

NEKATERI NEMEDIKAMENTOZNI BIOLOŠKI NAČINI ANTIDEPRESIVNEGA ZDRAVLJENJA

Andrej Žmitek

UVOD

V Sloveniji je ta čas registriranih preko deset antidepresivnih zdravil. Poleg teh imamo na razpolago številne anksiolitike in nevroleptike, ki imajo ob ustreznih indikacijah svoje mesto v zdravljenju depresije. Ob že dolgo prisotni dinamsko usmerjeni psihoterapiji se uveljavlja kognitivna terapija. Ne gre pozabiti na socioterapijo, delovno terapijo, različne kineziterapije in druge zdravilne metode.

Ali je ob vsem tem obilju zdravilnih substanc in tehnik sploh smiselno govoriti o nemedikamentoznih bioloških načinih antidepresivnega zdravljenja? Prispevek o deprivaciji spanja, zdravljenju s svetlobo in elektrokonvulzivnem zdravljenju je napisan kot informacija in hkrati vzpodbuda k razmišljanju.

DEPRIVACIJA SPANJA

Antidepresivni učinek deprivacije spanja je prvi opisal Schulte. Navedel je primere bolnikov, ki so sami ugotovili, da jim neprespana noč ublaži intenzivnost depresije. Tako je neki zdravnik med devet mesecev trajajočo depresivno fazo zmožal dva ali tri dni opravljati svojo prakso le takrat, kadar je predhodno noč prebedel ob fizičnem delu (1).

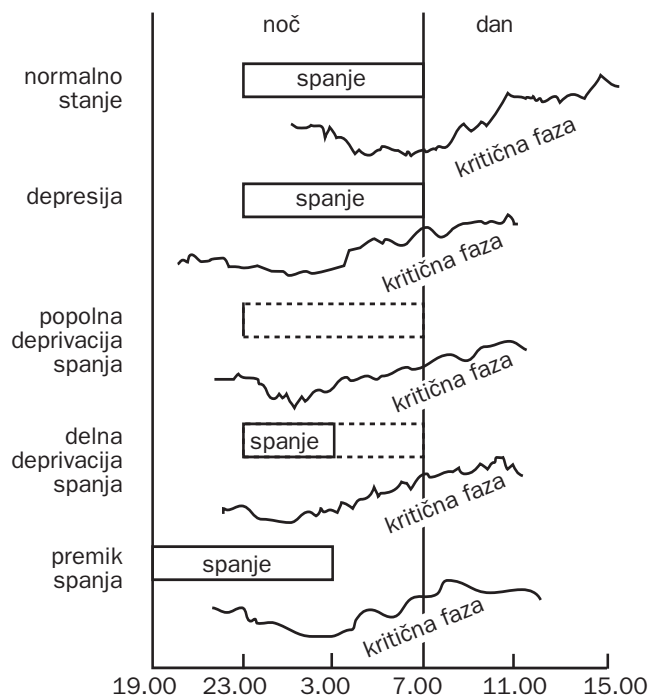
Na podlagi Schultejevih opažanj sta Pflug in Tölle (1) napravila prvo študijo antidepresivnega učinka deprivacije spanja. Ugotovila sta, da je v skupini endogeno depresivnih bolnikov prav pri vseh prišlo do zmanjšanja

ANDREJ ŽMITEK, dr. med.
Psihatrična bolnišnica Begunje
Begunje 55
4275 Begunje

intenzivnosti depresije, medtem ko je bil uspeh pri nevrotično depresivnih manjši. To izboljšanje pa je bilo pogosto le kratkotrajno, po prvi prespani noči se je depresivnost vrnila. Relaps je bilo mogoče preprečiti z antidepressivnimi zdravili ali s ponovnimi deprivacijami spanja.

Ugotovitve Pfluga in Tölleja sta kasneje potrdila Wu in Bunney (2). Pregledala sta 61 študij, napravljenih na skupno 1700 depresivnih bolnikih. Izrazit upad depresivnosti po deprivaciji spanja kaže okrog 60% bolnikov. Unipolarnost oziroma bipolarnost na uspeh ne vpliva, pač pa so rezultati ugodnejši pri endogeni depresiji v primerjavi z nevrotično. Pri bolnikih z bipolarno motnjo se v 30% pojavijo hipomanični ali manični znaki. Če ni istočasnega zdravljenja z zdravili, se v 83% depresivnost ponovi po prvi prespani noči; ob sočasnem zdravljenju z zdravili pa je ta odstotek manjši (59%). Depresija se včasih povrne že po kratkotrajnem spanju. Tako so opisani primeri relapsa po spanju, ki je trajalo petnajst ali deset minut in celo devetdeset sekund.

