

Deprywacja snu jako metoda leczenia depresji

Sleep deprivation as a method in the treatment of depression

Ewa Kurczewska¹

ORCID: 0000-0002-8452-6207

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Janusz Rybakowski¹

ORCID: 0000-0003-0577-0381

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: Istnieje wiele doniesień na temat zaburzeń rytmów dobowych w przebiegu chorób afektywnych. Rytmu okołodobowe dotyczą wydzielania wielu neuroprzekaźników (w tym noradrenaliny, serotoniny, dopaminy) oraz hormonów, które są istotne z punktu widzenia leczenia farmakologicznego w psychiatrii. Chronoterapia polega na kontrolowanej ekspozycji na bodźce środowiskowe, które wpływają na rytmy biologiczne i dają zamierzony efekt terapeutyczny. Najlepiej poznana metoda chronoterapii jest deprywacja snu (*sleep deprivation, SD*), która posiada wielokierunkowy mechanizm działania, przynosi szybki efekt przeciwdepresyjny, jest metodą skuteczną, posiada niewiele przeciwwskazań i skutków ubocznych. Niestety bardzo często obserwuje się gwałtowne pogorszenie po epizodzie snu, gdy nie stosuje się metod podtrzymujących efektu terapeutycznego SD. Obecnie najbardziej zalecanym schematem jest łączenie całkowitej deprywacji snu (*total sleep deprivation, TSD*) z przesunięciem fazy snu (*sleep phase advance, SPA*), terapią jasnym światłem (*bright light therapy, BL, LT*) oraz farmakoterapią. Takie postępowanie ma udowodnioną skuteczność krótko- i długoterminową, może mieć korzystny efekt w leczeniu depresji lekoopornej.

Abstract: There are many reports on the disturbances of circadian rhythms in the course of affective disorders. Circadian rhythms influence secretion of many neurotransmitters (including norepinephrine, serotonin, dopamine) and hormones, which are important from the point of view of pharmacological treatment in psychiatry. Chronotherapy involves controlled exposure to environmental stimuli that affect biological rhythms and produce an intended therapeutic effect. Best known method of chronotherapy is sleep deprivation (SD), which has a multidirectional mechanism of action and provides a fast antidepressant effect. It is an effective method, has few contraindications and side effects. Unfortunately, very often observed rapid deterioration after an episode of sleep when it is not used methods of supporting SD therapeutic effect. Currently, the most recommended schedule is to combine total sleep deprivation (TSD), sleep phase advance (SPA), bright light therapy (BL, LT) and pharmacotherapy. Such a procedure has proven the effectiveness of short-term and long-term, can have a beneficial effect in the treatment of drug-resistant depression.

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Słowa kluczowe: chronoterapia, deprivacja snu, depresja

Keywords: chronotherapy, sleep deprivation, depression

Rytmu dobowe

Życie na Ziemi zsynchronizowane jest ze zmieniającymi się warunkami środowiska, szczególnie z dwudziestoczterogodzinnym cyklem światła i ciemności, co obrazuje dobowy zestaw powtarzających się zmian zachowania zwierząt oraz fizjologii roślin. W organizmie człowieka wiele procesów przebiega w rytmie okołodobowym (circadianym). Z okołodobową regularnością zmieniają się np. stężenia hormonów², ciśnienie tętnicze³, temperatura ciała⁴. Klasycznym przykładem tego rytmu jest cykl snu i czuwania.

Rytmikę okołodobową tłumaczy się istnieniem tzw. wewnętrznego zegara biologicznego. Na poziomie subkomórkowym u ssaków taką funkcję pełni grupa 21 genów zegarowych. Ich produkty białkowe tworzą szlaki, wzajemne powiązania oraz pętle sprzężenia zwrotnego. Najważniejsze geny zegarowe to trzy geny period- PER1, PER2, PER3- oraz dwa kryptochromy CRY1 i CRY2⁵. Wewnętrzny rytm cyklu jest nieco dłuższy niż 24 godziny, a jego synchronizacja z warunkami otoczenia możliwa jest dzięki sygnałom pochodzącym z ośrodkowego układu nerwowego. Owa koordynacja, zależna od ekspozycji na światło, snu i czuwania, czynników społecznych, określana jest mianem synchronizacji zewnętrznej⁶.

U ssaków funkcję centralnego oscylatora pełnią znajdujące się w podwzgórzu, parzyste jądra nadskrzyżowaniowe (SCN *suprachiasmatic nuclei*). Generują one rytmy dobowe w sposób spontaniczny, ale dzięki siatkówkowo- podwzgórzowej drodze nerwowej (RTH *retino- hypothalamic tract*), której początek stanowią komórki zwojowe siatkówki, odpowiadają pośrednio na impulsy powstałe w części receptorowej gałki ocznej, co synchronizuje ich aktywność z cyklem słonecznym⁷.

