

## Krioterapia ogólnoustrojowa – obiecująca forma potencjalizacji leczenia zaburzeń depresyjnych

### Whole-body cryotherapy – promising add-on treatment of depressive disorders

Joanna Rymaszewska<sup>1</sup>, Katarzyna Urbańska<sup>1</sup>, Dorota Szcześniak<sup>1</sup>, Tomasz Pawłowski<sup>1</sup>, Karolina Pieniawska-Śmiech<sup>1</sup>, Izabela Kokot<sup>2</sup>, Lilla Pawlik-Sobecka<sup>2</sup>, Sylwia Płaczkowska<sup>3</sup>, Agnieszka Zabłocka<sup>4</sup>, Bartłomiej Stańczykiewicz<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup> Diagnostyczne Laboratorium Naukowo-Dydaktyczne, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>4</sup> Laboratorium Białek Sygnałowych, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

<sup>5</sup> Zakład Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

#### Summary

**Aim.** New, effective biological interventions for treatment of depressive episodes and recurrent depression are still needed. Whole-body cryotherapy (WBC), which is a treatment using cryogenic temperature, is a novel therapeutic modality in neurology and rheumatology. The objective of this study was to determine the efficacy and safety of WBC as an add-on treatment for depressive episode.

**Method.** 30 adults diagnosed with depressive episode were recruited to an observational, prospective study. 21 participants (17 women, 81%), mean age 46.1 ( $\pm 16.7$ ), completed the whole study procedure. The Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory were used to assess the severity of depressive symptoms. Additionally, quality of life and anhedonia were assessed with the WHOQoL-BREF and the SHAPS. Participants undertook 10, 2-minute (from  $-110$  C to  $-135$  degrees C) WBC sessions within two weeks.

**Results.** Patients after WBC sessions showed significant improvement in the form of a reduction in total scores in scales assessing depressive symptoms: the HDRS ( $p < 0.00001$ ) between T1 (16.94 $\pm$ 4.3) and T4 (4.50 $\pm$ 4.2) and the BDI-II (T1: 13.48 $\pm$ 4.6; T4: 6.14 $\pm$ 6.7,  $p < 0.03$ ), lower anhedonia level on SHAPS ( $p = 0.011$ ) and higher quality of life in the following domains: physical health ( $p = 0.024$ ), psychological health ( $p = 0.016$ ) and environmental

domain ( $p = 0.003$ ). Pre/post comparison of self-report well-being measured by the VAS scale showed a significant increase ( $p < 0.00001$ ). It was shown that WBC have no effect on the level of cytokines, NO, hsCRP, ESR and TAS in blood ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** WBC proved to be an effective, safe, and tolerable add-on intervention in patients with depressive episode. Further randomized controlled trials should be conducted.

**Słowa klucze:** krioterapia ogólnoustrojowa, depresja

**Key words:** whole-body cryotherapy, depression

## Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) ponad 300 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych depresją i była to trzecia pod względem częstości przyczyna niepełnosprawności w 2015 roku. Ponadto zaobserwowano, że częstość rozpoznawania depresji wzrosła aż o 18,4% w latach 2005–2015 [1, 2]. Śmiertelność wśród osób z zaburzeniami depresyjnymi jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Depresja wpływa na mniejszą oczekiwaną długość życia, zwłaszcza jeśli współlistnieje z nadużywaniem substancji odurzających lub chorobami somatycznymi [3]. Dostępne obecnie farmakologiczne oraz psychologiczne metody terapeutyczne są jedynie umiarkowanie skuteczne w wypadku 70% chorych [4].

Opublikowane w ostatnim czasie przeglądy i metaanalizy sugerują, że leczenie przeciwzapalne może odgrywać znaczącą rolę w leczeniu objawów depresji [5–8]. Dodatkowo w metaanalizie przeprowadzonej przez Więdołochę i wsp. [9] wykazano, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym po leczeniu przeciwdepresyjnym poziomy IL-4, IL-6 i IL-10 uległy zmniejszeniu. Depresja jest również związana ze zwiększonym poziomem CRP [10], zmniejszonym poziomem NO [11, 12], a także zwiększonymi poziomami aktywności enzymów antyoksydacyjnych [13]. Stąd prowadzenie dalszych badań z użyciem środków wspomagających leczenie depresji o aktywności przeciwzapalnej wydaje się uzasadnione.

Krioterapia (kriostymulacja) ogólnoustrojowa polega na powtarzalnej, krótkotrwałej, 1–4-minutowej ekspozycji organizmu na ekstremalnie niskie temperatury (pomiędzy –110 a –160 stopni Celsjusza) w specjalnej kriokomorze. Liczne światowe doniesienia wskazują na pozytywne efekty zastosowania tej metody u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, fibromialgią, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stwardnieniem rozsianym, przewlekłym bólem pleców oraz depresją i zaburzeniami lękowymi [14]. W związku z tym rozważa się potencjalny wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na mechanizmy zapalne. Dotychczasowe piśmiennictwo sugeruje, że krioterapia pobudza działanie układu immunologicznego, w tym zwiększa poziom cytokin antyzapalnych IL-6 i IL-10, a jednocześnie obniża poziom IL-1 $\alpha$  [15]. Ponadto wykazano, że poziom całkowitego statusu antyoksydacyjnego (*Total Antioxidant Status* – TAS) był zmniejszony po zastosowaniu krioterapii ogólnoustrojowej. Sutkowy i wsp. [16] zaobserwowali także zmniejszony poziom markerów stresu oksydacyjnego po ekspozycji na krioterapię połączonej z ćwiczeniami fizycznymi.

Dotychczas opublikowano niewiele prac określających związek między krioterapią ogólnoustrojową a zdrowiem psychicznym, w tym m.in. dotyczących poprawy jakości

i czasu trwania snu po krioterapii [17, 18] oraz wpływu krioterapii ogólnoustrojowej na zaburzenia nastroju [19, 20]. Dodatkowo mechanizmy jej działania wciąż pozostają nieznane.

