

Deprywacja snu jako metoda chronoterapii w leczeniu depresji

Sleep deprivation as a method of chronotherapy in the treatment of depression

Ewa Dopierała, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

Disturbances of circadian rhythms play an important role in the pathogenesis of affective illnesses, and their normalisation with methods of chronotherapy might become an important element of therapeutic treatment. Chronotherapy is based on a controlled exposure to environmental stimuli which affect biorhythms. One of the chronotherapeutic methods is sleep deprivation (SD). The article discusses the present status of SD in psychiatry, its methods and application in depression treatment. Presently the most recommended pattern is combining total sleep deprivation (TSD), sleep phase advance (SPA), pharmacotherapy, and sometimes also phototherapy. Such proceedings have proven short-term and long-term effectiveness, and they may also have beneficial effect in drug resistant depression. Among the therapeutic mechanisms of the sleep deprivation treatment, the following are influenced: catecholaminergic, serotonergic and glutamatergic neurotransmission, neurotrophic factors (mainly the brain-derived neurotrophic factor – BDNF), the immune system, the endocrine system, metabolism of some brain structures (mostly the prefrontal cortex) and gene expression related to biological clock. On the grounds of the efficiency, simplicity and safety of this method, authors think that SD in its modern version with SPA should be used more often as an element of depression treatment.

Słowa klucze: rytmy okołodobowe, chronoterapia, deprywacja snu, leczenie depresji

Key words: circadian rhythms, chronotherapy, sleep deprivation, depression treatment

Rytmu dobowe i chronoterapia w chorobach afektywnych

Ruch rotacyjny Ziemi, a co za tym idzie – 24-godzinny cykl światła i ciemności, skutkuje powtarzającymi się w rytmie dobowym zmianami zachowania zwierząt oraz fizjologii roślin, które dotyczą synchronizacji wzrostu, rozwoju, aktywności, snu i odżywiania się. Rytmikę okołodobową tłumaczy się istnieniem tzw. wewnętrznego zegara biologicznego, a jego funkcjonowanie ma na celu przystosowanie organizmu do zmieniających się warunków środowiska.

Właściwa synchronizacja podstawowych rytmów biologicznych nazywana jest synchronizacją wewnętrzną. Za rytmy okołodobowe (circadiane: łac. circa – około, dies – doba) na poziomie subkomórkowym u ssaków odpowiada grupa genów określanych „circadian clock genes”. Wewnętrzny rytm cyklu jest nieznacznie dłuższy niż doba, a jego modulacja do 24 godzin zachodzi pod wpływem sygnałów pochodzących z ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz zmian rytmu sen–czuwanie. Owa koordynacja określana jest mianem synchronizacji zewnętrznej.

U ssaków funkcję głównego oscylatora, nadrzędnego zegara biologicznego, pełnią jądra nadskrzyżowaniowe (suprachiasmatic nuclei – SCN), które znajdują się w podwzgórz. Generują one rytmy dobowe w mózgu oraz całym organizmie w sposób zsynchronizowany z cyklem słonecznym, dzięki drodze nerwowej siatkówkowo-podwzgórzowej (retino-hypothalamic tract – RHT) [1]. W sposób odwrotny do światła działa melatonina – „hormon ciemności”. Jej nocna produkcja przez szyszynkę jest sterowana działaniem SCN. Melatonina wpływa zwrotnie przez swoje dla niej receptory w SCN i – tak jak światło – może powodować przesunięcie lub synchronizację rytmów dobowych [2].

Jądra nadskrzyżowaniowe regulują także dobową aktywność noradrenergiczną (NA) miejsca sinawego (locus coeruleus – LC), które znajduje się w pniu mózgu. Neurony noradrenergiczne LC zapewniają regulację dobowego cyklu sen–czuwanie, a utrzymanie funkcji LC zależy od ekspozycji na światło. Pozbawienie tej ekspozycji powoduje utratę włókien noradrenergicznych [3]. Stężenie acetylocholino wykazuje również rytmikę dobową. Jej ilość w obrębie kory mózgu jest wyższa podczas ciemności [4]. Droga serotonergiczna prowadząca z jądra szwu, znajdującego się w pniu mózgu, zapewnia niezależną od światła stymulację SCN. Czynniki stymulujące, niezależne od światła, takie jak wysiłek fizyczny, sen czy też ciemność, mają jednak prawdopodobnie znacznie słabszy wpływ na działanie SCN niż stymulacja świetlna [5].

