuare. NA, nu s-a raportat niciun rezultat. ↑, creștere cu 30-100%; ↑↑, 100-200% creștere; ↑↑↑, >200% creștere. ↑, ↓: îmbunătățirea sau înrăutățirea continuității somnului.

sănătoși) în toate intervalele de vârstă (Riemann et al., 1994). Astfel, densitatea REM pare să fie un marker mai bun pentru depresie.

Se pune atunci întrebarea dacă aceste alterări ale somnului sunt parte a tabloului clinic al depresiei sau contribuie la etiologie. Unele studii pe pacienți cu istoric de depresie au demonstrat că schimbările în arhitectura somnului persistă după remisia depresiei (Schuly și Troyan, 1979), în timp ce altele au demonstrat persistența schimbărilor în arhitectura somnului la pacienții în remisie clinică și după încetarea tratamentului antidepressiv (Rush et al., 1986). Pe de altă parte, numeroase studii au arătat că recăderea (Cairns et al., 1980) și îmbunătățirea stării clinice (Kupfer et al., 1981) sunt precedate frecvent de schimbări ale somnului.

ANTIDEPRESIVELE ȘI SOMNUL: EFECTE TERAPEUTICE VERSUS EFECTE ADVERSE

În general, la pacienții depresivi la care se realizează măsurători obiective, somnul și senzația subiectivă asupra calității somnului se îmbunătățesc după 3-4 săptămâni de tratament antidepressiv eficace. Majoritatea antidepressivelor produc alterări ale pattern-urilor fiziologice ale etapelor somnului și, în mod remarcabil, produc efecte cu specificitate de clasă sau de compus asupra variabilelor poligrafice ale somnului (Tabelul 2). Aceste efecte sunt cel mai importante și specifice asupra somnului REM și tind să se manifeste în direcția opusă modificărilor identificate în depresia majoră (Vogel et al., 1990), dar efectele lor asupra somnului non-REM sau SWS sunt mai puțin clare.

Supresia somnului REM și creșterea latenței perioadei de debut a somnului REM sunt efectele asupra somnului cel mai des asociate cu majoritatea antidepressivelor, inclusiv antidepressivele triciclice (Sonntag et al., 1996) și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) (Trivedi et al., 1999; Armitage et al., 2000; Wilson et al., 2000). Scăderea activității colinergice și creșterea activității serotoninergice sunt cei doi factori principali care afectează suprimarea somnului REM. Scăderea duratei somnului REM pare să fie mai mare la începutul tratamentului și diminuează treptat pe perioada tratamentului e lungă durată, cu excepția inhibitorilor de monoaminoxidază, când somnul REM este deseori absent timp de mai multe luni.

Câteva antidepressive, cum ar fi trimipramina (Sonntag et al., 1996), nefazodona (Armitage et al., 1997; Rush et al., 1998) și trazodona (Mouret et al., 1998) nu produc inhibiția somnului REM la pacienții depresivi. Mai mult, trazodona se asociază cu o creștere a perioadei totale de somn și o creștere a SWS (Mouret et al., 1998). Unele antidepressive cu proprietăți de antagonizare a receptorului serotoninic 5-HT_{2C}, cum ar fi mianserina, mirtazapina, nefazodona și trazodona induc somnul și pot îmbunătăți continuitatea somnului (Wilson și Argyropoulos, 2005).

