

## **Wpływ przeczaszkowej stymulacji magnetycznej seria bodźców na jakość snu chorych na depresję**

### **The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression**

Jakub Antczak<sup>1\*</sup>, Anna Poleszczyk<sup>2</sup>, Adam Wichniak<sup>3</sup>,  
Maria Rakowicz<sup>1</sup>, Tadeusz Parnowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Neurofizjologii Klinicznej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

<sup>2</sup> Druga Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

<sup>3</sup> Trzecia Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

#### **Summary**

**Aim.** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. In this study we investigated whether the depression-related insomnia is modulated by this therapeutic method.

**Methods.** We examined 13 patients (mean age 50.6±13.9; 11 women) with bipolar or unipolar depression. During 20 consecutive days, excluding Saturdays and Sundays, they underwent 20 daily sessions of 10 Hz rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Outcome measurement included the Clinical Global Impression (CGI), the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the Athens Insomnia Scale (AIS) as well as sleep diary and actigraphy.

**Results.** After rTMS, the CGI and HDRS total score decreased significantly. Also, the insomnia-related items of HDRS improved. The AIS showed trend towards decrease. No significant changes were present in sleep diaries and actigraphy.

**Conclusions.** The beneficial effect of rTMS on the mood in depression has been confirmed. The rest of the results suggest high frequency rTMS to the left DLPFC does not have strong effects on sleep quality in patients with depression. Additional interventions or modification of the rTMS protocol should be considered to improve insomnia in these patients.

**Słowa kluczowe:** bezsenność, lewa grzbietowo-boczna kora przedczołowa, aktygrafia

**Key words:** insomnia, left dorsolateral prefrontal cortex, actigraphy

<sup>1</sup> \*Jakub Antczak jest obecnie zatrudniony w Katedrze Neurologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, ul. Botaniczna 3, 53-503 Kraków.

## Wstęp

W ostatniej dekadzie przezczaszkowa stymulacja magnetyczna serią bodźców (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) stała się uznaną metodą terapeutyczną depresji lekoopornej [1–3]. Stymulacja nad lewą grzbietowo-boczną korą przedczołową (*dorsolateral prefrontal cortex* – DLPFC) częstotliwością 5 do 20 Hz ma pewny (poziom dowodu A) efekt przeciwdepresyjny [4]. To stwierdzenie opiera się głównie na dwóch dużych, wielośrodkowych badaniach [5, 6]. Korzystny wpływ na nastrój jest dobrze udokumentowany z efektywnością stymulacji terapeutycznej znacznie przewyższającą stymulację placebo, z wielkością efektu wynoszącą 0,87 w najlepszych metodologicznie badaniach [7]. Odpowiednie agencje rządowe około dziesięciu państw zaakceptowały tę metodę terapii depresji lekoopornej [4]. Jednak niektórzy autorzy odnoszą się do tych wyników ostrożnie, ponieważ kwestionują możliwość prowadzenia stymulacji placebo idealnie imitującej stymulację terapeutyczną [8]. Ponadto w polskim piśmiennictwie nie dowiedziono przeciwdepresyjnej skuteczności rTMS [9].

Podczas gdy większość badań oceniała ogólny wpływ przeciwdepresyjny, wpływ rTMS na inne objawy zespołu depresyjnego rzadko był przedmiotem badań. Pośród tych objawów szczególne miejsce zajmują zaburzenia snu. Najczęstszą formą tych zaburzeń jest bezsenność, na którą skarżyło się 83% chorych na depresję z dużej grupy (> 8000 osób) przebadanej na terenie Wielkiej Brytanii [10]. Mniej częstym, lecz również istotnym zaburzeniem jest nadmierna senność, obserwowana u 10 do 40% chorych [11, 12]. Zaburzenia snu są czynnikiem niezależnie pogarszającym jakość życia [13] i zwiększającym ryzyko samobójstwa [14]. Podobnie jak obniżony nastrój, zaburzenia snu często nie poddają się leczeniu farmakologicznemu [15]. Celem opisywanego w artykule badania było zatem sprawdzenie, czy rTMS wywiera efekt terapeutyczny na bezsenność w przebiegu depresji.