Jeśli sygnały potrzebne do funkcjonowania głównego i obwodowych oscylatorów są nieadekwatne, dochodzi do załamania homeostazy organizmu pod postacią zaburzeń procesów fizjologicznych zależnych od rytmu okołodobowego (m.in. wydzielania melatoniny i kortyzolu). Jako przykład rezultatów takiej desynchronizacji należy podać zespół nagłej zmiany strefy czasowej (jet lag syndrome) oraz zaburzenia depresyjne [6]. Zakłócenia rytmów dobowych są także cechą choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i mogą stanowić istotny czynnik patogenetyczny. Badania nad ChAD wskazują, że polimorfizm genów związanych z rytmem okołodobowym może wpływać na predyspozycję do choroby, jej przebieg kliniczny oraz wyniki leczenia [7]. W badaniach własnych wykazaliśmy związek polimorfizmu niektórych genów „circadian clock” ze

skutecznością profilaktycznego stosowania litu [8]. Stwierdziliśmy również związek tych genów z temperamentami afektywnymi związanymi z predyspozycją do ChAD [9].

Chronoterapia w psychiatrii jest definiowana jako kontrolowana ekspozycja na czynniki środowiskowe, które wpływają na rytmy biologiczne, a w rezultacie dają efekt terapeutyczny w zaburzeniach psychicznych [10]. Sugestie dotyczące przydatności chronoterapii można znaleźć już w klasycznych tekstach psychiatrycznych. Vincenzo Chiarugi w 1794 roku zalecał zwiększenie ekspozycji na światło słoneczne u pacjentów z depresją oraz unikanie ekspozycji na światło i hałas u pacjentów pobudzonych, umieszczając ich w ciemnych pomieszczeniach. W drugiej połowie XX wieku po raz pierwszy opisano przeciwdepresyjne efekty deprywacji snu, przesunięcia cyklu sen–czuwanie oraz ekspozycji na jasne światło, natomiast efekt normotymiczny wydłużonego spoczynku w łóżku oraz działanie przeciwmaniakalne ograniczenia ekspozycji na światło opisano dopiero w ostatnich latach [10]. Obecnie wyróżnia się następujące metody chronoterapii: fototerapię (bright light therapy – BLT; dawn and dusk simulation therapy), ograniczanie światła (dark therapy – DT), deprywację snu (sleep deprivation – SD), przesunięcie cyklu sen–czuwanie (sleep phase advance – SPA) oraz zintegrowane terapie chronobiologiczne.

Deprywacja snu, metody oraz zastosowanie

W 1971 roku Pflug i Tölle dokonali pierwszego opisu poprawy samopoczucia po nieprzespanej nocy [11]. Od tego czasu wielokrotnie stosowano SD w celach eksperymentalnych, aby pogłębić wiedzę na temat patofizjologii depresji. Po 30 latach Wu i Bunney [12] przedstawili metaanalizę dotyczącą 1 700 przypadków chorych na depresję poddanych SD, stwierdzając, że około 50–60% z nich wykazuje szybką poprawę nastroju po całkowitej deprywacji snu (total sleep deprivation – TSD), z czego u 83% respondentów efekt zanika po kolejnej przespanej nocy.

Oprócz wielu obserwacji na temat rezultatów TSD przeprowadzono również badanie dotyczące selektywnej deprywacji snu REM, opierając się na teorii, iż sen REM jest wydłużony u pacjentów z depresją, a sen NREM zostaje skrócony [13]. Przez 3 tygodnie w ciągu kolejnych nocy uzyskiwano stopniowe, ale bardziej długotrwałe działanie przeciwdepresyjne u połowy pacjentów [14]. W innych badaniach poddano analizie częściową deprywację snu w drugiej połowie nocy, gdzie zwykle dominuje sen REM. Wyniki były podobne do tych, gdzie stosowano TSD. Wskazuje to, że działanie przeciwdepresyjne jest związane z deprywacją snu w drugiej połowie nocy [6].

Minimalna ilość pozbawienia snu potrzebna do otrzymania jakiegokolwiek efektu przeciwdepresyjnego nie została dokładnie określona, ale wiadomo, że 2 godziny deprywacji snu w środku nocy skutkują niewielkim efektem klinicznym [15]. W dalszym ciągu nie jest także jasne, ile godzin jest potrzebne do uzyskania pełnego efektu przeciwdepresyjnego.