Antagonistycznie do światła działa pochodna tryptofanu wytwarzana przez szyszynkę – melatonina. Dzienna produkcja melatoniny pozostaje pod hamującym wpływem światła dzięki aktywności SCN. W nocy natomiast melatonina wpływa zwrotnie

² E. Haus, *Chronobiology in the endocrine system*, "Adv. Drug Deliv. Rev." 2007, t. 59, s. 985-1014.

³ R. C. Hermida, D. E. Ayala, F. Portaluppi, *Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension*, "Adv. Drug Del. Rev." 2007, t. 59, s. 904-922.

⁴ G. Kelly, *Body temperature variability (part 1): A review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging*, "Altern. Med. Rev." 2006, t. 11, s. 278-293.

⁵ M. Dmitrzak-Węglarz, J. Pawlak, *Geny centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych jedno i dwubiegunowych*, „Psychiatria Via Medica” 2010, t. 7, s. 151-160.

⁶ A. Wirz-Justice, F. Benedetti, M. Terman, *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*, Basel 2013.

⁷ M. H. Hastings, E. S. Maywood, A. B. Reddy, *Two decades of circadian time*, "J. Neuroendocrinol.", 2008, t. 20, s. 812-819.

przez swoiste dla niej receptory w SCN, co skutkuje również synchronizacją lub przesunięciem rytmów dobowych⁸.

Jądra nadskrzyżowaniowe modułują dobową aktywność noradrenergiczną (NA) miejsca sionawego (LC, *locus coeruleus*), która pośrednio jest zależna od światła⁹. Natomiast aktywność serotoninericzna jąder szwu, która jest związana z wysiłkiem fizycznym, snem, porami posiłków i innymi czynnikami socjalnymi, zapewnia niezależną od światła stymulację SCN¹⁰.

Stężenie acetylocholiny w obrębie kory mózgu zmienia się w rytmie okołodobowym. Jest większe podczas ciemności¹¹, wpływa na indukcję fazy REM snu¹².

Castañeda i wsp. w badaniu na szczurach udowodniła dobową fluktuację stężenia dopaminy (DA) w ciele prążkowym (*striatum*) w zależności od ekspozycji na światło, co nie miało miejsca w przypadku stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) oraz glutamianu¹³. W jądrze półleżącym każdy z trzech badanych neuroprzebieżników wykazywał rytmy dobowe niezależnie od światła. Ponadto udowodniono, iż pobudzenie receptorów D2 przez dopaminę, wzmacnia efekt regulacji genów zegarowych przez rytmy dobowe. Dopamina jest główną katecholaminą występującą w siatkówce, kluczową dla adaptacji neuronów na działanie światła. Ustalono fizjologiczne połączenie pomiędzy stymulacją świetlną, sygnalizacją dopaminy i regulacją molekularną zegara biologicznego¹⁴.

Zaburzenia rytmów dobowych w chorobach afektywnych

Revolucja przemysłowa dała możliwość korzystania ze sztucznego oświetlenia. W 1878 r. rozpoczęto masową produkcję żarówek w USA (Hiram Stevens Maxim utworzył *United States Electric Lighting Company*), w 1883 r. po raz pierwszy na Mazowszu zastosowano oświetlenie elektryczne (Marki, przedsiębiorstwo spółki Briggs & Posselt). Zmiany technologiczne, które nastąpiły w ostatnim stuleciu, spowodowały odstępianie od życia w zgodzie z naturalnym cyklem dnia i nocy. Nieustabilizowany czas aktywności, snu i czuwania, ekspozycja na światło w godzinach wieczornych

⁸ J. Arendt, *Melatonin and human rhythms*, "Chronobiol. Int." 2006, t. 23, s. 21-37.

⁹ M. M. Gonzalez, G. Aston-Jones, *Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure*, "Sleep" 2006, t. 29, s. 1327-1336.

¹⁰ E. Challet, *Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*, "Endocrinology" 2007, t. 148, s. 5648-5655.

¹¹ I. Yujnovsky, J. Hirayama, M. Doi i in., *Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1*, "Proc. Natl. Acad. Sci. USA" 2006, t. 103, s. 6386-6391.

¹² H. Kametani, H. Kawamura, *Circadian rhythm of cortical acetylcholine release as measured by in vivo microdialysis in freely moving rats*, "Neurosci. Lett." 1991, t. 132, s. 263-266; F. Reinoso-Suarez, I. de Andres, M. L. Rodrigo-Angulo, M. Garzon, *Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep*, "Sleep Medicine Review" 2001, t. 5, s. 63-77.

¹³ T. R. Castañeda, B. M. de Prado, D. Prieto, F. Mora, *Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light*, "J. Pineal. Res." 2004, t. 36, s. 177-185.

¹⁴ Yujnovsky, Hirayama, Doi i in., dz. cyt.

i nocnych, praca zmianowa wywołują u wielu osób zaburzenia rytmu okołodobowego, desynchronizację pomiędzy wewnętrznym zegarem biologicznym a czynnikami zewnętrznymi (tzw. wyznacznikami czasu, *Zeitgebers*).