## Material

Badanie było prospektywnym, otwartym studium, trwającym od 2010 do 2014 r. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci wyrazili świadomą, pisemną zgodę na wzięcie w nim udziału. Projekt badawczy uzyskał akceptację odpowiedniej komisji bioetycznej.

Kryteria włączenia obejmowały:

- Rozpoznanie epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN) lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (ZD) według kryteriów Dziesiątej Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – ICD 10).
- Brak reakcji na leczenie farmakologiczne – u chorych z ZDN definiowany jako brak reakcji na dwie różne, odpowiednio prowadzone próby terapii lekiem przeciwdepresyjnym, a u pacjentów z ZD dodatkowo z użyciem leku normotymicznego [16].
- Wiek pomiędzy 18 a 70 lat.

- Bezsennosc rozumiana jako wynik  $\geq 6$  punktów w Ateńskiej Skali Bezsennosci (*Athens Insomnia Scale – AIS*) [17].

Kryteria wyłączenia obejmowały:

- Obecność zmian napadowych w EEG wykonanym nie wcześniej niż trzy miesiące przed włączeniem do badania.
- Przeciwwskazania do rTMS wymienione przez Międzynarodową Federację Neurofizjologii Klinicznej (International Federation of Clinical Neurophysiology – IFCN), tzn. przebyte napady padaczkowe, ciąża, obecność metalu w ciele (z wyjątkiem materiałów stomatologicznych i przedmiotów wykonanych z tytanu), obecność implantów ślimakowych, neurostymulatora, rozrusznika serca, elektrod wewnątrzsercowych, pompy do podawania leków. Dodatni wywiad co do zabiegów chirurgicznych na rdzeniu kręgowym, powikłań po TMS lub MRI [18].
- Występowanie ciężkich, niestabilnych chorób neurologicznych lub internistycznych.
- Objawy psychiatryczne w trakcie aktualnego epizodu.
- Myśli samobójcze.
- Dodatni wywiad co do nadużywania substancji psychoaktywnych lub uzależnień.

Przed przystąpieniem do badania z każdym pacjentem przeprowadzono szczegółowy wywiad oraz poddano go badaniu neurologicznemu, a także badaniu EKG, rutynowym testom laboratoryjnym, obejmującym oznaczenie TSH, enzymów wątrobowych oraz elektrolitów. Badanie EEG oraz neuroobrazowanie (metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej) zostało przeprowadzone u każdego chorego nie wcześniej niż trzy miesiące przed rozpoczęciem rTMS.

## Metoda

### rTMS

Stymulacja magnetyczna była prowadzona z użyciem stymulatora Magstim Super Rapid<sup>2</sup> (Magstim Company Ltd, Whitland, South West Wales, Wielka Brytania), podłączonego do chłodzonej powietrzem cewki stymulującej o kształcie cyfry osiem, indukującej pole magnetyczne maksymalnie do 0,93 Tesla. Stymulacji poddano lewą DLPFC. Zgodnie z poprzednimi doniesieniami okolica ta identyfikowana była jako punkt leżący 5 cm do przodu od punktu „hot spot” dla prawego mięśnia odwodziciela palca małego. „Hot spot” dla danego mięśnia oznacza miejsce na powierzchni głowy, gdzie bodźce pola magnetycznego wywołują potencjały o najwyższej amplitudzie, rejestrowane z elektrody umieszczonej na brzuscu tego mięśnia (i odpowiednio umieszczonej elektrody referencyjnej) [19, 20]. Siła stymulacji wynosiła 110–120% spoczynkowego progu pobudliwości ruchowej (*resting motor threshold – RMT*). RMT oznacza najsłabszą siłę bodźca magnetycznego, zdolną wywołać potencjał ruchowy

o amplitudzie  $\geq 50 \mu\text{V}$  po co najmniej pięciu z dziesięciu bodźców TMS w punkcie „hot spot” [21].