Typowa terapia SD polega na pozbawieniu snu przez 36 godzin i trwa od rana pierwszego dnia do wieczora dnia następnego (TSD). W czasie jej trwania drzemki są niedozwolone, ponieważ mogłyby dojść do pogorszenia. Ten rodzaj deprywacji snu jest najlepiej udokumentowany ze względu na jego prostotę w przeprowadzeniu, szybkie

efekty oraz brak skutków ubocznych [16]. Pomimo podobnego odsetka popraw po częściowej deprivacji snu oraz TSD, badania bezpośrednio je porównujące wykazały, iż TSD jest efektywniejsza niż częściowa SD [15].

Oczywiście stan czuwania nie może trwać w nieskończoność i SD kończy się wraz z pierwszym epizodem snu. Odwołując się do wcześniejszych badań, należy się spodziewać pogorszenia samopoczucia rano po przebudzeniu następnego dnia, nawet wtedy, jeśli uprzednio doszło do znacznej poprawy [12]. Objawy depresyjne są zwykle mniej nasilone niż przed SD, ale w następnych dobach utrzymuje się tendencja spadkowa i ich nasilenie powraca do punktu wyjściowego sprzed terapii [17].

Aby utrzymać efekt przeciwdepresyjny, zaczęto stosować terapie, w których powtarzano SD, co prowadziło do typowej fluktuacji objawów między poprawą po SD i pogorszeniem stanu psychicznego pacjentów w wyniku snu, z niewielką korzyścią na samym końcu. Trend w kierunku poprawy stanu zdrowia z powodu niekompletnego pogarszania się zwykle odwracał się w ciągu kilku tygodni od przywrócenia zwykłego cyklu sen–czuwanie [18].

Benedetti i wsp. [19] przez tydzień stosowali powtarzaną TSD oraz fototerapię u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD typu I. Osoby, u których uzyskano efekt przeciwdepresyjny, ujawniły wzrost aktywności w ciągu dnia oraz przesunięcie rytmu sen–czuwanie w porównaniu z okresem sprzed leczenia. Osoby bez poprawy nie wykazały zmian rytmu dobowego. Przesunięcie do przodu rytmu sen–czuwanie jest w ChAD prawdopodobnie skorelowane z poprawą po TSD oraz po BLT.

Badacze z Mediolanu opracowali protokół zawierający wzór postępowania w przypadku epizodu ciężkiej depresji bez objawów psychotycznych w przebiegu ChAD. Zaproponowano 6-dniowy schemat, zawierający codzienną poranną 30-minutową fototerapię oraz 3 noce z TSD występujące na przemian z nocami, w których należy zastosować SPA. W pierwszym dniu stosuje się TSD, w dniu następnym pacjent rozpoczyna 8-godzinny sen 5 godzin wcześniej niż zwykle. W dniu trzecim powtarza się TSD, w czwartym pacjent kładzie się spać już tylko 3 godziny wcześniej. Piątego dnia po raz kolejny powtarza się TSD, a w 6. dobie pacjent zaczyna sen godzinę wcześniej niż standardowo. Innym możliwym zalecanym modelem postępowania jest jednorazowa TSD z następującymi po sobie trzema nocami z SPA (schemat przesunięcia czasowego jak powyżej, kolejno: 5 godz., 3 godz. i 1 godz. do przodu) oraz z codzienną poranną fototerapią. Zaleca się utrzymanie przesunięcia rytmu sen–czuwanie, odpowiednią higienę snu, kontynuację farmakoterapii oraz BLT po zastosowanym postępowaniu [6].

Deprivacja snu wywiera pozytywny efekt w wielu formach zaburzeń depresyjnych, niezależnie od etiologii oraz wieku, redukuje także objawy negatywne w schizofrenii [20]. U kobiet obserwuje się nieco słabsze efekty SD niż u mężczyzn [21]. W przypadku depresji z objawami psychotycznymi należy zachować szczególną ostrożność, gdyż pomimo lepszych efektów początkowych SD w połączeniu z klomipraminą, po epizodzie snu następuje znaczące pogorszenie, większe niż u pacjentów bez objawów psychotycznych [22], może też dojść do nasilenia objawów psychotycznych [23]. W przypadku stanu mieszanego należy zaniechać deprivacji snu, ponieważ wówczas konieczne jest leczenie normotymiczne i/lub przeciwmaniakalne. Nawet u pacjentów w wyrównanym nastroju chorujących na ChAD, po SD może dojść do

wywołania stanu manii [24], co szczególnie ma miejsce w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz [25].