Celem badania było określenie, czy powtarzalna, krótkotrwała ekspozycja na ekstremalnie niskie temperatury może pozytywnie wpływać na nastrój, jakość życia, a także parametry biochemiczne u pacjentów z rozpoznanym epizodem depresyjnym.

## Metody

Protokół badawczy dla tego pilotażowego, eksperymentalnego badania został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną (nr KB-406/2014 oraz KB-252/2015). Projekt został zrealizowany w ramach grantu dla młodych naukowców oraz sfinansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (numer rejestracyjny Pbnm 167) we współpracy z firmą Creator Sp. z o.o.

## Uczestnicy

Do badania rekrutowano osoby pełnoletnie z rozpoznaniem epizodu depresyjnego (F32, F33 według kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10).

Kryteria wykluczenia stanowiły: psychoza, nadużywanie alkoholu lub leków, ośpienie, niezdolność do rozumienia pytań i informacji pisanych, standardowe przeciwwskazania do krioterapii ogólnoustrojowej (klaustrofobia, krioglobulinemia, choroba Raynauada, niedoczynność tarczycy, ostre schorzenia dróg oddechowych, choroba nowotworowa, poważne choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym choroba wieńcowa, niewydolność krążenia, choroby żył głębokich, zmiany skórne o charakterze ropno-zgorzelinowym, neuropatie układu współczulnego, miejscowe zaburzenia ukrwienia, kacheksja, nietolerancja zimna) oraz ekspozycja na krioterapię w przeszłości.

Wszyscy uczestnicy badania otrzymali ustną oraz pisemną informację na temat projektu, zapewnienie o anonimowości uczestników oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Badanie psychiatryczne było przeprowadzane przez doświadczonego specjalistę psychiatrę. Uczestnicy otrzymywali stabilny schemat leczenia farmakologicznego (SSRI lub SNRI w dawkach terapeutycznych) w ramach psychiatrycznej opieki ambulatoryjnej bez zmian w trakcie trwania badania.

Do badania zostało zrekrutowanych 30 uczestników – 21 z nich ukończyło całe badanie. Siedmiu chorych zrezygnowało z badania jeszcze przed rozpoczęciem krioterapii (z powodu braku czasu, nierozpoznanej wcześniej klaustrofobii). Jeden pacjent był nieobecny na więcej niż 3 sesjach krioterapii, inny musiał przerwać zabiegi z powodu nadciśnienia tętniczego.

Stąd prospektywnie oceniono objawy depresyjne i jakość życia u 21 pacjentów (17 kobiet, 81%, średnia wieku  $46,1 \pm 16,7$  lat) z epizodem depresyjnym w leczeniu ambulatoryjnym (F32, F33; ICD-10). Nie stwierdzono epizodów nowo powstałych działań niepożądanych związanych z leczeniem, co było starannie monitorowane. Nie

odnotowano somatycznych lub psychicznych działań niepożądanych, z wyjątkiem zaczerwienienia skóry, które wystąpiło u jednego pacjenta (kontynuował krioterapię po konsultacji lekarskiej).

### Procedura

Kriokomora (CR 2002, typ Wrocław, zapewniona przez Creator Sp. z o.o.) chłodzona przez ciekły azot składa się z dwóch pomieszczeń: przedsionka/przedpokoju z temperaturą – 60 stopni Celsjusza oraz właściwej komory z temperaturą – 110 stopni podczas początkowych sesji do – 130 stopni w kolejnych dniach. W urządzeniu tego typu nie ma bezpośredniego kontaktu z płynnym azotem.

Sesja krioterapii ogólnoustrojowej trwała 2 minuty w komorze głównej z dodatkowymi 30 sekundami adaptacji w przedsionku przed sesją i 30 sekundami po właściwej sesji. Każda procedura była kontrolowana przez przeszkolony personel.

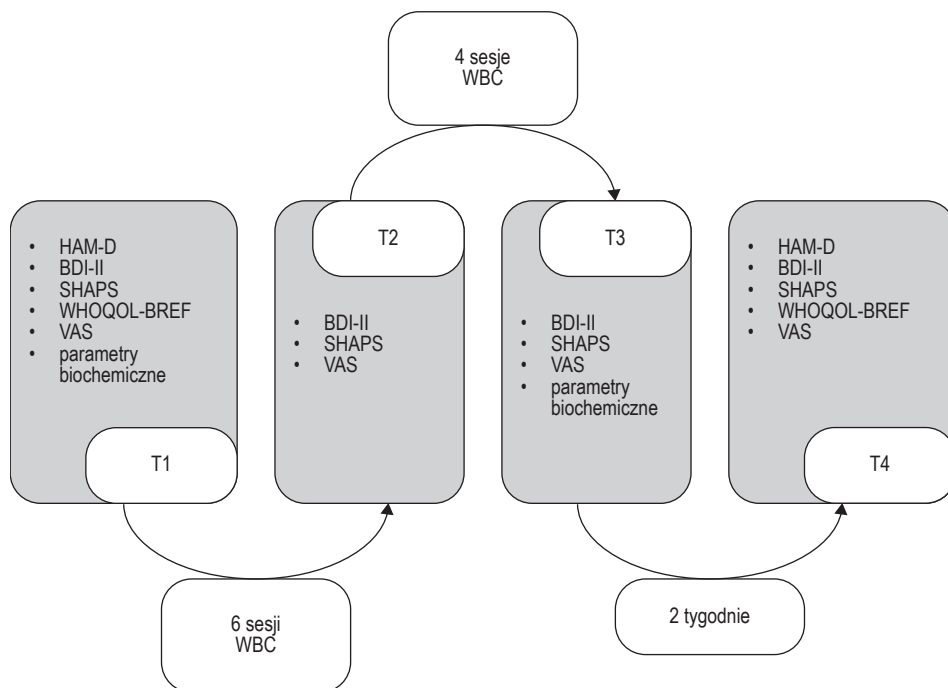
W tym samym czasie z kriokomory korzystało 5–6 osób. Obowiązkowy strój uczestników składał się z krótkich spodenek i koszulki, rękawiczek, opaski lub czapki, maski na usta i nos, wysokich skarpet oraz drewnianych butów. Dodatkowo wymagano, aby ubranie było wełniane lub bawełniane, tak aby zmniejszyć ryzyko obrażeń spowodowanych zimnem. Przed każdą sesją uczestnikom mierzono ciśnienie tętnicze krwi.