Slika1: Hipoteza premika cirkadiane krivulje (7)



Večja dolžina spanja in prisotnost REM faz poveča verjetnost relapsa (3). Ponovitev depresije so poskušali preprečevati predvsem s klomipraminom in litijem, rezultati so bili pozitivni (4,5,6).

Biološka osnova kliničnega učinka deprivacije spanja ni zadovoljivo pojasnjena. Obstaja več hipotez, vendar nobena ne upošteva vseh dognanj s področja spanja pri depresivnih bolnikih (2,7):

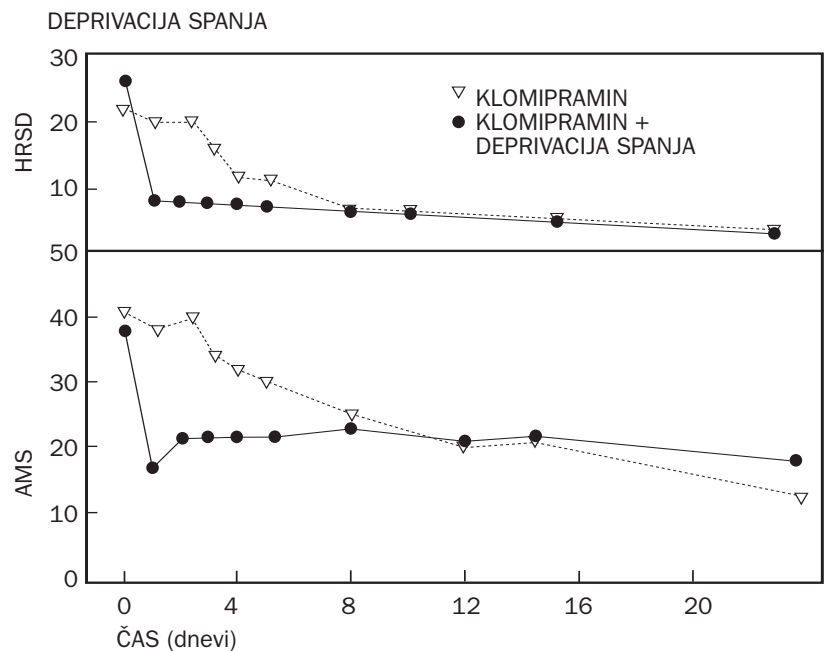
- premik cirkadiane krivulje (=krivulja, ki opisuje dnevna nihanja fizioloških parametrov, npr. telesne temperature in koncentracije nekaterih hormonov),
- deficienca procesa S v okviru teorije dveh procesov regulacije spanja,
- neravnovesje acetilholinskega in monoaminskega sistema,
- izločanje (nediferencirane) depresogene substance med spanjem.

Hipoteza premika cirkadiane krivulje (slika 1) pravi, da ima spanje v obdobju naraščanja cirkadiane krivulje depresogeni učinek. Pri zdravih ljudeh se spanje ujema s padanjem krivulje. Deprivacija spanja prepreči omenjeno sočasnost in s tem zmanjšuje depresivnost (7).

Slika 2: Intenzivnost depresije pri dveh skupinah bolnikov.

HRSD = Hamiltonova ocenska lestvica za depresijo

AMS = Von Zerssenova samoocenska lestvica



- V kliniki je mogoče uporabiti deprivacijo spanja v različne namene (8):
- za potenciranje antidepresivnega učinka zdravil (pri rezistentni depresiji),
 - skrajšanje latence antidepresivnega učinka zdravil (ki pogosto traja dva ali tri tedne) (slika 2),
 - preprečevanje ponavljanja cikličnih sprememb razpoloženja (deprivacije spanja redno, na primer enkrat tedensko, ali neredno - ob prvih znakih poslabšanja bolezni; tudi pri zdravljenju premenstrualne disforične motnje),
 - alternativa antidepresivnim zdravilom (pri redkih bolnikih, ki zaradi kontraindikacije ali nizke tolerance ne smejo jemati antidepresivov),
 - diferencialna diagnostika (ločevanje psevdodemenca pri depresiji od kognitivnih motenj s pridruženo depresivnostjo),
 - napoved terapevtskega učinka antidepresivov (bolj teoretičen kot praktičen pomen).