Deprywacja snu może wyzwolić napad padaczkowy, tak więc padaczka w wywiadzie jest przeciwwskazaniem do zastosowania SD. Innymi skutkami ubocznymi deprywacji snu mogą być bóle głowy lub dolegliwości żołądkowo-jelitowe [17], jednak najczęstszymi są senność i zmęczenie. Tak więc pacjenci w okresie tuż po SD nie powinni prowadzić pojazdów ze względu na zwiększone ryzyko wypadku drogowego [10].

Benedict i wsp. [26] wykazali, że deprywacja snu zwiększa hedonistyczne odczucia w kontekście spożywania żywności, niezależnie od stężenia glukozy w osoczu. W badaniu fMRI ukazano u osób poddanych SD wzmożoną aktywność kory przedniej części zakrętu obręczy w odpowiedzi na obrazy przedstawiające jedzenie w porównaniu z grupą kontrolną.

Skuteczność deprywacji snu w leczeniu depresji

Deprywacja snu wykazuje podobną skuteczność u chorych na depresję niezależnie od ich leczenia farmakologicznego. Efekt przeciwdepresyjny farmakoterapii jest szybszy, gdy leczenie rozpoczyna się łącznie z SD. Pogorszenie po epizodzie snu występuje rzadziej u pacjentów leczonych farmakologicznie, a efekt przeciwdepresyjny SD trwa wówczas dłużej [6, 27]. Wiele badań potwierdziło przyspieszenie i potencjalizację działania leków przeciwdepresyjnych (zarówno trójpierścieniowych, jak i leków nowej generacji) przez deprywację snu. Dużo doniesień na temat skutecznego łączenia farmakoterapii z SD dotyczy terapii litem [6].

Riemann i wsp. [28] w 1999 roku opisali wpływ przesunięcia fazy snu oraz opóźnienia fazy snu na wydłużenie reakcji terapeutycznej po SD. SPA okazało się bardziej skuteczne od SPD. Wykazano także wydłużenie efektu przeciwdepresyjnego SD w połączeniu z fototerapią [29].

Wu i wsp. [30] w 2009 roku przedstawili rezultaty zintegrowanego leczenia przeciwdepresyjnego, gdzie zastosowano łącznie farmakoterapię, TSD, SPA oraz BLT. Wykazano znacznie większą redukcję objawów depresyjnych u osób, u których zastosowano takie leczenie, w porównaniu z leczonymi wyłącznie farmakologicznie. Efekt utrzymywał się co najmniej 7 tygodni.

Istnieją też doniesienia na temat skuteczności deprywacji snu w przypadku depresji lekoopornej, w połączeniu z SPA oraz BLT. Benedetti i wsp. [31] opisali krótko- i długoterminowy wpływ powtarzanej TSD w połączeniu z BLT na pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Jako poprawę uznano obniżenie o połowę wyniku w Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS). Taki efekt udało się uzyskać u 44% pacjentów lekoopornych oraz u 70% pacjentów z grupy kontrolnej, u których nie stwierdzono oporności na leki przeciwdepresyjne. Okazało się, że uprzednia oporność na farmakoterapię koreluje z odsetkiem pogorszenia w późniejszym czasie. Po 9 miesiącach wyrównany stan psychiczny zachowało 57% pacjentów nielekoopornych, u których uzyskano poprawę w wyniku chronoterapii, i jedynie 17% pacjentów uprzednio lekoopornych z poprawą.

Echizenya i wsp. [32] w 2013 roku zastosowali TSD połączoną z SPA, BLT i farmakoterapią u 13 pacjentów z depresją oporną na leczenie. Wszystkie osoby ukończyły badanie zgodnie z protokołem, u nikogo nie odnotowano wyraźnych skutków ubocznych. U 8 z 13 pacjentów wystąpiła poprawa (50% lub większa redukcja objawów depresyjnych w skali HDRS) w 6. dniu badania. W 13. dniu badania stan jednego z nich pogorszył się, a u jednego pacjenta wystąpiła poprawa. U 4 z 13 pacjentów nie uzyskano poprawy do 20. dnia badania. Ostatecznie 8 badanych (62%) utrzymało poprawę aż do dnia 20.