Uczestnicy zostali poddani 10 zabiegom krioterapii ogólnoustrojowej. Sesje odbywały się codziennie od poniedziałku do piątku przez dwa tygodnie. Podczas badania wykonano 4 pomiary – przed pierwszą sesją krioterapii (T1), po szóstej sesji (T2), po ostatniej sesji krioterapii (T3) oraz 2 tygodnie po zakończeniu cyklu (T4). Konsultacje psychiatryczne były przeprowadzane w punktach T1 i T4. Badania krwi były wykonywane w punktach T1 i T3. Szczegółowa struktura tych procedur została przedstawiona na rycinie 1.

### Narzędzia badawcze

Skala Depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) jest w psychiatrii szeroko stosowanym narzędziem do oceny objawów depresyjnych. Dostępne są dwie wersje skali – składająca się z 17 lub 21 pozycji. W związku z tym, że ostatnie 4 pozycje dłuższej wersji nie oceniają objawów depresyjnych, w badaniu zdecydowano się na użycie krótszej wersji skali. Wszystkie objawy ocenia się według punktacji od 0 do 4. Całkowita liczba punktów poniżej 7 sugeruje brak zaburzeń, 7–12 punktów oznacza łagodne zaburzenia depresyjne, a 13–17 punktów wskazuje na zaburzenia umiarkowane, 18–29 – ciężkie, 30–52 zaś – bardzo ciężkie [21].

Inwentarz Depresji Becka (*Beck Depression Inventory* – BDI-II) [22] jest używany w psychiatrii do diagnostyki objawów depresyjnych. Jest dobrym narzędziem zarówno do oceny występowania objawów depresyjnych, jak i ich nasilenia. Składa się z 21 pozycji ocenianych od 0 (brak objawów) do 3 punktów (największa intensywność opisywanego objawu). Całkowita punktacja pomiędzy 0 a 11 wskazuje na brak objawów depresyjnych, 12–26 punktów – na łagodny epizod depresyjny, 27–49 – umiarkowany epizod depresyjny, 50–63 zaś – na poważny epizod depresyjny [23].



Rycina 1. Projekt badania

Skrócona wersja ankiety oceniającej jakość życia (*World Health Organization Quality of Life – WHOQOL-BREF*) [24] została przygotowana na podstawie WHOQOL-100 uważane za uniwersalne narzędzie do oceny jakości życia. Jest ono powszechnie wykorzystywane do badania zarówno osób zdrowych, jak i chorych, tak do celów klinicznych, jak i badawczych. Składa się z 26 pytań. Dwa z nich dotyczą indywidualnej oceny ogólnej jakości życia i zdrowia. Kolejne 24 pytania zostały podzielone na 4 domeny: somatyczną, psychologiczną, socjalną oraz środowiskową. Wszystkie pytania są punktowane od 1 do 5. Wyższa całkowita liczba punktów wskazuje na lepszą jakość życia. WHOQOL-BREF zostało zaadaptowane do polskiej wersji przez Wołowicką i Jaracz [25].

Skala Przyjemności Snaitha i Hamiltona (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale – SHAPS*) do oceny anhedonii, jednego z kluczowych objawów depresji [26], jest krótkim, samodzielnie wypełnianym kwestionariuszem składającym się z 14 twierdzeń. Jest on podzielony na 4 domeny: zainteresowania, interakcje społeczne, doświadczenia cielesne oraz jedzenie/picie. Wszystkie odpowiedzi są oceniane od 0 do 1 punktu. Wynik 3 i więcej wskazuje na obniżony poziom odczuwania przyjemności (anhedonię), co może pomóc w różnicowaniu osób z zaburzeniami depresyjnymi od zdrowej populacji.

Do samooceny samopoczucia, na które składają się: nastrój, poziom motywacji oraz jakość snu, wykorzystano analogową skalę wizualną (*Visual Analog Scale – VAS*). Brano pod uwagę średnią wartość ze wszystkich 3 części. Uczestnicy badania zostali

poproszeni o przecięcie poziomej linii pomiędzy dwoma ekstremalnymi wartościami (0 – najgorszy nastrój, 10 – najlepszy nastrój).

### Pomiary biochemiczne

Próbki pełnej krwi (15 ml) zostały pobrane od uczestników w punktach T1 i T3 w celu określenia poziomu cytokin, tlenu azotu ( $n = 20$ ) w osoczu, hsCRP, TAS ( $n = 21$ ) w surowicy oraz OB. Poziom cytokin (IL-6 i IL-10) oraz tlenu azotu (NO) oceniany był za pomocą odpowiednio metody ELISA oraz w reakcji Griessa. OB (odczyn Biernackiego) było mierzone z użyciem S-Sedivette® Enclosed ESR System (Sarstedt, Niemcy), TAS – TASRandox kit (Wielka Brytania), a hsCRP – CRP High Sensitivity kit (DiaSys, Niemcy) zostały zmierzone autoanalizatorem Konelab 20i (ThermoScientific, USA).

### Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą oprogramowania R Windows wersja 3.3.1. [27] oraz Statistica 13.PL (StatSoft, Polska). Do oceny normalności rozkładu wykorzystano test Shapiro–Wilka oraz analizę graficzną. Dla zmiennych ilościowych, ocenianych w różnych punktach czasowych, zastosowano test Wilcoxona dla danych sparowanych (dla dwóch punktów czasowych) lub test Friedmana z analizą *post-hoc* z użyciem metody Conovera (dla wielu punktów czasowych). Dla zmiennych jakościowych, ocenianych w różnych punktach czasowych, zastosowano analizę testem  $Q$ -Cochrana z użyciem metody wielokrotnych powtórzeń testu Wilcoxona dla par obserwacji. Różnice uznano za istotne statystycznie, gdy  $p < 0,05$ .