Po načinu izvedbe ločimo popolno in delno deprivacijo ter deprivacijo REM spanja. Prvotni način je popolna deprivacija: bolnik zvečer ne gre v posteljo, spat gre lahko šele naslednjo noč ob običajnem času. Pri deprivaciji REM spanja bolnika zbujajo le ob vsakem pojavu REM faze. Ta metoda ima nekatere specifične učinke, vendar zaradi zapletenosti tehnične izvedbe ni splošno uporabna (9).

Delna deprivacija spanja je enako učinkovita kot popolna, hkrati pa manj obremenjujoča. Bolnika zbudijo med enajsto in eno ponoči, nakar ostane buden do naslednje noči. Osebje mu pri tem pomaga z različnimi aktivnostmi in večina bolnikov prebdi noč brez večjih težav. Deprivacijo je smiselno izvajati dvakrat do trikrat tedensko (9,10,11,12,13).

Navajajo dva možna napovedna dejavnika zdravilnega učinka deprivacije spanja: značilno dnevno nihanje razpoloženja (izrazitejša simptomatika zjutraj) in višjo vrednost minimalne temperature telesnega jedra (rektalna temperatura) med deprivacijo (14).

V bolnišnici Begunje smo nekajkrat uporabili delno deprivacijo spanja predvsem pri bolnikih z rezistentno depresijo, vedno ob istočasnem zdravljenju z zdravili. V nekaterih primerih je bil uspeh kar presentljivo dober. Eden od bolnikov je kasneje doma sam uporabljal to metodo, kadar je začutil, da ponovno postaja depresiven.

Že dolgo je znano, da letni časi vplivajo na incidenco depresije, manije, samomora in samomorilnega poskusa (15). Preučevanje vpliva dejavnikov okolja na afektivno motnjo posameznega bolnika pa se je začelo pred petnajstimi leti na osnovi posameznih kliničnih opisov.

Devetindvajsetletna bolnica je od adolescence dalje prebolevala depresije vsako zimo in hipomanije vsako pomlad. Ciklična nihanja so bila pod izrazitim vplivom geografske širine kraja, kjer je trenutno živila. Čim višje proti severu je prebivala, tem bolj zgodaj so se začele depresije in dlje v pomlad so se zavlekle. Dvakrat pa je depresija prenehala zelo na hitro, obakrat dva dni po pričetku dopusta, ki ga je bolnica preživela na Jamajki.

Opisani primer je vzpodbudil Rosenthala in sodelavce (15), da so preverili možnost zdravljenja sezonske depresije z umetnim podaljševanjem svetlega dela dneva. Zbrali so skupino bolnikov, pri katerih se je resna depresivna motnja vsaj dve leti zapored pojavljala jeseni ali pozimi in je izvenela spomladi ali poleti. Depresivne bolnike so izpostavili dvema različnima vrstama svetlobe - beli fluorescenčni (2500 luxov) ali šibki rumeni (100 luxov) tri ure pred zoro in tri ure v mraku. Močna bela svetloba je povzročila statistično pomembno ublažitev depresije, rumena luč pa ni imela bistvenega učinka.

Kasnejše študije so potrdile ugoden učinek močne bele svetlobe. Izpostavljenost beli svetlobi (2500 luxov - intenzivnost, ki naj bi ustrezala dnevni svetlobi nekaj minut po sončnem vzhodu (20)), vsaj eno uro dnevno pri večini bolnikov s sezonsko depresijo bistveno zmanjša simptomatiko v treh do štirih dneh (16). Možen je tudi ugoden učinek manj intenzivne svetlobe (17), vendar z večanjem intenzivnosti (18) ali daljšanjem ekspozicije (19) uspešnost zdravljenja raste. Ni znano, če je terapevtski učinek odvisen od določenega dnevnega časa obsevanja. Nekaj avtorjev daje prednost jutranjim uram pred zoro (20,21), predvsem pri tipičnih sezonskih depresijah; drugi so dosegli uspeh z opoldanskim obsevanjem (22), tretji pa menijo, da dnevni čas ni bistven (16,17,23). Napovedni dejavniki ugodnega učinka svetlobe so nižja starost bolnika in prisotnost hipersomnije ter hiperfagije (24). Vsem študijam pa je mogoče očitati metodološke pomanjkljivosti, saj mora biti izvor svetlobe bolniku viden in ni mogoče napraviti dvojno slepe procedure (25).