Do zaburzeń rytmu okołodobowego zalicza się: zespół opóźnionej fazy snu (*delayed sleep phase syndrome* – DSPS), zespół przyspieszonej fazy snu (*advanced sleep phase syndrome* – ASPS), rytm wolnobiegnący, nieregularny rytm okołodobowy. Jako przykład desynchronizacji wewnętrznej i zewnętrznej rytmu dobowego można podać zespół nagłej zmiany strefy czasowej (*jet lag syndrome*) oraz depresję¹⁵.

Zaburzenia rytmów dobowych są cechą choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Zostały udokumentowane w wielu badaniach klinicznych i neurobiologicznych. ChAD charakteryzują silne wahania nastroju, napędu i aktywności. Pomiedzy epizodami manii i depresji występują również objawy rezydualne dotyczące rytmów circadialnych, snu, emocji, funkcji poznawczych. W ciężkim przebiegu ChAD mogą występować objawy psychotyczne. Polimorfizm genów związanych z rytmem circadiálním wpływa na predyspozycję do tej choroby, jej przebieg oraz skuteczność leczenia¹⁶. Lit, który jest stosowany w leczeniu epizodów chorobowych i w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej, poprzez inhibicję kinazy syntazy glikogenu $\beta 3$ wpływa korzystnie na plastyczność synaptyczną, apoptozę oraz regulację cyklu dobowego¹⁷.

Neuroprzekazniki (NA, 5-HT, DA) oraz hormony (m.in. melatonina), których wydzielanie przebiega w rytmach dobowych, są tymi, na które pośrednio oddziałuje się za pomocą leczenia farmakologicznego w psychiatrii. Należy rozważyć, w jaki sposób bodźce środowiskowe powinny być dostarczane pacjentom dotkniętym chorobami psychicznymi, czy kontrolowana ekspozycja na nie przynosi wymierne efekty terapeutyczne.

Chronoterapia w psychiatrii

Chronoterapię w psychiatrii definiuje się jako nadzorowaną ekspozycję na bodźce, które wpływają na rytmy biologiczne, co skutkuje efektem terapeutycznym w zaburzeniach psychicznych. W XVIII w., kilka lat po reformie Pinela, która „uwolniła chorych psychicznie z łańcuchów”, można było znaleźć pierwsze wzmianki o przydatności chronoterapii w psychiatrii. Włoski lekarz Vincenzo Chiarugi w 1794 r. opisywał zastosowanie zwiększenia ekspozycji na światło słoneczne u pacjentów z depresją, natomiast pacjentów pobudzonych doradzał umieszczać w zaciemnionych pomieszczeniach, aby zmniejszyć narażenie na dodatkowe bodźce, takie jak światło lub hałas¹⁸.

¹⁵ Wirz-Justice, Benedetti, Terman, dz. cyt.

¹⁶ R. Gonzalez, *The relationship between bipolar disorder and biological rhythms*, „J. Clin. Psychiatry” 2014, t. 75, s. 323-331.

¹⁷ J. K. Rybakowski, M. Dmitrzak-Weglar, S. Kliwicki, J. Hauser, *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*, „Bipolar Disord.” 2014, t. 16, s. 151-158.

¹⁸ V. Chiarugi, *Della pazzia in genere, e in ispecie. Trattato medico analitico con una centuria di osservazioni*. Firenze 1794. English translation (George Mora): *On Insanity and Its Classification (1793-1794)*, Canton (MA) 1987.

Efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu (*sleep deprivation, SD*) opisano w drugiej połowie XX wieku¹⁹, przesunięcia cyklu sen-czuwanie (*sleep phase advance, SPA*) po raz pierwszy w 1979 r.²⁰, a terapii jasnym światłem (*bright light therapy, BL, LT*) w 1981 r.²¹. Doniesienia na temat działania normotymicznego wydłużonego spoczynku w łóżku, a także działania przeciwmaniakalnego ograniczenia ekspozycji na światło (*dark therapy, DT*) u pacjentów z ChAD można było znaleźć pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX w.²². Obecnie stosowane metody chronoterapii to: fototerapia, ograniczanie światła, deprywacja snu, przesunięcie cyklu sen-czuwanie oraz zintegrowane terapie chronobiologiczne.

Deprywacja snu jako metoda chronoterapii

Zastosowanie

Mechanizm powstawania zaburzeń depresyjnych jest wieloczynnikowy. Dochodzi do zaburzeń neuroprzebieżności w ośrodkowym układzie nerwowym, w konsekwencji do obniżenia neuroplastyczności, rozchwiania rytmów biologicznych, załamania homeostazy organizmu. Mechanizm działania deprywacji snu jest zaś wielokierunkowy, wpływa na przebieżność katecholaminergiczną, serotonergiczną i glutaminergiczną, czynniki neurotrofowe, układ odpornościowy, układ endokrynny, ekspresję genów zegarowych, co udowodniono na przełomie ostatnich stuleci²³.

Efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu po raz pierwszy opisano w 1959 r., a badania eksperymentalne potwierdzające kliniczną skuteczność SD przedstawili w 1971 r. niemieccy badacze Pflug i Tolle²⁴. Istnieją jednak przesłanki, iż pochodzący z Lipska profesor psychiatrii Johann Christian August Heiroth (1773-1843) tak naprawdę był pionierem tej metody²⁵.

¹⁹ B. Pflug, R. Tolle, *Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation*, "Int. Pharmacopsychiatry" 1971, t. 6, s. 187-196; tychże, *Therapy of endogenous depression using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences*, "Nervenarzt." 1971, t. 42, s. 117-124.

²⁰ T. A. Wehr, A. Wirz-Justice, F. K. Goodwin, W. Duncan, J. C. Gillin, *Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant*, "Science" 1979, t. 206, s. 710-713.

²¹ D. F. Kripke, *Photoperiodic mechanisms for depression and its treatment*, [w:] C. Perris, G. Struwe, B. Jansson (red.), *Biological Psychiatry*, Amsterdam 1981, s. 1249-1252.

²² B. Barbini, F. Benedetti, C. Colombo i in., *Dark therapy for mania: a pilot study*, "Bipolar Disorder" 2005, t. 7, s. 98-101; T. A. Wehr, E. H. Turner, J. M. Shimada i in., *Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep*, "Biological Psychiatry" 1998, t. 43, s. 822-828.

²³ E. Dopierała, J. Rybakowski. *Deprywacja snu jako metoda chronoterapii w leczeniu depresji*, „Psychiatria Polska” 2015, t. 49, s. 423-433.

²⁴ B. Pflug, R. Tolle, *Therapy of endogenous depression...*

²⁵ H. Steinberg, U. Hegerl, *Johann Christian August Heiroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders*, "Sleep Medicine" 2014, t. 15, s. 1159-1164.

Zastosowanie deprywacji snu u pacjentów z depresją było badane na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX w. przez psychiatrę Lecha Sydora w Klinice Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu. Okazało się, że krótkotrwały efekt terapeutyczny występował u pacjentów z depresją endogenną²⁶, natomiast u pacjentów z depresją psychogenną nie obserwowano istotnej poprawy²⁷.

Ze względu na szybki efekt przeciwdepresyjny, pozbawienie snu stosowano często w celach eksperymentalnych, aby pogłębić wiedzę na temat patofizjologii depresji. Klasyczna wersja deprywacji snu, nazywana całkowitą deprywacją snu (*total sleep deprivation*, TSD), która była najczęściej opisywana, polega na pominięciu 1 cyklu snu nocnego. Chory pozostaje wówczas w stanie czuwania przez 36 godzin od rana pierwszego dnia do wieczora dnia następnego. W ciągu tego czasu drzemki są niedozwolone, ponieważ mogłyby dojść do pogorszenia stanu psychicznego pacjenta i zmniejszenia efektu terapeutycznego. Ten rodzaj SD jest prosty do przeprowadzenia, daje szybki efekt przeciwdepresyjny oraz niesie niewielkie ryzyko skutków ubocznych²⁸.

W 1990 r. kalifornijscy badacze Wu i Bunney przedstawili meta-analizę obejmującą 1700 przypadków, w przypadku których zastosowano TSD w leczeniu depresji. U 50-60% pacjentów uzyskano szybką poprawę, ale u 83% respondentów efekt terapeutyczny zmniejszał się po kolejnej przespanej nocy²⁹.

Prowadzono również badania na temat selektywnej deprywacji snu REM, zakładając, iż sen REM jest wydłużony, a NREM skrócony w trakcie epizodu depresji. W 1980 r. naukowcy z Atlanty opisali badanie, w którym u depresyjnych pacjentów przez okres trzech tygodni stosowano deprywację snu REM. Uzyskano stopniowy, bardziej trwały efekt terapeutyczny u połowy chorych³⁰. Dwadzieścia lat później zrealizowano badanie, w którym próbowano zweryfikować wyniki Vogela i wsp. poprzez zastosowanie lepszych metodologicznie projektów. Wykazano, iż niezależnie od tego, czy badanych pozbawia się snu REM czy NREM, w późniejszym czasie dochodzi do wydłużenia snu NREM w cyklu, co ma prawdopodobnie znaczenie terapeutyczne. W innych badaniach oceniono skuteczność terapeutyczną deprywacji snu w drugiej połowie nocy, gdzie sen REM jest zazwyczaj w przewadze. Rezultaty były podobne do tych, gdzie stosowano całkowitą deprywację snu, co sugeruje, że działanie antydepresyjne jest związane z SD w drugiej połowie nocy³¹.

Nie jest znana minimalna ilość pozbawienia snu konieczna do otrzymania istotnego efektu przeciwdepresyjnego. Dzięki badaniom przeprowadzonym w 1990 r.