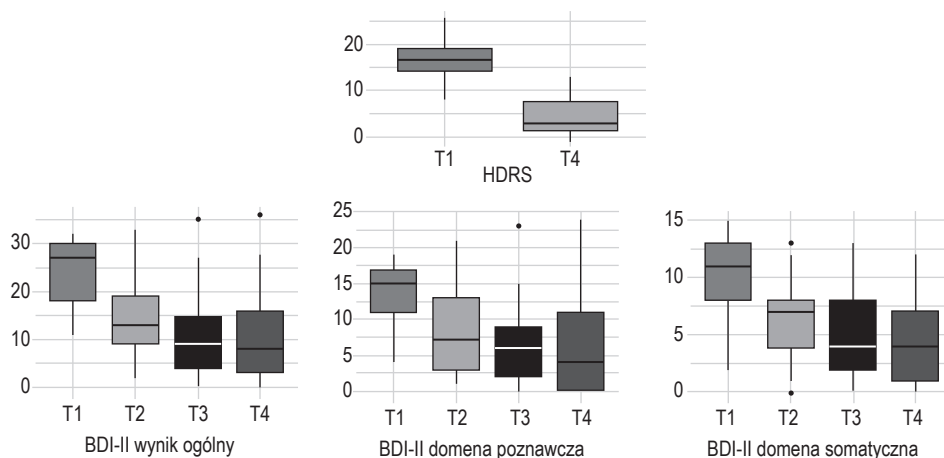
## Wyniki

### Charakterystyka grupy badanej

Spośród zrekrutowanych 30 osób projekt badawczy ukończyło 21 uczestników. Ponad 80% grupy badanej stanowiły kobiety ( $n = 17$ ). Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 46,1 lat ( $\pm 16,7$  lat). Większość badanych miała wykształcenie wyższe ( $n = 11$ ; 52,4%) oraz mieszkała w małym lub dużym mieście ( $n = 20$ ; 95,2%). Średni czas od postawienia rozpoznania zaburzeń depresyjnych wynosił 5,3 lat ( $\pm 7,5$  lat). Nasilenie objawów depresyjnych w chwili przystąpienia do badania wynosiło w skali HDRS średnio 16,94 ( $\pm 4,29$ ), a w inwentarzu BDI-II średnio 23,57 ( $\pm 7,31$ ).

### Objawy depresyjne

Porównanie objawów depresyjnych ocenianych za pomocą skali Hamiltona w czasie wykazało statystycznie istotną różnicę w całkowitej punktacji pomiędzy pomiarami T1 (16,94 $\pm$ 4,3) i T4 (4,50 $\pm$ 4,2) (*Wilcoxon test*,  $p < 0,00001$ ) (ryc. 2).



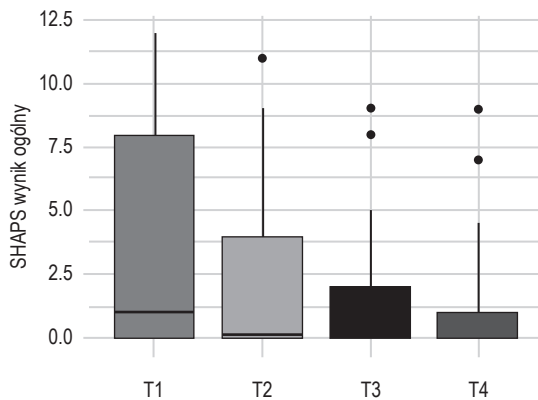
Rycina 2. Poziom objawów depresyjnych w grupie badanej mierzonych za pomocą skali Hamiltona oraz Inwentarza Depresji Becka w 4 punktach pomiaru

Biorąc pod uwagę średnią punktacji w Inwentarzu Depresji Becka w kolejnych pomiarach, zaobserwowano istotny sukcesywny spadek całkowitej liczby punktów podczas każdej kolejnej oceny (T1:  $25,57 \pm 7,3$ ; T2:  $14,67 \pm 8,6$ ; T3:  $10,90 \pm 9,1$ ; *Friedman test z metodą Conover post-hoc*,  $p < 0,00001$ ) oraz utrzymanie obniżonego poziomu punktacji po 2 tygodniach od ostatniego zabiegu krioterapii (T4:  $10,52 \pm 10,2$ ). Podobną obserwację odnotowano dla podskali poznawczej Inwentarza Depresji Becka (T1:  $13,48 \pm 4,6$ ; T2:  $8,19 \pm 5,7$ ; T3:  $6,71 \pm 5,8$ , *Friedman test z metodą Conover post-hoc*,  $p < 0,0000$ ), łącznie z tym, że dalszy sukcesywny spadek liczby punktów w tej podskali był widoczny po 2 tygodniach po ostatniej sesji (T4:  $6,14 \pm 6,7$ ;  $p < 0,03$ ). Przy użyciu testu Friedmana z metodą *Conover post-hoc* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dla podskali somatycznej BDI-II między T1 ( $10,1 \pm 4,0$ ) i T2 ( $6,48 \pm 3,4$ ;  $p < 0,04$ ), T3 ( $5,05 \pm 4,1$ ;  $p < 0,0006$ ), T4 ( $4,38 \pm 4,1$ ;  $p < 0,00001$ ).