Połączenie BLT, farmakoterapii litem i powtarzanej 3-krotnie TSD jest w stanie szybko zmniejszyć tendencje samobójcze oraz spowodować szybką poprawę stanu psychicznego w depresji lekoopornej w przebiegu ChAD. Ostatnio Benedetti i wsp. [33] zbadali pod tym kątem 143 pacjentów. 141 osób ukończyło badanie, zaś u dwóch pozostałych osób pojawiły się objawy maniakalne. 70% spośród nich (99 osób) osiągnęło 50% poprawę w skali HDRS w 1. tygodniu, która utrzymała się przez miesiąc u 55% (78 osób). Tendencje samobójcze zmniejszyły się zarówno u osób, u których uzyskano poprawę, jak i u tych, u których jej nie uzyskano.

Mechanizmy terapeutycznego działania deprivacji snu

Mechanizm działania deprivacji snu można interpretować w kontekście czynników patogenetycznych depresji, m.in. przekąźnictwa monoaminergicznego, neuroplastyczności, zmian w układzie odpornościowym, endokrynnym, czynności struktur mózgu oraz ekspresji genów.

Deprivacja snu zmocnia przekąźnictwo noradrenergiczne [34] i dopaminergiczne [35]. Benedetti i wsp. [36] wykazali związek polimorfizmu rs4680 genu katecholo-O-metylotransferazy (COMT), enzymu inaktywującego noradrenalinę i dopaminę, z efektem przeciwdepresyjnym SD i fototerapii. SD pobudza również przekąźnictwo serotoninericzne [37]. Stwierdzono związek efektu przeciwdepresyjnego SD z polimorfizmem genu transportera serotoniny (5-HTT-linked polymorphic region – 5-HTTLPR). Pacjenci, którzy są homozygotami dla długiej wersji (allelu l) polimorfizmu 5-HTTLPR, wykazują znacznie lepszy nastrój po TSD niż ci, którzy są heterozygotami lub homozygotami dla krótszego wariantu [38].

Istnieją również dane wskazujące na wpływ SD na układ glutaminianergiczny. Murck i wsp. [39] w badaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego stwierdzili u mężczyzn chorych na depresję zwiększenie stężenia glutaminianu i glutaminy w korze przedczołowej grzbietowo-bocznej, a Hefti i wsp. [40] wykazali zwiększoną ekspresję receptora glutaminianu mGluR5 w mózgu u zdrowych mężczyzn po TSD. Biorąc pod uwagę, że gęstość mGluR5 zmniejsza się u pacjentów w ciężkim epizodzie depresji, uzasadnione są dalsze badania weryfikujące, czy ten mechanizm jest zaangażowany w działanie przeciwdepresyjne deprivacji snu.

Sen odgrywa znaczącą rolę w plastyczności mózgu. Wpływa na regulację wielu genów w obrębie kory i innych struktur mózgu. Kinaza syntazy glikogenu 3β (GSK3- β) obok roli w procesach neuroplastyczności pełni ważną rolę w regulacji rytmów dobowych. GSK3- β jest hamowana przez lit i kwas walproinowy, dwa najważniejsze leki normotymiczne. Benedetti i wsp. [41] wykazali związek między polimorfizmem genu

GSK3- β a efektem przeciwdepresyjnym TSD w depresji w przebiegu ChAD. Gorgulu i Caliyurt [42] wykazali wzrost stężenia neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (Brain Derived Neurotrophic Factor – BDNF) u pacjentów leczonych deprywacją snu, podobny jak po lekach przeciwdepresyjnych i terapii elektrowstrząsowej. U osób zdrowych SD nie miała wpływu na poziom BDNF. Taishi i wsp. [43] udowodnili, że brak snu i łagodny wzrost temperatury otoczenia poprawiają sen i wpływają na ekspresję mRNA kodującego BDNF.