²⁶ L. Sydor, W. Strzyżewski, Z. Kapelski, A. Rajewski, *Pozbawienie snu w leczeniu endogennych zespołów depresyjnych*, „Psychiatria Polska” 1978, t. 12, s. 365-374.

²⁷ L. Sydor, *Wpływ pozbawienia snu na obraz kliniczny i niektóre parametry neurofizjologiczne psychogennych zespołów depresyjnych*, „Psychiatria Polska” 1985, t. 19, s. 285-290.

²⁸ J. C. Gillin, *The sleep therapies of depression*, „Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry” 1983, t. 7, s. 351-364.

²⁹ J. C. W, W. E. Bunney, *The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis*, „American Journal of Psychiatry” 1990, t. 147, s. 14-21.

³⁰ G. W. Vogel, F. Vogel, R. S. Abee, A. J. Thurmond, *Improvement of depression by REM sleep deprivation, new findings and a theory*, „Archives of General Psychiatry” 1980, t. 37, s. 247-253.

³¹ Wirz-Justice, Benedetti, Terman, dz. cyt.

w Klinice Psychiatrii przy Uniwersytecie Eberharda Karola w Tybindze wiemy, że deprywacja snu pomiędzy trzecią a piątą godziną w nocy, czyli 2 godziny SD, skutkują rezultatem terapeutycznym, jednak znacznie mniejszym niż TSD32.

Deprywacja snu jest skuteczną metodą leczenia wielu rodzajów depresji, niezależnie od etiologii, wieku i płci pacjenta, zmniejsza również nasilenie objawów negatywnych w schizofrenii³³ [31]. U mężczyzn obserwuje się nieco lepsze efekty niż u kobiet³⁴.

SD może wywołać napad padaczkowy lub epizod maniakalny, dlatego padaczka w wywiadzie lub epizod depresyjny mieszany (w przebiegu ChAD) są przeciwwskazaniami do zastosowania tej metody³⁵. W przypadku depresji z objawami psychotycznymi należy zachować szczególną ostrożność, gdyż SD może pogłębić te objawy³⁶. Skutkami ubocznymi deprywacji snu mogą być bóle głowy lub dolegliwości żołądkowo-jelitowe³⁷, lecz najczęściej występują senność i zmęczenie, dlatego po SD pacjenci powinni być objęci opieką i np. nie prowadzić pojazdów mechanicznych.

Efekt przeciwdepresyjny pojedynczej deprywacji snu, jeśli nie są stosowane równocześnie inne metody leczenia, jest krótkotrwały. W kolejnej dobie po przespaniu pełnego cyklu nocnego można spodziewać się pogorszenia samopoczucia rano, nawet po przebudzeniu, jeśli wcześniej uzyskano pełną odpowiedź terapeutyczną³⁸. Nasilenie depresji jest zazwyczaj mniejsze niż przed SD, lecz w kolejnych dobach dochodzi do stopniowego pogorszenia samopoczucia pacjenta i intensywność objawów powraca do stanu sprzed terapii³⁹.

Obecny status

W celu utrwalenia efektu przeciwdepresyjnego SD stosowano terapie, w których powtarzano deprywację snu, co skutkowało fluktuacją objawów pomiędzy poprawą po SD i pogorszeniem stanu psychicznego badanych w wyniku snu⁴⁰.

³² H. Giedke, H. Wormstall, H. T. Haffner, *Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3: 00 and 5: 00*, "Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry" 1990, t. 14, s. 37-47.

³³ A. Wirz-Justice, R. H. van den Hoofdakker, *Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?* "Biol. Psychiatry" 1999, t. 46, s. 445-453.

³⁴ M. Corsi-Cabrera, A. I. Sánchez, Y. del-Río-Portilla, Y. Villanueva, E. Pérez-Garci, *Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences*, "Int. J. Psychophysiol." 2003, t. 50, s. 213-224.

³⁵ H. Giedke, F. Schwarzler, *Therapeutic use of sleep deprivation in depression*, "Sleep Med. Rev." 2002, t. 6, s. 361-377; T. A. Wehr, D. A. Sack, E. Norman, *Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania*, "American Journal of Psychiatry" 1987, t. 144, s. 201-204.

³⁶ F. Benedetti, R. Zanardi, C. Colombo, E. Smeraldi, *Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports*, "J. Psychiatr. Res." 1999, t. 33, s. 69-72.

³⁷ Giedke, Schwarzler, dz. cyt.

³⁸ Wu, Bunney, dz. cyt.

³⁹ Giedke, Schwarzler, dz. cyt.

⁴⁰ K. Telger, R. Tolle, H. Fischer, *Repeating antidepressive sleep deprivation therapy (partial sleep deprivation)*, "Psychiatr. Prax." 1990, t. 17, s. 121-125.

Na początku lat 1990. wykazano, że SD wykazuje podobną skuteczność u pacjentów leczonych i nieleczonych farmakologicznie⁴¹. Zmniejszenie nasilenia objawów depresji jest szybsze, gdy leczenie farmakologiczne rozpoczyna się łącznie z deprywacją snu, natomiast farmakoterapia utrwała efekt przeciwdepresyjny deprywacji. Wiele badań potwierdziło przyspieszenie i potencjalizację działania leków przeciwdepresyjnych (trójcyklicznych oraz leków nowej generacji) przez SD⁴².