### Anhedonia

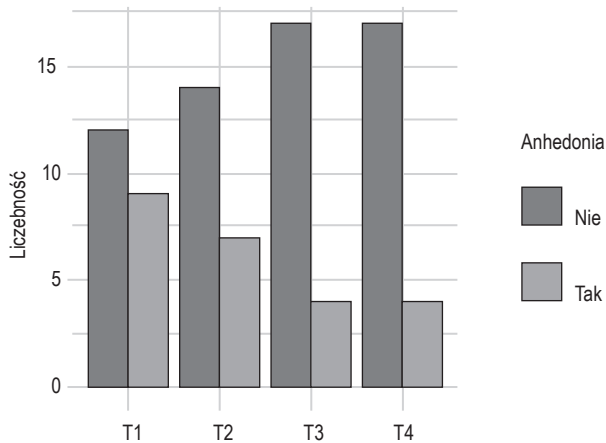
Anhedonia jest jednym z kluczowych kryteriów w diagnostyce depresji. Analiza statystyczna wykazała, że po krioterapii ogólnoustrojowej uczestnicy uzyskiwali znacząco niższe wyniki w skali SHAPS, co wiązało się z ich lepszą zdolnością do odczuwania przyjemności (test Friedmana,  $p = 0,011$ , ryc. 3). Analiza *post-hoc* z metodą Conovera wykazała istotną różnicę między 3 punktami pomiaru (T1:  $3,33 \pm 4,2$ ; T2:  $2,43 \pm 3,7$ ; T3:  $1,43 \pm 2,7$ ) oraz utrzymanie tej zmiany po 2 tygodniach od ostatniej krioterapii (T4:  $1,19 \pm 2,5$ ;  $p = 0,2$ ).

Uzyskane wyniki pokazały, że po krioterapii w kolejnych pomiarach istotnie mniej pacjentów wykazywało objawy anhedonii (test  $Q$  Cochrańa,  $p = 0,029$ , ryc. 4). Objawy anhedonii stwierdzono u 43% ( $n = 9$ ) badanej grupy w punkcie T1, a po zastosowaniu kriostymulacji w punktach T3 i T4 u jedynie 19% ( $n = 4$ ) badanej grupy.



	T1	T2	T3
T2	0.0329		
T3	0.0000	0.0027	
T4	0.0000	0.0001	0.2220

Rycina 3. Poziom anhedonii w badanej grupie mierzony w skali SHAPS w 4 punktach pomiaru



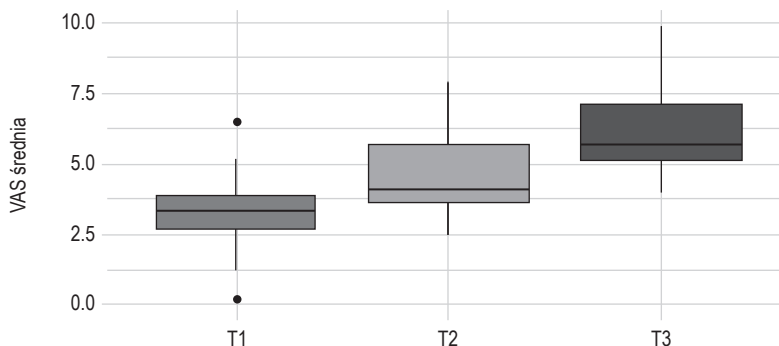
Rycina 4. Liczebność uczestników badania doświadczających objawów anhedonii zidentyfikowanych za pomocą skali SHAPS w 4 punktach pomiaru

### Ogólne dobre samopoczucie i jakość życia

Porównanie ocenianego samodzielnie samopoczucia w czasie (składowe: nastrój, poziom motywacji oraz jakość snu) wykazało znaczący statystycznie wzrost w średniej całkowitej liczbie punktów w skali VAS (T1: 3,24±1,6; T2: 4,64±1,7; T3: 6,09±1,7; test Friedmana,  $p < 0,00001$ , ryc. 5) po krioterapii.

Porównanie jakości życia w badanej grupie w czasie przedstawione zostało w tabeli 1. Znaczące różnice zaobserwowano między punktami T1 i T4 w domenach zdrowia fizycznego ( $p = 0,024$ ), psychologicznego ( $p = 0,016$ ) oraz środowiskowego ( $p = 0,003$ ).





Rycina 5. Poziom subiektywnie ocenianego dobrego samopoczucia w badanej grupie mierzony za pomocą skali VAS w 3 punktach pomiaru

Tabela 1. Jakość życia badanej grupy przed krioterapią i po krioterapii ogólnoustrojowej

WHOQoL-BREF	T1	T4	wartość p test Wilcoxon
	Średnia $\pm$ SD		
Zdrowie fizyczne	40,75 $\pm$ 14,5	51,20 $\pm$ 13,2	0,024
Zdrowie psychologiczne	48,30 $\pm$ 10,3	57,60 $\pm$ 15,1	0,016
Relacje społeczne	47,50 $\pm$ 19,1	58,45 $\pm$ 27,2	0,060
Środowiskowe	55,70 $\pm$ 15,8	67,90 $\pm$ 20,1	0,003

**Stosowane skróty:** WHOQoL-BREF – Skrócona wersja ankiety oceniającej jakość życia; T1 – przed ogólnoustrojową kriostymulacją; T4 – dwa tygodnie po ostatniej kriostymulacji

### Ocena biologicznych markerów zapalenia i statusu antyoksydacyjnego

Wartości parametrów biochemicznych ocenianych we krwi przed ekspozycją (T1) i po ekspozycji na krioterapię ogólnoustrojową (T3) przedstawione zostały w tabeli 2. Analiza testem Friedmana wykazała, że krioterapia nie wpłynęła na zmianę poziomu IL-6, IL-10, NO, OB oraz hsCRP ( $p > 0,05$ ). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w zmianie całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS,  $p > 0,05$ ).