Zdravljenje s svetlobo redko povzroča stranske učinke. Opisani so naslednji: hipomanična razdražljivost, nemir (15), glavobol in občutek utrujenih oči (26).

Današnji kriteriji za sezonsko depresijo v DSM-IV (27) so skoraj enaki Rosenthalovim (15):

Sezonska depresija je velika depresija, ki

- A- kaže redno časovno povezavo med nastopom depresije in določenim letnim časom (na primer jesen, zima),
- B- se povsem umakne (oziroma preide v hipomanijo ali manijo) v določenem letnem času (na primer spomladi),
- C- se je v zadnjih dveh letih dvakrat pojavila v skladu z A in B, nesezonske depresije pa se v tem obdobju niso pojavljale,
- D- se v bolnikovem življenju praviloma pojavlja na sezonski način in le poredkoma drugače.

Značilna simptomatika zimske sezonske depresije je naslednja (19):

- depresivno in razdražljivo razpoloženje, ki pa se spreminja glede na socialne okoliščine,
- povečan apetit - predvsem želja po ogljikovih hidratih,
- porast telesne teže,
- anergija,
- upad telesne in psihične aktivnosti.

Pri redkejši poletni sezonski depresiji je simptomatika drugačna - pojavlja se agitacija, zmanjšan apetit, izguba telesne teže in nespečnost.

Poleg jasno izražene sezonske depresije poročajo o subsindromski varianti, ki ima istovrstno simptomatiko, le da depresija ne doseže klinične resnosti (25). Zdravljenje s svetlobo koristi tudi v tem primeru, ne vpliva pa na ljudi, katerih počutje ni vezano na letne čase. Osebam s subsindromsko sezonsko depresijo svetujejo, naj preko vsega leta skrbijo za zadostno izpostavljenost svetlobi.

Med bolniki z rekurentno depresijo, ki so v psihiatrični obravnavi, naj bi 16-28% ustrezalo kriterijem za sezonsko depresijo. Ocenjujemo, da je v ZDA na 39° severne širine v splošni populaciji 4,3% pogostost zimske sezonske depresije, 0,7% letne in 13,5% subsindromske različice (19). Le nekaj odstotkov ljudi ne opaža prav nobenih sprememb razpoloženja ali vedenja, ki bi bile povezane z letnimi časi. Pogostost sezonske depresije narašča z zemljepisno širino, vendar je odvisna (verjetno) tudi od genetskih dejavnikov; tako je pogostost pri Islandcih manjša kot pri narodih v južnejših območjih (28,29).

Mehanizem zdravilnega učinka svetlobe ni pojasnjen (16). Prva po nastanku je melatoninska hipoteza, ki zdravilni učinek pripisuje supresiji izločanja melatonina. Večja skupina hipotez povezuje depresijo z motnjami cirkadianega ritma, pri čemer je svetloba pomemben zunanji dejavnik sinhronizacije "notranje ure". Možen razlog sezonske depresije je tudi disfunkcija retine. Hipoteza štetja fotonov pa pravi, da je za zdravilni učinek pomembna samo količina svetlobe, prejeta v določenem času.

ELEKTROKONVULZIVNO ZDRAVLJENJE

Glede na obseg teme bo v tem sestavku mogoče podati samo posamezne informacije o elektrokonvulzivnem zdravljenju (EKZ). Širši vpogled je mogoče dobiti tudi iz slovenske literature, npr. (30,31).

Velika depresija je danes glavna indikacija za EKZ, saj je razlog za 80-85% vseh aplikacij (32,33). EKZ je metoda prve izbire, kadar je zaradi agitacije, hude telesne izčrpanosti bolnika, stuporja ali visokega tveganja za samomor potrebno hitro doseči ublažitev simptomatike. EKZ je smiselno tudi v primeru rezistentne depresije (to je verjetno najpogostejši razlog za uporabo), nizke tolerance na antidepresivna zdravila ali če so ta kontraindicirana (34,35,36,37).