Najwięcej doniesień na temat łączenia farmakoterapii z SD dotyczy terapii litem. W 1999 r. Benedetti wraz ze współautorami opisał rezultaty trzykrotnie powtarzanej TSD w leczeniu depresji. U większości pacjentów stosujących lit efekt przeciwdepresyjny utrzymywał się przez co najmniej trzy miesiące, czego nie obserwowano u pacjentach nieleczonych farmakologicznie⁴³. W 2001 r. ten sam włoski badacz przedstawił wpływ przesunięcia cyklu sen-czuwanie oraz terapii litem na utrzymanie efektu przeciwdepresyjnego SD⁴⁴. Obie metody okazały się być skuteczne.

Na przełomie XX i XXI w. wykazano również, że terapia jasnym światłem może znacząco wydłużyć efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu⁴⁵.

W 2007 r., kontynuując swoje badania na temat SD, Benedetti wraz ze współautorami opisał terapię, podczas której przez tydzień powtarzano TSD oraz LT u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD typu 1. Badani, u których uzyskano efekt terapeutyczny, wykazywali większą aktywność w ciągu dnia, a ich rytm snu i czuwania uległ przesunięciu w porównaniu z okresem sprzed leczenia. Osoby, u których nie uzyskano poprawy samopoczucia, nie wykazywały zmian rytmu dobowego. Okazało się, iż przesunięcie do przodu rytmu sen-czuwanie jest związane z redukcją objawów depresyjnych po SD oraz LT w chorobie afektywnej dwubiegunowej⁴⁶.

W 2009 r. po raz pierwszy porównano efekty zintegrowanego leczenia przeciwdepresyjnego, gdzie połączono farmakoterapię, TSD, SPA oraz LT z leczeniem farmakologicznym. Objawy depresji zostały znacznie bardziej zredukowane u osób, u których zastosowano leczenie zintegrowane, w porównaniu z leczonymi wyłącznie farmakologicznie. Efekt utrzymywał się co najmniej 7 tygodni⁴⁷.

⁴¹ T. Wehr, *Effects of wakefulness and sleep on depression and mania*, [w:] *Sleep and Biological Rhythms: Basic Mechanisms and Applications to Psychiatry*, J. Mountplaisir, R. Godbout (red.), Oxford 1990, s. 42-86.

⁴² Wirz-Justice, Benedetti, Terman, dz. cyt.

⁴³ F. Benedetti, C. Colombo, B. Barbini, E. Campori, E. Smeraldi, *Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation*, "J. Clin. Psychopharmacol." 1999, t. 19, s. 240-245.

⁴⁴ F. Benedetti, B. Barbini, E. Campori, M. C. Fulgosi, A. Pontiggia, C. Colombo, *Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model?* "J. Psychiatr. Res." 2001, t. 35, s. 323-329.

⁴⁵ R. T. Loving, D. F. Kripke, S. R. Shuchter, *Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy*, "Depress Anxiety" 2002, t. 16, s. 1-3; A. Neumeister, R. Goessler, M. Lucht, T. Kapitany, C. Bamas, S. Kasper, *Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation*, "Biological Psychiatry" 1996, t. 39, s. 16-21.

⁴⁶ F. Benedetti, S. Dallaspezia, M. C. Fulgosi, B. Barbini, C. Colombo, E. Smeraldi, *Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression*, "Chronobiology International" 2007, t. 24, s. 921-937.

⁴⁷ J. C. Wu, J. R. Kelsoe, C. Schachat, B. G. Bunney, A. DeModena, S. Golshan, J. C. Gillin, S. G. Potkin, W. E. Bunney, *Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder*, "Biological Psychiatry" 2009, t. 66, s. 298-301.

Obecnie najbardziej zalecanym modelem postępowania, który można stosować w trakcie trwającej farmakoterapii, jest jednorazowa TSD z następującymi po sobie trzema nocami z SPA (przesunięcie czasowe kolejno: 5 godz., 3 godz. i 1 godz. do przodu) oraz poranna terapia jasnym światłem. Innym możliwym schematem jest 6-dniowa terapia, zawierająca codzienną ranną LT oraz 3 noce z TSD występujące na przemian z nocami, w których należy zastosować SPA. Po zakończeniu postępowania zaleca się utrzymanie przesunięcia rytmu sen-czuwanie, odpowiednią higienę snu oraz jeśli to jest możliwe, kontynuację fototerapii⁴⁸.