Tabela 2. Parametry biochemiczne: OB, hsCRP, TAS, IL-6, IL-10, NO we krwi przed krioterapią i po krioterapii ogólnoustrojowej

Parametr	T_1	T_3	p
	mediana (Q1–Q3) średnia $\pm$ SD	mediana (Q1–Q3) średnia $\pm$ SD	
OB [mm/h]	10,0 (5,0–14,0) 11,5 $\pm$ 6,3	11,0 (7,0–16,0) 11,9 $\pm$ 6,3	0,371

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

hsCRP [mg/L]	1,04 (0,61–2,83) 2,04 ± 2,23	0,96 (0,56–1,90) 2,20 ± 3,12	0,275
TAS [mmol/L]	1,48 (1,44–1,55) 1,50 ± 0,10	1,52 (1,44–1,55) 1,50 ± 0,08	0,818
IL-6 [pg/ml]	0,00 (0,00–9,24) 28,17 ± 96,52	0,00 (0,00–10,30) 31,25 ± 114,60	0,944
IL-10 [pg/ml]	5,60 (4,11–7,26) 6,63 ± 5,38	5,64 (4,80–7,49) 7,04 ± 4,71	0,936
NO [nM]	492,06 (269,47–1025,47) 682,71 ± 600,64	700,61 (355,70–1165,85) 771,40 ± 545,33	0,809

## Dyskusja

Biorąc pod uwagę rosnące zainteresowanie zastosowaniem krioterapii ogólnoustrojowej w medycynie, w szczególności w neurorehabilitacji, neurologii i reumatologii, celem badania była wstępna ocena wpływu ogólnoustrojowej krioterapii na przebieg leczenia epizodu depresyjnego oraz jej potencjalne działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne.

Uzyskane wyniki wykazały, że poziom objawów depresyjnych znacząco się obniżył po krioterapii ogólnoustrojowej zarówno w ocenie pacjentów z użyciem skali VAS, jak i w obiektywnym badaniu psychiatrycznym. Co więcej, 10 sesji krioterapii spowodowało nie tylko redukcję objawów depresyjnych, ale też jednoczesną poprawę generalnego samopoczucia, jakości życia oraz zdolności do odczuwania przyjemności (redukcję anhedonii). Te dowody potwierdzają wcześniej opisywany pozytywny wpływ krioterapii ogólnoustrojowej na zaburzenia depresyjne [19, 20], zmęczenie i status funkcjonalny [28], a także stan psychiczny oraz jakość życia [29] osób poddanych kriostymulacji.

W celu zrozumienia złożonych patomechanizmów depresji w ostatnim czasie w ramach dokonanych przeglądów badań [5, 30] odnośnie związku zaburzeń nastroju z nieprawidłowościami w obrębie układu immunologicznego stwierdzono, że u niektórych pacjentów z depresją istnieje korelacja pomiędzy objawami depresyjnymi a podwyższonymi poziomami prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, I-1 $\beta$ , IL-6, zmianami w stężeniach czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alfa* – TNF- $\alpha$ ) i interferonu gamma (*interferon gamma* – IFN- $\gamma$ ) oraz nadmierną aktywnością osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Cytokiny prozapalne stanowią istotny czynnik wpływający na funkcjonowanie systemu serotonergicznego i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Ponadto Kitagami i wsp. [31] wykazali, że cytokiny mogą oddziaływać na dopaminę. Domięśniowa iniekcja IFN- $\alpha$  szczurom indukuje syntezę tlenu azotu, co osłabia poziom biosyntezy tetrahydrobiopteryny oraz produkcję dopaminy. Wyniki uzyskane przez Pasco i wsp. [32] również ujawniły istotną rolę procesów zapalnych w przebiegu

depresji i wskazują na podwyższony poziom hsCRP w surowicy jako czynnik ryzyka zaburzeń depresyjnych. Liczne dowody sugerują, że kriostymulacja może wywierać wpływ na poziom cytokin pro – i antyzapalnych [15, 33, 34]. Część badaczy stwierdziła wzrost IL-6 i IL-10 z powrotem do stanu wyjściowego po 2 tygodniach [33] lub brak efektu na IL-6, ale wzrost IL-10 [34, 35]. W badaniu Dulian i wsp. [36] wystąpił spadek hsCRP, natomiast w wynikach uzyskanych przez Banfiego i wsp. [37] poziomy hsCRP były niezmiennie.

Zaburzenia nastroju wiążą się także ze stresem oksydacyjnym i nitrozacyjnym [36]. Powstawanie reaktywnych form azotu (*Reactive Nitrogen Species* – RNS) powoduje zakłócenie równowagi mechanizmów antyoksydacyjnych, uszkodzenie przez RNS struktur kwasów tłuszczowych, białek, DNA, a następnie całej komórki [38]. W badaniu przeprowadzonym przez Stanek i wsp. [39] zaobserwowano istotny spadek koncentracji większości parametrów stresu oksydacyjnego i towarzyszący temu wzrost potencjału antyoksydacyjnego (m.in. TAS). Inne doniesienia potwierdzają, że kriostymulacja może zmniejszać stres oksydacyjny [15, 40]. Miller i wsp. [40] odnotowali, że poziom całkowitego statusu antyoksydacyjnego osocza był zmniejszony u pacjentów depresyjnych ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do pacjentów bez depresji.

W niniejszym badaniu nie potwierdzono wstępnej hipotezy, że ekspozycja na ekstremalnie niskie temperatury może mieć wpływ na zmiany poziomów cytokin, NO, hsCRP. Interleukina 6 jest głównym czynnikiem stymulującym produkcję białek ostrej fazy, głównie białka C-reaktywnego w wątrobie. Zaobserwowany w naszym badaniu brak zmiany stężenia IL-6 prawdopodobnie warunkuje brak zmiany stężenia CRP, a stabilny poziom IL-10, czynnika przeciwzapalnego, również potwierdza brak istotnej zmiany nasilenia reakcji zapalnej w organizmie w przebiegu ogólnoustrojowej krioterapii. Nasze obserwacje wskazują, że nasilenie stanu zapalnego u pacjentów z depresją włączonych do badania nie zmienia się w trakcie krioterapii. Jednocześnie taki sam trend został ujawniony dla markera potencjału antyoksydacyjnego. Sugeruje to potrzebę porównania wyników z grupą kontrolną, którego brakuje w opisywanym badaniu, ale jest zaplanowane w następnym etapie realizowanego projektu.