Efectele antidepressivelor asupra calității subiective a somnului nu sunt de obicei investigate sistematic în studiile asupra depresiei care se concentrează mai ales asupra răspunsului la tratament. Schimbările produse asupra somnului pacienților depresivi sunt considerate, în cel mai bun caz, ca o măsurătoare secundară de evaluare a rezultatului acestor studii. Atunci când sunt totuși incluse, efectele asupra calității subiective a somnului sunt de obicei măsurate folosind scale analogice vizuale (VAS) care măsoară aspecte privind somnul și funcționarea pe timp de zi. Trei itemi de pe Scala Hamilton pentru Depresie aplicată de un observator, itemi care acoperă aspecte legate de insomnia de adormire, menținere și trezire, sunt uneori raportați. Chestionare mai detaliate, autoadministrare privind somnul nu au fost folosite în mod obișnuit în studiul antidepressivelor (Sateia et al., 2000). Chestionarul de evaluare a somnului Leeds (LSEQ) (Parrot și Hindmarch, 1978) este un instrument frecvent folosit, cu ajutorul căruia pacienții pot compara retrospectiv aspecte ale somnului în prezent față de perioada de dinaintea începerii tratamentului. LSEQ cuprinde 10 VAS care acoperă 4 factori: adormirea, calitatea somnului, trezirea din somn și comportamentele care urmează trezirii. LSEQ poate fi folosit repetat pentru mai multe măsurători și a fost demonstrat ca având consistență și validitate (Parrot și Hindmarch, 1980; Zisapel și Laudon, 2003).

Inițierea și menținerea somnului sunt afectate de antidepressive, dar efectele diferă foarte mult între diversele substanțe. Unele antidepressive, cum ar fi clomipramina și SSRI în principal fluoxetina, disturbă somnul chiar de la începutul tratamentului, în timp ce altele, cum ar fi amitriptilina și antagoniștii mai noi de receptori 5-HT₂, promovează somnul. Totuși, aceste efecte sunt de scurtă durată și, după câteva săptămâni de tratament, puține diferențe între diversele medicamente mai persistă.

Multe dintre medicamentele antidepressive prezintă efecte adverse asupra somnului, astfel încât apar probleme clinice privind înrăutățirea insomniei cauzată de tratament. Insomnia a fost raportată la folosirea SSRI și a inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei și noradrenalinei cum ar fi venlafaxina. Se presupune că stimularea receptorilor 5-HT₂ ar putea contribui la schimbările în arhitectura somnului și insomnia care apar la folosirea acestor antidepressive. Alți pacienți se plâng de somn excesiv, somnolență diurnă și sedare cauzate de tratamentul antidepressiv.

Spre deosebire de acestea, antidepressivele care antagonizează receptorii 5-HT₂ au demonstrat capacitatea de a îmbunătăți continuitatea somnului (Tabelul 2) și de aceea, ar putea fi o bună opțiune terapeutică pentru pacienții depresivi care prezintă insomnie marcată. Totuși, unele antidepressive cu efect antagonist pe receptorii 5-HT₂ (de ex., mirtazapina) au și efecte anti-histaminice care ar putea produce somnolență diurnă.

Alegerea unui antidepresiv sigur și eficient care să îmbunătățească somnul mai repede decât dispoziția este indicată atunci când insomnia este în special supărătoare sau când se urmărește creșterea aderenței la tratament. Antidepresivele disponibile în prezent au efecte benefice limitate asupra somnului pe termen scurt și pot chiar inițial să înrăutățească somnul. Astfel, este nevoie de noi antidepresive care, ideal, ar diminua simptomele depresive și ar regla somnul, fără a avea efecte sedative. Folosirea unui asemenea antidepresiv ar face necesară suplimentarea terapiei cu alte medicamente, cum ar fi hipnoticele.

SOMNUL ȘI DEPRESIA: O NOUĂ ABORDARE ÎMPOTRIVA DEPRESIEI

Agomelatina, un agonist al receptorilor melatonergici MT₁ și MT₂ și antagonist 5-HT_{2C}, reprezintă o abordare complet nouă a terapiei depresiei. Agomelatina este activă în modelele pe rozătoare care prezic eficacitatea antidepresivă (Bertaina-Anglade et al., 2002; Papp et al., 2003; Bourin et al., 2004) și a demonstrat eficacitate clinică în tulburările depresive majore (Loo et al., 2002; Kennedy și Emsley, 2005; Olie și Emsley, 2005). În afara acțiunii de antagonist 5-HT_{2C}, o caracteristică prezentă și la alți compuși antidepresivi, principala inovație adusă de agomelatina este reprezentată de efectul său cronobiotic benefic asupra sistemului circadian (Armstrong et al., 1993; Redman et al., 1995; Van Reeth et al., 1997).