Istnieją doniesienia na temat skuteczności terapii zintegrowanej w leczeniu depresji lekoopornej (*treatment-resistant depression*, TRD). Wspominany wcześniej badacz z Mediolanu (Francesco Benedetti) z współpracownikami w 2005 r. opisał poprawę u 44% pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD po zastosowaniu powtarzanej TSD i LT. W 2014 r. przedstawił wyniki badania, w którym 70% pacjentów z TRD uzyskało poprawę w wyniku LT i powtarzanej trzykrotnie TSD, a tendencje samobójcze zmniejszyły się również u tych pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów poprawy.

Badania na temat skuteczności łączenia chronoterapii, w tym deprywacji snu, z farmakoterapią w leczeniu depresji lekoopornej prowadzone są również w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. W 2015 r. opisano badanie pilotażowe, w którym zaobserwowano istotny efekt przeciwdepresyjny u znacznej części pacjentów z TRD⁴⁹.

Podsumowanie

Deprywacja snu jest dobrze zbadaną metodą chronoterapii, stosowaną w celu leczenia depresji od lat siedemdziesiątych XX w. Jest procedurą mało inwazyjną, ma nieliczne przeciwwskazania i bardzo rzadko powoduje skutki uboczne. Istnieje wiele korzyści z zastosowania SD w leczeniu depresji, w tym bardzo szybka poprawa i duża skuteczność. Z drugiej strony, pogorszenie po pojedynczej TSD jest uciążliwe dla pacjentów i lekarzy, w związku z czym nie jest powszechnie stosowana w Polsce. Istnieją nowe doniesienia na temat sposobów utrwalenia efektu przeciwdepresyjnego SD. Obecnie najbardziej zalecanym modelem postępowania jest łączenie całkowitej deprywacji snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie, terapią jasnym światłem i farmakoterapią. Zaburzenia rytmów dobowych są istotnym elementem depresji, a polimorfizm genów zegarowych wpływa na odpowiedź w leczeniu chorób afektywnych. Mając do czynienia z pacjentami, którzy są oporni na farmakoterapię, należy rozważyć dołączenie leczenia chronobiologicznego, ponieważ może to istotnie skrócić czas leczenia i skutecznie zakończyć epizod depresji.

⁴⁸ Wirz-Justice, Benedetti, Terman, dz. cyt.

⁴⁹ E. Dopierała, E. Ferensztajn-Rochowiak, M. Chłopocka-Woźniak, J. Rybakowski, *Całkowita deprywacja snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie w terapii depresji lekoopornej*, „Farmakoterapia, Psychiatria i Neurologia” 2015, t. 31, s. 207-219.

Wykaz literatury:

- Arendt J., *Melatonin and human rhythms*, "Chronobiology International" 2006, t. 23, s. 21-37.
- Barbini B., Benedetti F., Colombo C. I in., *Dark therapy for mania: a pilot study*, "Bipolar Disorder" 2005, t. 7, s. 98-101.
- Benedetti F., Barbini B., Campori E., Fulgosi M.C., Pontiggia A., Colombo C., *Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model?* "J. Psychiatr. Res." 2001, t. 35, s. 323-329.
- Benedetti F., Colombo C., Barbini B., Campori E., Smeraldi E., *Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation*, "J. Clin. Psychopharmacol." 1999, t. 19, s. 240-245.
- Benedetti F., Dallaspesza S., Fulgosi M.C., Barbini B., Colombo C., Smeraldi E., *Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression*, "Chronobiology International" 2007, t. 24, s. 921-937.
- Benedetti F., Zanardi R., Colombo C., Smeraldi E., *Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports*, "J. Psychiatr. Res." 1999, t. 33, s. 69-72.
- Castañeda T.R., de Prado B.M., Prieto D., Mora F., *Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light*, "J. Pineal. Res." 2004, t. 36, s. 177-185.
- Challet E., Minireview: *Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*, "Endocrinology" 2007, t. 148, s. 5648-5655.
- Chiarugi V., *Della pazzia in genere, e in ispecie. Trattato medico analitico con una centuria di osservazioni*. Firenze 1794, English translation (George Mora): *On Insanity and Its Classification (1793-1794)*, Canton (MA) 1987.
- Corsi-Cabrera M., Sánchez A.I., del-Río-Portilla Y., Villanueva Y., Pérez-Garci E., *Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences*, "Int. J. Psychophysiol." 2003, t. 50, s. 213-224.
- Dmitrzak-Węglarz M., Pawlak J., *Geny centralnego zegara biologicznego w zaburzeniach afektywnych jedno i dwubiegunowych*, "Psychiatria Via Medica" 2010, t. 7, s. 151-160.
- Dopierała E., Ferensztajn-Rochowiak E., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J., *Całkowita deprywacja snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie w terapii depresji lekoopornej*, "Farmakoterapia, Psychiatria i Neurologia" 2015, t. 31, s. 207-219.
- Dopierała E., Rybakowski J., *Deprywacja snu jako metoda chronoterapii w leczeniu depresji*, "Psychiatria Polska" 2015, t. 49, s. 423-433.
- Giedke H., Schwarzler F., *Therapeutic use of sleep deprivation in depression*, "Sleep Medicine Review" 2002, t. 6, s. 361-377.
- Giedke H., Wormstall H., Haffner H.T., *Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3: 00 and 5: 00*, "Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry" 1990, t. 14, s. 37-47.
- Gillin J.C., *The sleep therapies of depression*, "Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry" 1983, t. 7, s. 351-364.
- Gonzalez R., *The relationship between bipolar disorder and biological rhythms*, "J. Clin. Psychiatry" 2014, t. 75, s. 323-331.
- Gonzalez M. M., Aston-Jones G., *Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure*, "Sleep" 2006, t. 29, s. 1327-1336.
- Hastings M.H., Maywood E.S., Reddy A.B., *Two decades of circadian time*, "J. Neuroendocrinol." 2008, t. 20, s. 812-819.
- Haus E., *Chronobiology in the endocrine system*, "Adv. Drug Deliv. Rev." 2007, t. 59, s. 985-1014.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Portaluppi F., *Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension*, "Adv. Drug Del. Rev." 2007, t. 59, s. 904-922.
- Kametani H., Kawamura H., *Circadian rhythm of cortical acetylcholine release as measured by in vivo microdialysis in freely moving rats*, "Neurosci. Lett." 1991, t. 132, s. 263-266.
- Kelly G., *Body temperature variability (part 1): A review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging*, "Altern. Med. Rev." 2006, t. 11, s. 278-293.
- Kripke D. F., *Photoperiodic mechanisms for depression and its treatment*, [w:] *Biological Psychiatry* 1981, C. Struwe, B. Jansson (red.), Amsterdam 1981, s. 1249-1252.
- Loving R. T., Kripke D. F., Shuchter S. R., *Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy*, "Depress. Anxiety" 2002, t. 16, s. 1-3.