Poleg akutnega obstaja tudi vzdrževalno EKZ. Indicirano je pri ponovitvah velike depresije in pri manično-depresivni psihozi s hitrim obratom faz, kadar vzdrževalno zdravljenje z zdravili ni učinkovito ali je kontraindicirano (37,38,39). Pri tem načinu aplicirajo EKZ enkrat do štirikrat mesečno. Opisani so primeri uspešne večletne uporabe vzdrževalnega zdravljenja (34).

Kadar se EKZ uporablja zaradi rezistentne velike depresije, je terapevtski uspeh 50% (35) in vzdrževalno zdravljenje postane problematično tako s praktičnega kot s teoretičnega stališča. Pri polovici bolnikov se namreč depresija ponovi znotraj enega leta, pogosto pa že v prvih štirih mesecih po EKZ. Vzdrževalno zdravljenje z antidepresivi te rezultate le malo izboljša. Tudi teoretično ni pojasnjeno, kako naj bi zdravilo, neuspešno pri akutnem zdravljenju, delovalo v smislu vzdrževanja remisije (35). Možno je, da EKZ na primer senzibilizira serotoninski sistem (40) in da isto zdravilo v tako spremenjeni situaciji deluje bolj učinkovito.

Glede na novejšo literaturo absolutne kontraindikacije za EKZ ni. Relativne kontraindikacije so intrakranialni ekspanzivni proces, svež miokardni infarkt ali intracerebralna krvavitev, nestabilna anevrizma,

odstop mrežnice, feokromocitom in visoko tveganje ob anesteziji. Večina teh kontraindikacij gre na račun prehodnega povišanja arterijskega in intrakranialnega pritiska med EKZ (32).

Zapleti so redki (eden na 1300 aplikacij) (36). Opisani so laringospazem, cirkulatorna insuficienca, poškodba zob, kompresijske frakture vretenc, epileptični status, paraliza perifernega živca, kožne opekline in prolongirana apnea. Mortaliteta je takšna kot pri anesteziji sicer.

Glede na pritožbe bolnikov so najpogostejši nezaželeni učinek EKZ spominske motnje (40). Biološka osnova ni pojasnjena, saj v poskusih na živalih elektrokonvulzije ne povzročijo propada možganskih celic (36). Poleg kratkotrajne amnezije in prehodne okvare zapornosti nekateri bolniki navajajo retrogradno ali anterogradno amnezijo, ki traja tudi po več let. Značilna je "avtobiografska" amnezija, ki se nananša samo na dogodke, neposredno povezane z bolnikom, medtem ko so neosebni spomini ohranjeni (34). Obsežnejše in permanentne motnje spomina so redke. Moteno delovanje spomina je pogosto posledica istočasne depresivnosti ali vzdrževalnega zdravljenja z zdravili (41). Pritožbe bolnikov o slabem spominu korelirajo z izraženostjo bolezenske simptomatike pred EKZ in po njem ter so pogosto pred EKZ celo intenzivnejše kot kasneje (42).

Študije odnosa bolnikov do EKZ ugotavljajo, da je odpor do te metode bistveno večji pri tistih, ki lastnih izkušenj nimajo (43) in dobijo tovrstne informacije preko javnih glasil (44). Bolniki, ki so bili zdravljeni z EKZ, bi v 60-98% soglašali s ponovitvijo zdravljenja, če bi bilo potrebno (33,43). Negativno mnenje o EKZ je značilno za tiste, ki so bili zdravljeni neprostovoljno, niso bili seznanjeni z možnimi stranskimi učinki ali jim zdravljenje ni pomagalo (34).

Tabela 1: Mnenje bolnikov glede spominskih motenj po EKZ (2-7 let kasneje)

	%		
	strinjam se	ne strinjam se	ne vem se
1. Moj spomin se po EKZ ni vrnil v normalno stanje	30,0	63,1	6,9
2. Moj spomin je sedaj boljši kot kdajkoli	11,9	84,4	3,7
3. EKZ pomaga, vendar ima hude stranske učinke	15,6	77,5	6,9
4. EKZ sploh ne vpliva na spomin	21,9	73,7	4,3
5. EKZ povzroča trajne spremembe spomina	28,1	63,7	8,1