În studiile clinice, agomelatina s-a dovedit eficientă în depresia majoră la doza standard de 25 mg pe zi (Loo et al., 2002; Kennedy și Emsley, 2005; Olie și Emsley, 2005). Rezultatele preliminare ale unui studiu care compară agomelatina (25-50 mg/zi) cu venlafaxina (75-150 mg/zi) la pacienți depresivi tratați în ambulator arată că, la un răspuns antidepresiv comparabil, agomelatina prezintă avantajul de a realiza o îmbunătățire mai mare și mai rapidă a itemilor „adormire” și „calitatea somnului” ai LSEQ, având un impact favorabil asupra stării de alertă pe perioada zilei chiar după prima săptămână de tratament (Guilleminault, 2005). În plus, un studiu polisomnografic a fost recent desfășurat pentru a identifica efectul a 6 săptămâni de tratament cu agomelatina (25 mg/zi) asupra arhitecturii somnului la pacienți depresivi. Rezultatele preliminare arată că agomelatina îmbunătățește calitatea și continuitatea somnului. Mai mult, agomelatina crește durata SWS fără a modifica durata somnului REM (Quera Salva et al., 2005).

CONCLUZIE

Tulburările de somn sunt strâns legate de patofiziologia și simptomatologia clinică a depresiei. În timp, majoritatea antidepresivelor pot îmbunătăți atât arhitectura somnului cât și simptomele legate de somn ale pacienților depresivi, dar multe prezintă și efecte

adverse asupra somnului, în special prin inducerea insomniei și somnolenței diurne. Agomelatina este un antidepresiv nou care a demonstrat eficacitate în tratamentul depresiei. Datorită efectelor benefice atât asupra somnului cât și asupra sistemelor circadiene, agomelatina diminuează rapid acuzele legate de somn ale pacienților depresivi fără a afecta funcționarea diurnă, ceea ce îl recomandă ca un antidepresiv inovator în tratamentul depresiei.

Declarație

Dr. Lam a primit taxe de consultanță/prezentare sau granturi de cercetare de la următoarele companii: AstraZeneca, Biovail, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment, Canadian Institutes of Health Research, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, GreatWest Life, Janssen, Litebook Inc., Lundbeck, Roche, Servier, Vancouver Hospital Foundation și Wyeth.

Traducere din limba engleză: E. Hriscu

BIBLIOGRAFIE

1. Armitage R, Yonkers K, Cole D, Rush AJ (1997). A multicenter, double-blind comparison of the effects of nefazodone and fluoxetine on sleep architecture and quality of sleep in depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 17:161-168.
2. Armitage R, Hoffmann R, Fitch T, Trivedi M, Rush AJ (2000). Temporal characteristics of delta activity during NREM sleep in depressed outpatients and healthy adults: group and sex effects. *Sleep* 23:607-617.
3. Armstrong SM, MacNulty OM, Guardiola-Lemaitre B, Redman JR (1993). Successful use of S20098 and melatonin in an animal model of delayed sleep-phase syndrome (DSPS). *Pharmacol Biochem Behav* 46:45-49.
4. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992). Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:651-668.
5. Bertaina-Anglade V, Mocaer E, Drieu-La-Rochelle C (2002). Antidepressant-like action of agomelatine (S20098) in the learned helplessness test. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:1.
6. Borbely AA (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1:195-204. Borbely AA, Achermann P (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14:557-568.
7. Bourin M, Mocaer E, Porsolt R (2004). Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci* 29:126-133.
8. Brown GM (1995). Melatonin in psychiatric and sleep disorders. Therapeutic implications. *CNS Drugs* 3:209-226.
9. Cairns J, Waldron J, MacLean AW, Knowles JB (1980). Sleep and depression: a case study of EEG sleep prior to relapse. *Can J Psychiatry* 25:259-263.
10. Guilleminault C (2005). Efficacy of agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (suppl 3):S419.
11. Kennedy S, Emsley RA (2005). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* in press.
12. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors (2000). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders.
13. Kupter DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH (1981). Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry* 138:429-434.