- Neumeister A., Goessler R., Lucht M., Kapitany T., Bamas C., Kasper S., *Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation*, "Biological Psychiatry" 1996, t. 39, s. 16-21.
- Pflug B., Tolle R., *Therapy of endogenous depression using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences*, "Nervenarzt." 1971, t. 42, s. 117-124.
- Pflug B., Tolle R., *Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation*, "International Pharmacopsychiatry" 1971, t. 6, s. 187-196.
- Reinoso-Suarez F., de Andres I., Rodrigo-Angulo M.L., Garzon M., *Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep*, "Sleep Medicine Review" 2001, t. 5, s. 63-77.
- Rybakowski J. K., Dmitrzak-Weglar M., Kliwicki S., Hauser J., *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*, "Bipolar Disord." 2014, t. 16, s. 151-158.
- Steinberg H., Hegerl U., *Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders*, "Sleep Medicine" 2014, t. 15, s. 1159-1164.
- Sydor L., *Wpływ pozbawienia snu na obraz kliniczny i niektóre parametry neurofizjologiczne psychogennych zespołów depresyjnych*, "Psychiatria Polska" 1985, t. 19, s. 285-290.
- Sydor L., Strzyżewski W., Kapelski Z., Rajewski A., *Pozbawienie snu w leczeniu endogennych zespołów depresyjnych*, "Psychiatria Polska" 1978, t. 12, s. 365-374.
- Telger K., Tolle R., Fischer H., *Repeating antidepressive sleep deprivation therapy (partial sleep deprivation)*, "Psychiatr Prax." 1990, t. 17, s. 121-125.
- Vogel G.W., Vogel F., Mc Abee R.S., Thurmond A.J., *Improvement of depression by REM sleep deprivation, new findings and a theory*, "Archives of General Psychiatry" 1980, t. 37, s. 247-253.
- Wehr T., *Effects of wakefulness and sleep on depression and mania*, [w:] *Sleep and Biological Rhythms: Basic Mechanisms and Applications to Psychiatry*, Mountplaisir J., Godbout R. (red.). Oxford 1990, s. 42-86.
- Wehr T. A., Sack D. A., Norman E., *Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania*, "American Journal of Psychiatry" 1987, t. 144, s. 201-204.
- Wehr T. A., Wirz-Justice A., Goodwin F. K., Duncan W., Gillin J. C., *Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant*, "Science" 1979, t. 206, s. 710-713.
- Wehr T. A., Turner E. H., Shimada J. M. I in., *Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep*, "Biological Psychiatry" 1998, t. 43, s. 822-828.
- Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M., *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*, Basel 2013.
- Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R.H., *Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?* "Biological Psychiatry" 1999, t. 46, s. 445-453.
- Wu J. C., Bunney W. E., *The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis*, "American Journal of Psychiatry" 1990, t. 147, s. 14-21.
- Wu J. C., Kelsoe J. R., Schachat C., Bunney B. G., DeModena A., Golshan S., Gillin J. C., Potkin S. G., Bunney W. E., *Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder*, "Biological Psychiatry" 2009, t. 66, s. 298-301.
- Yujnovsky I., Hirayama J., Doi M. i in., *Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK:BMAL1*, "Proc. Natl. Acad. Sci. USA" 2006, t. 103, s. 6386-6391.