Zaprezentowane badanie ma pewne istotne ograniczenia. Przede wszystkim było to doświadczenie przeprowadzone w realnych warunkach jako pilotażowe badanie obserwacyjne na małej grupie pacjentów. Jesteśmy w pełni świadomi, że w badaniu, by można było ocenić, czy interwencja jest efektywna, należy porównać zmienne z grupą kontrolną. Trzeba wszakże podkreślić, że było to badanie typu augmentacyjnego. Pacjenci byli leczeni przeciwdepresyjnie co najmniej 4 tygodnie przed krioterapią, która była oceniana jako metoda potencjalizująca czy uzupełniająca wdrożone leczenie farmakologiczne. W chwili rozpoczęcia krioterapii pacjenci byli w stabilnej fazie leczenia psychofarmakologicznego, bez modyfikacji dawkowania podczas trwania projektu. Osoby z ciężką oraz lekooporną depresją nie były włączane do badania. Ze względu na brak grupy kontrolnej trudno jednak ocenić, na ile to właśnie dłuższe leczenie farmakologiczne, a nie samo zastosowanie krioterapii ogólnoustrojowej, wpłynęło na poprawę stanu pacjentów.

Biorąc pod uwagę brak grupy kontrolnej w badaniu, należy też wspomnieć o dodatkowych czynnikach, które mogły mieć wpływ na obserwowaną u pacjentów poprawę,

w tym efekt placebo związany z zaproszeniem pacjentów do udziału w eksperymentalnej terapii obejmującej codzienną nadprogramową aktywność przez dwa tygodnie. Pacjenci otrzymywali również dodatkowe zainteresowanie lekarza, który poświęcał im więcej czasu. Same zabiegi także dawały okazję do nawiązywania szerszych kontaktów społecznych pomiędzy badanymi.

Co więcej, grupa badana wydawała się raczej jednorodna, ale większość stanowiły kobiety. Ten czynnik może potencjalnie mieć znaczenie dla poziomu cytokin, biorąc pod uwagę populację ogólną oraz różne typy depresji. Trzeba ponadto zauważyć, że nasze wyniki dotyczyły tylko pomiarów z krwi, co jest kolejnym ograniczeniem względem próbek z płynu mózgowo-rdzeniowego oraz istnienia bariery krew-mózg. Cytokiny są zdolne do przekraczania bariery krew-mózg, ale nie oznacza to, że funkcjonalnie mogą być tam aktywne [41]. Istotnym elementem, który może tłumaczyć niespójność poprawy klinicznej z wynikami w zakresie cytokin, pozostaje kwestia wpływu leków stosowanych u pacjentów na regulację procesów zapalnych w organizmie [42]. W związku z tym wyniki uzyskane z badania poziomu konkretnych parametrów krwi wymagają ostrożności w ich interpretacji, zwłaszcza w sytuacji braku odniesienia do grupy kontrolnej.

Podsumowując, po uzyskaniu pozytywnych pilotażowych wyników badania widocznych w sferze poznawczo-behawioralnej osób badanych, możemy stwierdzić, że istnieje konieczność przeprowadzenia pełnych badań nad krioterapią ogólnoustrojową w zaburzeniach nastroju z kontrolą zmiennych niezależnych na większej grupie badanych.

## Wnioski

Niniejsze badanie pilotażowe wykazało istotną redukcję nasilenia objawów psychopatologicznych oraz poprawę jakości życia u osób z epizodem depresyjnym poddanych cyklicznej krótkotrwałej ekspozycji na skrajnie niskie temperatury. Przeprowadzone badania ujawniają, że krioterapia ogólnoustrojowa może stać się potencjalną bezpieczną, efektywną i dobrze tolerowaną augmentacją prowadzonej psychofarmakoterapii pacjentów z epizodem depresyjnym.

Krioterapia ogólnoustrojowa może być rozważana jako potencjalizacja leczenia zaburzeń depresyjnych u osób bez istniejących przeciwwskazań do ekspozycji na temperatury kriogeniczne. Potrzebne są dalsze badania w celu potwierdzenia efektywności krioterapii ogólnoustrojowej w badaniu randomizowanym z grupą kontrolną, a także określenia potencjalnych mechanizmów działania ekstremalnie niskich temperatur.

***Podziękowania:** Autorzy pragną podziękować pracownikom Creator Sp. z o.o., w szczególności panu Adamowi Józefowiczowi (prezes zespołu), pani Jolancie Malinowskiej (pełnomocnik zespołu – dyrektor promocji i marketingu) oraz pani Danieli Zielińskiej za efektywną współpracę oraz organizację przebiegu sesji kriogenicznych.*

## Piśmiennictwo

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders*. World Health Organization; 2017, [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/) (dostęp: 17.03.2018).
2. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A i wsp. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1545–1602.
3. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. *Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression*. *J. Affect. Disord*. 2016; 193: 203–207.
4. Al-Harbi KS. *Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions*. *Patient Prefer. Adherence*. 2012; 6: 369–388.
5. Pfau ML, Ménard C, Russo SJ. *Inflammatory mediators in mood disorders: Therapeutic opportunities*. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2018; 58: 411–428.
6. Husain MI, Strawbridge R, Stokes PR, Young AH. *Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis*. *J. Psychopharmacol*. 2017; 31(9): 1137–1148.
7. Shariq AS, Brietzke E, Rosenblat JD, Barendra V, Pan Z, McIntyre RS. *Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: A comprehensive review*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018; 83: 86–91.
8. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. *A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011; 35(3): 676–692.
9. Wiedłocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W i wsp. *Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018; 80(Pt C): 217–226.
10. Cepeda MS, Stang P, Makadia R. *Depression is associated with high levels of C-reactive protein and low levels of fractional exhaled nitric oxide*. *J. Clin. Psychiatry*. 2016; 77(12): 1666–1671.
11. Lu YR, Fu XY, Shi LG, Jiang Y, Wu JL, Weng XJ i wsp. *Decreased plasma neuroactive amino acids and increased nitric oxide levels in melancholic major depressive disorder*. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 123.
12. Talarowska M, Galecki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G i wsp. *Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder*. *Neurosci. Lett*. 2012; 510(2): 127–131.
13. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. *Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment*. *Pharmacol. Rep*. 2009; 61(3): 436–447.
14. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, Dugué B. *Whole – and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications*. *J. Therm. Biol*. 2016; 61: 67–81.
15. Lubkowska A, Szygula Z, Klimek AJ, Torii M. *Do sessions of cryostimulation have influence on white blood cell count, level of IL6 and total oxidative and antioxidative status in healthy men?* *Eur. J. Appl. Physiol*. 2010; 109(1): 67–72.
16. Sutkowy P, Augustyńska B, Woźniak A, Rakowski A. *Physical exercise combined with whole-body cryotherapy in evaluating the level of lipid peroxidation products and other oxidant stress indicators in kayakers*. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2014; 2014: 402631.