Freeman in Kendell (41) sta 2 - 7 let po EKZ (praviloma bilateralno draženje) anketirala 166 bolnikov. Večina (80%) je ocenjevala zdravljenje kot koristno, hkrati je 60% vprašanih menilo, da uspeh ni trajen. Bolniki so v 30% navedli spominske motnje trajnejše narave - pretežno v smislu časovno omejenih spominskih vrzeli (tabela 1). Polovica bolnikov bi si želela več informacij o EKZ, vendar so skoraj vsi (90%) menili, da je odločitev potrebno prepustiti zdravniku. Enajst odstotkov vprašanih bi prijatelju odsvetovalo EKZ. Pri 38% vprašanih je EKZ vzbujalo strah, ki pa je bil le pri petini hujši od tistega, ki ga doživijo ob obisku pri zobozdravniku (tabela 2). Avtorja dopuščata dvom glede objektivnosti rezultatov, saj so študijo delali psihiatri in bi nekdanji bolniki v direktnem razgovoru morda neradi izražali negativna mnenja o zdravljenju.

Tabela 2: Mnenje bolnikov o EKZ (2 - 7 let kasneje)

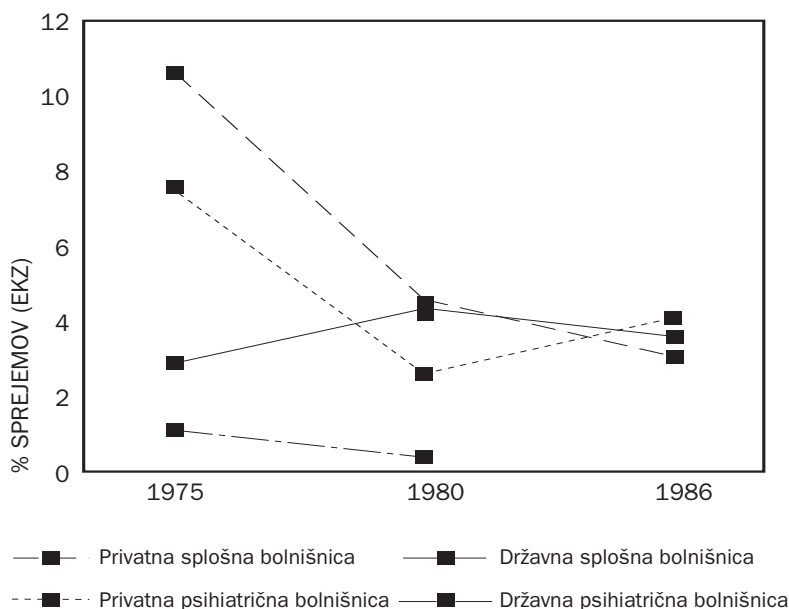
	%		
	strinjam se	ne strinjam se	ne vem
1. Zdravljenje me je spravilo v tako stisko, da ga ne bi ponovno sprejel.	13,1	80,0	6,9
2. Če bi bilo potrebno, bi zdravljenje ponovno sprejel.	59,4	34,4	6,2
3. Bolniki bi morali dobiti več informacij o zdravljenju.	51,2	30,6	18,1
4. Ta metoda zdravljenja vzbuja strah.	38,7	45,0	15,6
			%
5. Kako ocenjujete EKZ v primerjavi z obiskom pri zobozdravniku?	vzbuja več strahu		18,3
	vzbuja manj strahu		49,4
	približno enako		32,3
6. V kakšno stisko vas je spravilo EKZ glede na vašo pričakovanja?	v večjo		3,0
	v manjšo		52,7
	približno enako		32,1
	nisem bil v stiski		9,7
	ne vem		2,4

Anketa znotraj Ameriške psihiatrične asociacije (1991) je pokazala, da 2% psihiatrov EKZ povsem odklanja in 22% ga dopušča le v primeru, če res ni nobene druge možnosti (34). Ameriške strokovne ustanove

(Ameriška medicinska asociacija, Ameriška psihiatrična asociacija, Nacionalni inštitut za mentalno zdravje) izražajo pozitivno mnenje o EKZ; ocenjujejo, da se odnos do tega načina zdravljenja izboljšuje tudi v laični javnosti (32).

Uporaba EKZ je (pretežno zaradi uspešnosti psihofarmakoterapije) upadala nekako do začetka osemdesetih let, tu pa se je ustalila in je ponekod verjetno pričela ponovno naraščati (32,34,35) (slika 3).

Slika 3: Uporaba EKZ v ZDA (1975-1986) glede na vrsto bolnišnice (48).



O uporabi v državnih psihiatričnih bolnišnicah leta 1986 ni dovolj podatkov.