14. Loo H, Hale A, D'haenen H (2002). Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 17:239-247.
15. Moore RY, Speh JC (2004). Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 1010:169-173.
16. Mouret J, Lemoine P, Minuit MP, Benkelfat C, Renardet M (1988). Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects - a polygraphic study. *Psychopharmacology (Berl)* 95 (suppl):S37-S43.
17. Ohayon MM, Shapiro CM (2000). Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry* 41:469-478.
19. Olie J-P, Emsley R (2005). Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25-50 mg) in major depression: tw randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (suppl 3):S416.
20. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E (2003). Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 28:694-703.
21. Parrott AC, Hindmarch I (1978). Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. *Psychol Med* 8:325-329.
22. Parrott AC, Hindmarch I (1980). The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations - a review. *Psychopharmacology (Berl)* 71:173-179.
23. Quera Salva MA, Vanier B, Chapotot F, Andre S, Moulin C, Lofaso F, et al. (2005). Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder (MMD). *Eur Neuropsychopharmacol* 15 (suppl 3):S435.
24. Redman JR, Guardiola-Lemaitre B, Brown M, Delagrangre P, Armstrong SM (1995). Dose dependent effects of S-20098, a melatonin agonist, on direction of re-entrainment of rat circadian activity rhythms. *Psychopharmacology (Berl)* 118:385-390.
25. Richardson G, Tate B (2000). Hormonal and pharmacological manipulation of the circadian clock: recent developments and future strategies. *Sleep* 23 (suppl 3):S77-S85.
26. Riemann D, Hohagen F, Bahro M, Berger M (1994). Sleep in depression: the influence of age, gender and diagnostic subtype on baseline sleep and the cholinergic REM induction test with RS 86. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:279-290.
27. Rush AJ, Erman MK, Giles DE, Schlessler MA, Carpenter G, Vasavada N, et al. (1986). Polysomnographic findings in recently drug-free and clinically remitted depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 43:878-884.
28. Rush AJ, Armitage R, Gillin JC, Yonkers KA, Winokur A, Moldofsky H, et al. (1998). Comparative effects of nefazodone and fluoxetine on sleep in outpatients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 44:3-14.
29. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM (2000). Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 23: 243-308.
30. Schulz H, Trojan B (1979). A comparison of eye movement density in normal subjects and in depressed patient before and after remission. *Sleep Res* 8:49.
31. Sonntag A, Rothe B, Guldner J, Yassouridis A, Holsboer F, Steiger A (1996). Trimipramine and imipramine exert different effects on the sleep EEG and on nocturnal hormone secretion during treatment of major depression. *Depression* 4:1-13.
32. Trivedi MH, Rush AJ, Armitage R, Gullion CM, Grannemann BD, Orsulak PJ, et al. (1999). Effects of fluoxetine on the polysomnogram in outpatients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 20:447-459.
33. Van Moffaert MM (1994). Sleep disorders and depression: the 'chicken and egg' situation. *J Psychosom Res* 38 (suppl 1):9-13.
34. Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Zee PC, Mocaer E, Defrance R, et al. (1997). Comparative effects of a melatonin agonist on the circadian system in mice and Syrian hamsters. *Brain Res* 762:185-194.
35. Vogel GW, Buffenstein A, Minter K, Hennessey A (1990). Drug effects on REM sleep and on endogenous depression. *Neurosci Biobehav Rev* 14: 49-63.
36. Wichniak A, Riemann D, Kiemen A, Voderholzer U, Jernajczyk W (2000). Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250:48-52.
37. Wilson S, Argyropoulos S (2005). Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs* 65:927-947.
38. Wilson SJ, Bell C, Coupland NJ, Nutt DJ (2000). Sleep changes during long-term treatment of depression with fluvoxamine - a home-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 149:360-365.
39. Zisapel N, Laudon M (2003). Subjective assessment of the effects of CNS-active drugs on sleep by the Leeds sleep evaluation questionnaire: a review. *Hum Psychopharmacol* 18:1-20.