Deprywacja snu wpływa na układ odpornościowy. Poziom cytokin zarówno u pacjentów z depresją, jak i osób zdrowych ulega zmianom po SD, lecz zachodzi to w różny sposób. Zaburzenia snu w przebiegu depresji mogą odpowiadać za zwiększony poziom cytokin w organizmie. SD powoduje między innymi wzrost stężenia interleukiny 6 (IL-6). Po epizodzie snu stężenie IL-6 wraca do poziomu wyjściowego u pacjentów z depresją, a zostaje podniesione w grupie kontrolnej. Ilość antagonisty receptora interleukiny-1 (IL-1RA) wyjściowo jest wyższy u pacjentów z depresją niż u osób zdrowych. U osób, u których uzyskano efekt po SD, poziom IL-1RA wzrósł znacząco w trakcie TSD, w przeciwieństwie do pacjentów bez efektu. W trakcie snu po deprywacji poziom IL-1RA rośnie u osób zdrowych [44].

Poziom hormonów tarczycy rośnie w trakcie deprywacji snu. Jest to wynikiem pobudzenia osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Dochodzi także do zwiększenia aktywności układu współczulnego przez anatomiczne połączenie z gruczołem tarczycowym [45]. W przebiegu SD znacznie rośnie również stężenie kortyzolu w wyniku stymulacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. W ciągu pierwszej połowy dnia po SD kortyzol jest powyżej normy, głównie u pacjentów, u których uzyskano efekt przeciwdepresyjny, a następnie wraca do normy. Ta szybka zmiana stężenia kortyzolu w surowicy pokrywa się czasowo z pogorszeniem stanu psychicznego [46]. Schüssler i wsp. [47] opisują wzrost stężenia ACTH w surowicy krwi po deprywacji snu oraz niewielki wpływ SD na poziom greliny, która jest endogennym ligandem dla hormonu wzrostu (GH) i wpływa na regulację snu i apetytu.

Wiele badań neuroobrazowych wykazało, że działanie przeciwdepresyjne SD jest związane z określonymi zmianami metabolicznymi i funkcjonalnymi w obrębie mózgu. Osoby z dobrym efektem SD, przed deprywacją miały znacznie podwyższony metabolizm w obrębie przyśrodkowo-oczodołowej kory przedczołowej oraz w przednio-brzuszej części kory zakrętu obręczy, w porównaniu z osobami bez efektu oraz zdrowymi. Po deprywacji snu aktywność owych obszarów ulegała normalizacji, tempo metabolizmu glukozy i przepływu krwi ulegały tam zmniejszeniu [48], natomiast w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej obserwowano zwiększenie aktywności [49], z czym była skorelowana poprawa kliniczna. U chorych na depresję dochodzi do znacznego obniżenia aktywności spłotu grzbietowego (dorsal nexus – DN), czyli grzbietowo-przyśrodkowej kory przedczołowej. Deprywacja snu u zdrowych osób obniża obustronnie łączność funkcjonalną pomiędzy tylną oraz przednią częścią zakrętu obręczy, natomiast zwiększa łączność pomiędzy DN oraz odległymi obszarami grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, co może stanowić ważny element zmian zachodzących podczas terapii przeciwdepresyjnej [50].

Conti i wsp. [51] badali na modelu zwierzęcym zmiany transkrypcyjne genów spowodowane przez trzy skuteczne metody leczenia przeciwdepresyjnego: terapię elektrowstrząsową (electro convulsive therapy – ECT), SD oraz farmakoterapię fluoksetyną (FLX) w siedmiu różnych regionach mózgu. Zmiany transkrypcyjne okazały się specyficzne dla każdej z tych metod. ECT i SD, dające szybki efekt przeciwdepresyjny, wywoływały zmiany transkrypcji genów głównie dotyczących katecholamin. Leczenie FLX, która redukuje objawy depresyjne po dłuższym czasie, wywoływało zmiany transkrypcyjne w obrębie systemu serotoninowego. ECT i SD wpływały w podobny sposób na te same obszary mózgu, szczególnie na miejsce sinawe, podczas gdy FLX powodowała zmiany głównie w podwzgórzu oraz jądrze szwu. ECT i SD, ale nie FLX, wpływały na transkrypcję genów kodujących białka biorące udział w plastyczności synaptycznej hipokampa.