Leta 1986 je bilo v ZDA 2,6% hospitaliziranih bolnikov zdravljenih z EKZ. Posamezna aplikacija te metode je po pogostosti uporabe približno izenačena s tonzilektomijo, ingvinalno herniotomijo ali apendektomijo (48). Uporaba EKZ v ZDA je najnižja v tistem segmentu psihiatrične službe, kjer je bila nekdanje verjetno previsoka - v državnih bolnišnicah. Tako je prišlo do neobičajne situacije, ko v letu 1980 noben ne-bel bolnik v državni psihiatrični bolnišnici ni prejel EKZ (46). Ta podatek je zanimiv glede na prepričanje antipsihiatrov, češ da je "elektrošok" v bistvu

disciplinski ukrep (47). Glede na uporabo EKZ pretežno v privatnih psihiatričnih klinikah je mogoče sklepati, da je ta metoda zdravljenja dostopna pretežno premožnim (42).

Raziskovanje EKZ se usmerja v naslednja področja (32):

- longitudinalno spremljanje bolnikov, ki so prejeli EKZ zaradi rezistentne depresije (problem vzdrževalnega zdravljenja z zdravili in vzdrževalnega EKZ),
- indikacije za EKZ in napovedni dejavniki zdravilnega učinka,
- vpliv tehnične izvedbe EKZ na profil stranskih učinkov (spominske motnje) in na zdravilni učinek,
- mehanizmi delovanja EKZ (glede na številne spremembe, ki jih EKZ povzroča na nevrofizioloških, neurotransmiterskih in neuroendokrinih sistemih je vprašljivo, če bo mehanizme delovanja sploh mogoče natančneje opredeliti (40)).

ZAKLJUČEK

Večina depresivnih bolnikov prav lahko shaja brez deprivacije spanja, zdravljenja s svetlobo in elektrokonvulzivnega zdravljenja, saj so antidepressivna zdravila relativno učinkovita, dostopna in varna. Manj pogosto pa se vendarle zgodi, da zdravila ne delujejo tako, kot bi želeli, ali pa jih ni mogoče uporabiti. Takrat velja pomisliti tudi na nemedikamentozne biološke metode zdravljenja, preden rečemo, da smo storili vse, kar je v naših močeh. Ni namreč etično, če se ob neizkoriščenih možnostih prepuščamo terapevtskemu nihilizmu. Indiciranje terapije naj ostane eno glavnih zdravnikovih opravil.

1. Pflug B, Tölle R. Therapie endogener Depression durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 1971; 41:117-24.
2. 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.
3. Wiegand M, Berger M, Zulley J, Lauer C, von Zerssen D. The influence of daytime naps on the therapeutic effect of sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1987; 22:386-9.
4. Lorsen PT, Merkel V, Amelung V. Combined sleep deprivation and clomipramine in primary depression. *Lancet* 1976, ii, 156-7.
5. Baxter LR. Can lithium carbonate prolong the antidepressant effect of sleep deprivation? *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:635.
6. Van den Hoofdakker RH, Gordijn MCM, Kasper S. Sleep deprivation in refractory depression. In: Nolen WA, Zoher J, Roose SP, Amsterdam JD. *Refractory depression*. Chicester: Wiley, 1995: 129-42.
7. Van den Hofdakker RH, Beersma DGM. On the contribution of sleep wake physiology to the explanation and the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77(suppl 341): 53-71.
8. Liebenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149:159-68.
9. Schilgen B, Tölle R. Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:267-71.
10. Dessauer M, Goetze V, Tölle R. Periodic sleep deprivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 1985; 13:111-6.
11. 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.
12. Svendsen K. Sleep deprivation therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54:184-92.
13. Larsen JK, Lindberg ML, Skorgaard B. Sleep deprivation as treatment for endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54:167-73.
14. Elsenga S, Van den Hoofdakker RH. Body core temperature and depression during total sleep deprivation in depressives. *Biol Psychiatry* 1988; 24:531-40.