17. Bouzigon R, Ravier G, Dugué B, Grappe F. *The use of whole-body cryostimulation to improve the quality of sleep in athletes during high level standard competitions*. Br. J. Sports Med. 2014; 48(7): 572.
18. Schaal K, Le Meur Y, Louis J, Filliard JR, Hellard P, Casazza G i wsp. *Whole-body cryostimulation limits overreaching in elite synchronized swimmers*. Med. Sci. Sports Exerc. 2015; 47(7): 1416–1425.
19. Rymaszewska J, Tulczynski A, Zagrobelny Z, Kiejna A, Hadrys T. *Influence of whole body cryotherapy on depressive symptoms – Preliminary report*. Acta Neuropsychiatr. 2003; 15(3): 122–128.
20. Rymaszewska J, Ramsey D. *Whole body cryotherapy as a novel adjuvant therapy for depression and anxiety*. Arch. Psychiatry Psychother. 2008; 2: 49–57.
21. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1960; 23: 56–62.
22. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II. Beck Depression Inventory. Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
23. Zawadzki B, Popiel A, Pragłowska E. *Psychologia, etologia, genetyka*. Psychologia – Etologia – Genetyka. 2009; 19: 71–95.
24. Alison Harper. *Introduction, administration, scoring and generic version of the Assessment*. WHOQOL-BREF; 1996.
25. Jaracz K, Kalfoss M, Gorna K, Bączyk G. *Quality of life in Polish respondents: Psychometric properties of the Polish WHOQOL*. Bref. Scand. J. Caring Sci. 2006; 20(3): 251–260.
26. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. *A scale for the assessment of hedonic tone. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale*. Br. J. Psychiatry. 1995; 167(1): 99–103.
27. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Found Stat Comput Vienna, Austria; 2017.
28. Miller E, Kostka J, Włodarczyk T, Dugué B. *Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study*. Acta Neurol. Scand. 2016; 134(6): 420–426.
29. Szczepańska-Gieracha J, Borsuk P, Pawik M, Rymaszewska J. *Mental state and quality of life after 10 session whole-body cryotherapy*. Psychol. Health Med. 2014; 19(1): 40–46.
30. Lang UE, Walter M. *Depression in the context of medical disorders: New Pharmacological pathways revisited*. Neurosignals. 2017; 25(1): 54–73.
31. Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. *Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: Role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier*. Brain Res. 2003; 978(1–2): 104–114.
32. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA i wsp. *Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression*. Br. J. Psychiatry. 2010; 197(5): 372–377.
33. Lubkowska A, Szyguła Z, Chlubek D, Banfi G. *The effect of prolonged whole-body cryostimulation treatment with different amounts of sessions on chosen pro – and anti-inflammatory cytokines levels in healthy men*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011; 71(5): 419–425.
34. Ziemann E, Olek RA, Grzywacz T, Antosiewicz J, Kujach S, Łuszczzyk M i wsp. *Whole-body cryostimulation as an effective method of reducing low-grade inflammation in obese men*. J. Physiol. Sci. 2013; 63(5): 333–343.
35. Selfe J, Alexander J, Costello JT, May K, Garrat N, Atkins S i wsp. *The effect of three different (-135°C) whole body cryotherapy exposure durations on elite rugby league players*. PLoS One. 2014; 9(1): e86420.

36. Dulian K, Laskowski R, Grzywacz T, Kujach S, Flis DJ, Smaruj M i wsp. *The whole body cryostimulation modifies irisin concentration and reduces inflammation in middle aged, obese men*. Cryobiology. 2015; 71(3): 398–404.
37. Banfi G, Melegati G, Barassi A, d’Eril GM. *Effects of the whole-body cryotherapy on NTproBNP, hsCRP and troponin I in athletes*. J. Sci. Med. Sport. 2009; 12(6): 609–610.
38. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O’Neil A i wsp. *Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress?* Neurosci. Biobehav. Rev. 2014; 45: 46–62.
39. Stanek A, Sieroń-Stołtny K, Romuk E, Cholewka A, Wielkoszyński T, Cieślak G i wsp. *Whole-body cryostimulation as an effective method of reducing oxidative stress in healthy men*. Adv. Clin. Exp. Med. 2016; 25(6): 1281–1291.
40. Miller E, Mrowicka M, Malinowska K, Mrowicki J, Saluk-Juszczak J, Kędziora J. *Effects of whole-body cryotherapy on a total antioxidative status and activities of antioxidative enzymes in blood of depressive multiple sclerosis patients*. World J. Biol. Psychiatry. 2011; 12(3): 223–227.
41. Woodroffe MN. *Cytokine production in the central nervous system*. Neurology. 1995; 45(Suppl. 6): S6–S10.
42. Young JJ, Bruno D, Pomara N. *A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder*. J. Affect. Disord. 2014; 169: 15–20.

Adres: Katarzyna Urbańska  
Katedra Psychiatrii  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
50-367 Wrocław, Wyb. L. Pasteura 10  
e – mail: k.urbanska@hotmail.com

Otrzymano: 5.04.2018

Zrecenzowano: 15.04.2018

Otrzymano po poprawie: 18.05.2018

Przyjęto do druku: 18.05.2018