Przypuszcza się również, że efekt przeciwdepresyjny TSD związany jest z resetowaniem nieprawidłowego funkcjonowania genów „zegarowych”, natomiast późniejszy epizod snu reaktywuje nieprawidłowości. Bunney i wsp. [52] wykazali, że u pacjentów, u których uzyskuje się efekt przeciwdepresyjny SD, wzrasta ekspresja genów „circadian clock”, takich jak RORA, DEC2, i PER1, natomiast u pacjentów bez takiego efektu stwierdza się znaczące obniżenie ich ekspresji.

Podsumowanie

Zaburzenia rytmów okołodobowych odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób afektywnych, a ich normalizacja za pomocą metod chronoterapii może stanowić istotny element postępowania terapeutycznego. Jedną z procedur chronoterapii jest deprivacja snu, która jest metodą 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. Obecnie najbardziej zalecanym schematem jest łączenie całkowitej deprivacji snu z przesunięciem fazy snu oraz farmakoterapią, a niekiedy również z fototerapią. Takie postępowanie posiada udowodnioną skuteczność krótko- i długoterminową oraz może mieć korzystne działanie również w depresji lekoopornej. Ze względu na skuteczność tej procedury oraz prostotę i bezpieczeństwo stosowania autorzy uważają, że SD w jej współczesnej wersji z SPA winna być częściej stosowana jako element terapii depresji. Mając do czynienia z pacjentami, którzy są oporni na farmakoterapię, należy rozważyć dołączenie SD i zintegrowanego leczenia chronobiologicznego jako jeden ze sposobów postępowania, gdyż może to skrócić czas leczenia i skutecznie opanować epizod depresji.

Piśmiennictwo

1. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. *Two decades of circadian time*. J. Neuroendocrinol. 2008; 20(6): 812–819.
2. Arendt J. *Melatonin and human rhythms*. Chronobiol. Int. 2006; 23(1–2): 21–37.

3. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. *A neural circuit for circadian regulation of arousal*. Nat. Neurosci. 2001; 4: 732–738.
4. Gonzalez MM, Aston-Jones G. *Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure*. Sleep 2006; 29: 1327–1336.
5. Challet E. *Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*. Endocrinology 2007; 148(12): 5648–5655.
6. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy*. Basel: Karger; 2013.
7. Gonzalez R. *The relationship between bipolar disorder and biological rhythms*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(4): 323–331.
8. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S, Hauser J. *Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response*. Bipolar Disord. 2014; 16: 151–158.
9. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Dembińska-Krajewska D, Hauser J, Akiskal KK, Akiskal HS. *Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2014; 159: 80–84.
10. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. *Chronotherapeutics in a psychiatric ward*. Sleep Med. Rev. 2007; 11(6): 509–522.
11. Pflug B, Tölle R. *Therapie endogener depressionen durch schlafentzug*. Nervenarzt 1971; 42: 117–124.
12. Wu JC, Bunney WE. *The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis*. Am. J. Psychiatry 1990; 147(1): 14–21.
13. Kupfer DJ, Foster FG, Reich L, Thompson SK, Weiss B. *EEG sleep changes as predictors in depression*. Am. J. Psychiatry 1976; 133(6): 622–626.
14. Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. *Improvement of depression by REM sleep deprivation, new findings and a theory*. Arch. Gen. Psychiatry 1980; 37: 247–253.
15. Giedke H, Wormstall H, Haffner HT. *Therapeutic sleep deprivation in depressives, restricted to the two nocturnal hours between 3:00 and 5:00*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1990; 14: 37–47.
16. Gillin JC. *The sleep therapies of depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1983; 7: 351–364.
17. Giedke H, Schwarzler F. *Therapeutic use of sleep deprivation in depression*. Sleep Med. Rev. 2002; 6: 361–377.
18. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. *Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation*. J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19: 240–245.
19. Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. *Phase advance is an actimetric correlate of antidepressant response to sleep deprivation and light therapy in bipolar depression*. Chronobiol. Int. 2007; 24(5): 921–937.
20. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH. *Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?* Biol. Psychiatry 1999; 46: 445–453.
21. Corsi-Cabrera M, Sánchez AI, del-Río-Portilla Y, Villanueva Y, Pérez-García E. *Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences*. Int. J. Psychophysiol. 2003; 50(3): 213–224.
22. Elsenga S, Van den Hoofdakker RH. *Response to total sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression*. J. Psychiatr. Res. 1987; 21: 151–161.

23. Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. *Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 69–72.
24. Wehr TA, Sack DA, Norman E. *Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania*. Am. J. Psychiatry 1987; 144: 201–204.
25. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. *48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments*. Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 559–565.
26. Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almèn MS, Morell A, Åberg K. i wsp. *Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 97(3): 443–447.
27. Leibenluft E, Wehr T. *Is sleep deprivation useful in the treatment of depression?* Am. J. Psychiatry 1992; 149: 159–168.
28. Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J. i wsp. *How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999; 249(5): 231–237.
29. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C, Kasper S. *Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation*. Biol. Psychiatry 1996; 39(1): 16–21.
30. Wu JC, Kelsoe JR, Schachar C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S. i wsp. *Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2009; 66(3): 298–301.
31. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia S, Pontiggia A. i wsp. *Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(12): 1535–1540.
32. Echizenya M, Suda H, Takeshima M, Inomata Y, Shimizu T. *Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders*. J. Affect. Disord. 2013; 144(1–2): 28–33.
33. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. *Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression*. J. Clin. Psychiatry 2014; 75(2): 133–140.
34. Muller HU, Riemann D, Berger M, Muller WE. *The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1993; 88: 16–20.
35. Ebert D, Albert R, Hammon G, Strasser B, May A, Merz A. *Eye-blink rate and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system?* Neuropsychopharmacology 1996; 15(4): 332–339.
36. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, Fulgosi MC, Dallaspezia S, Gavinelli C. i wsp. *Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism*. J. Affect. Disord. 2010; 121(1–2): 68–72.
37. Salomon RM, Delgado PL, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR, Charney DS. *Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression*. Biol. Psychiatry 1994; 36: 840–846.
38. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D. i wsp. *Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(9): 1450–1452.
39. Murck H, Schubert MI, Schmid D, Schüssler P, Steiger A, Auer DP. *The glutamatergic system and its relation to the clinical effect of therapeutic-sleep deprivation in depression – an MR spectroscopy study*. J. Psychiatr. Res. 2009; 43(3): 175–180.

40. Hefti K, Holst SC, Sovago J, Bachmann V, Buck A, Ametamey SM. i wsp. *Increased metabotropic glutamate receptor subtype 5 availability in human brain after one night without sleep*. Biol. Psychiatry 2013; 73(2): 161–168.
41. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. *A glycogen synthase kinase 3- β promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression*. Neurosci. Lett. 2004; 368(2): 123–126.
42. Gorgulu Y, Caliyurt O. *Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression*. Brain Res. Bull. 2009; 80(3):158–162.
43. Taishi P, Sanchez C, Wang Y, Fang J, Harding JW, Krueger JM. *Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001; 281(3): 839–845.
44. Voderholzer U, Fiebich BL, Dersch R, Feige B, Piosczyk H, Kopasz M. i wsp. *Effects of sleep deprivation on nocturnal cytokine concentrations in depressed patients and healthy control subjects*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2012; 24(3): 354–366.
45. Pereira JC Jr, Andersen ML. *The role of thyroid hormone in sleep deprivation*. Med. Hypotheses 2014; 82(3): 350–355.
46. Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C, Berger M. i wsp. *Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(8): 1404–1410.
47. Schüssler P, Uhr M, Ising M, Weikel JC, Schmid DA, Held K. i wsp. *Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans*. Psychoneuroendocrinology 2006; 31(8): 915–923.
48. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M. i wsp. *Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(8): 1149–1158.
49. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Schachat C, Darnall LA, Keator DB. i wsp. *Sleep deprivation PET correlations of Hamilton symptom improvement ratings with changes in relative glucose metabolism in patients with depression*. J. Affect. Disord. 2008; 107(1–3): 181–186.
50. Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stämpfli P, Brakowski J. i wsp. *Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2013; 110(48): 19597–19602.
51. Conti B, Maier R, Barr AM, Morale MC, Lu X, Sanna PP. i wsp. *Region-specific transcriptional changes following the three antidepressant treatments electro convulsive therapy, sleep deprivation and fluoxetine*. Mol. Psychiatry 2007; 12(2): 167–189.
52. Bunney BG, Bunney WE. *Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms*. Biol. Psychiatry 2013; 73(12): 1164–1171.

Adres: Ewa Dopierała
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 16.07.2014

Zrecenzowano: 16.08.2014

Otrzymano po poprawie: 21.08.2014

Przyjęto do druku: 27.04.2015