15. Rosenthal NE et al. Seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:72-80.
16. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorder. In: Bloom RE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The fourth generation of progres*. New York: Raven Press, 1995: 1123-41.
17. Wirz-Justice A, Bucheli C, Graw P, Kielholz P, Firsch HV, Woggon B. Light treatment of seasonal affective disorder in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74:193-204.
18. Wirz-Justice A. Seasonality and psychiatric disturbances. In: Westenberg HGM.ed. *Stress, biological rhythms and psihiatric disorders*. Third international symposium, Amsterdam 1989. Houten: Medidact: 75-8.
19. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behaviour. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:823-33.
20. Beck-Friis J. Biological rhythms, mood disorders and light therapy - an introduction. In: Westenberg HGM.ed. *Stress, biological rhythms and psychiatric disorders*. Third international symposium, Amsterdam 1989. Houten: Medidact: 45-55.
21. Avery DH, Khan A, Dager SR, Cohen S, Cox GB, Dunner DL. Morning or evening bright light treatment of winter depression? *Biol Psychiatry* 1991; 29:117-26.
22. Isaacs G, Stainer DS, Sensky TE, Moor S, Thompson C. Phototherapy and its mechanisms of action in seasonal affective disorder. *J Affect Disorder* 1988; 14:13-9.
23. Wirz-Justice et al. Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993, 50:929-37.
24. Lam RW. Morning light therapy for winter depression: predictors of response. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 98:97-101.
25. Kasper S, Rogers SLB, Yancey A, Schulz PM, Skwerner RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disdorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:837-44.
26. Sadock BI, Kaplan HJ. Other biological therapies. In: Kaplan HJ, Sadock BI.eds. *Comprehensive textbook of psychiatry/IV*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995: 2144-50.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder*, fourth edition. Washington: American Psychiatric Association, 1994: 398-90.

28. Magnusson A, Stefansson JG. Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:941-46.
29. Magnusson A, Axelsson J. The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:974-51.
30. Žvan V. Je elektrokonvulzivno zdravljenje ostanek preteklosti ali je še vedn nujno psihiatrično zdravljenje? *Med Razgl* 1989; 28:273-93.
31. Vitorovič M. Naš odnos do elektrokonvulzivne terapije v začetku 1979. leta. *Zdrav Vestn* 1979; 48:573-40.
32. Weiner RD, Coffey CE. Electroconvulsive therapy in the United States. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27:9-15.
33. Freeman CPL, Kendell RE. ECT: I. Patients' experiences and attitudes. *Br J Psychiatry* 1980; 137:8-16.
34. Dubovsky SL. Electroconvulsive therapy. In: Kaplan HJ, Sadock B, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry/IV*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995: 2129-40.
35. Nobler MS, Sackheim HA. Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD, eds. *Refractory depression*. Chichester: Wiley, 1995: 69-81.
36. Consensus conference. Electroconvulsive therapy. *JAMA* 1985; 254:2103-8.
37. American Psychiatric Association. Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1993; 150:(suppl.april):1-26.
38. Decina P, Guthrie EB, Sackeim HA, Kahn D, Malitz S. Continuation ECT in the management of relapses of major depressive episodes. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:559-62.
39. Vanelle JM, de Carvalho W, Olie P, L o H. Evidence of the efficacy of maintenance-electroconvulsive therapy (M-ECT) in rapid cycling bipolar disorders. *Eur Neuropsychopharmacology* 1995; 5(special issue): 229.
40. Shapira B, Lerer B, Kindler S, Lichtenberg P, Grapp C, Cooper T, Calev A. Enhanced serotonergic responsivity following electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160:223-9.
41. Freeman CPL, Weeks D, Kendell RE. ECT: II:Patients who complain. *Brit J Psychiatry* 1980;137:17-25.
42. Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. Electroconvulsive therapy. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1123-41.

43. Pettinati HM, Tamburello TA, Ruetsch CR, Kaplan FN. Patient attitude towards electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol bull* 1994; 30:471-5.
44. Abdon TA, Omar ANM, Ghanem M. Attitude of psychiatric patients & families towards ECT (an Egyptian sample). In: Vistosky H, Lieh Mak F, Lopez-Ibor JJ. X World congress of psychiatry. Excerpta Medica, 1996.
45. Strömngren LS. Electroconvulsive therapy in the Nordic countries, 1977-1987. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84; 428-34.
46. Thompson JW, Blaine JD. Use of ECT in United States in 1975 and 1980. *Am J Psychiatry* 1987; 144:557-62.
47. Jervis G. Kritički priručnik psihijatrije. Zagreb: Stvarnost (brez letnice): 134-5.
48. Thompson JW, WeinerRD, Myers CP. Use of ECT in the United States in 1975, 1980 and 1986. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1657-61.