Całość terapii obejmowała 20 sesji, po jednej w każdym kolejnym dniu z wyjątkiem sobót i niedziel. W trakcie każdej sesji emitowano 3000 bodźców magnetycznych z częstotliwością 10 Hz, podzielonych na 75 ciągów, po 40 bodźców każdy. Ciągi oddzielone były 26-sekundowymi przerwami. W czasie sesji pacjenci znajdowali się w pozycji półleżącej, w wygodnym fotelu. W celu ochrony przed hałasem stymulatora i maszyny chłodzącej cewkę zaopatrzeni byli w odpowiednie słuchawki. Leczenie przeciwdepresyjne było kontynuowane bez zmian w okresie od co najmniej czterech tygodni przed początkiem rTMS do oceny po zakończeniu stymulacji. Generalnie protokół stymulacji był podobny do używanych w poprzednich pracach [22, 23].

### Ocena objawów depresji i jakości snu

Przed pierwszą sesją i po ostatniej sesji rTMS pacjenci wypełniali AIS, ośmiopunktową skalę dotyczącą jakości snu i jej pochodnych, tzn. jakości samopoczucia, wydolności psychofizycznej oraz senności w ciągu dnia. W skali tej wzrastająca liczba punktów oznacza gorszą jakość snu. Maksymalna liczba punktów to 24 [17]. Ponadto badacze (psychiatrzy z doświadczeniem z zakresu zaburzeń afektywnych) przeprowadzali ocenę pacjentów za pomocą Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (*Clinical Global Impression – CGI*) [24] oraz 21-punktowej Skali Depresji Hamiltona (*21-item Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*) [25]. Nasilenie depresji w HDRS oceniano na podstawie sumy punktów uzyskanych z pozycji od 1 do 17. Osobno analizowano pozycje 4–6, które charakteryzują jakość snu.

Przez pięć do siedmiu dni przed pierwszą sesją rTMS i przez taki sam okres po ostatniej sesji rTMS pacjenci prowadzili dzienniczek snu, zawierający informacje o czasie udania się na spoczynek nocny i wstania z łóżka rano, subiektywną ocenę na temat pory zapadnięcia w sen, długości snu oraz informacje o niecodziennych wydarzeniach i przyjętych lekach, niefigurujących w planie codziennej farmakoterapii. W okresie prowadzenia dzienniczka chorzy nosili aktygraf (Actiwatch AW4, CamNtech Ltd., Cambridge, Wielka Brytania) na nadgarstku niedominującej kończyny. Aktygraf jest niewielkim, lekkim urządzeniem, zdolnym do pomiaru przyspieszenia i w ten sposób ruchów kończyny. W opisywanym eksperymencie pomiary przyspieszenia były sumowane co 30 sekund. Pacjenci byli instruowani, żeby aktygraf zdejmować wyłącznie do kąpieli w wannie bądź pod prysznicem oraz do pływania.

Analiza zebranego materiału przeprowadzona została z użyciem odpowiedniego oprogramowania – Sleepwatch (CamNtech Ltd., Cambridge, Wielka Brytania). Na podstawie wykonanej analizy obliczono następujące parametry jakości snu: latencję snu (*sleep onset latency – SOL*), wydajność snu (*sleep efficiency – SE*), indeks fragmentacji snu (*fragmentation index – FI*), średnią aktywność dobową (*mean 24 h activity – M24hA*), średnią aktywność w ciągu dnia (*mean daytime activity – MDA*) oraz średnią aktywność w ciągu nocy (*mean nocturnal activity – MNA*). SOL oznacza czas od zgaszenia światła do początku snu. SE oznacza procent czasu spędzonego we śnie w stosunku do całości czasu spędzonego w łóżku. FI oznacza średnią liczbę wy-

darzeń (aktywności ruchowej) przerywających ciągłość snu na godzinę snu. M24hA jest średnią liczbą zliczonych przyspieszeń w ciągu jednej minuty, w trakcie całej doby. MDA jest średnią liczbą zliczonych przyspieszeń w ciągu jednej minuty, w ciągu czasu spędzonego poza łóżkiem. MNA jest średnią liczbą zliczonych przyspieszeń w ciągu jednej minuty, w ciągu czasu spędzonego w łóżku.

### Statystyka

Całkowitą punktację w skali HDRS (pozycje 1–17), wyniki częściowe z trzech punktów dotyczących jakości snu (rozpoczęcie snu, utrzymanie snu i wczesne, poranne wybudzenia), wyniki CGI i AIS oraz parametry uzyskane z dzienniczka snu i badania aktygraficznego sprzed i po rTMS zostały porównane testem Wilcozona dla par obserwacji. Obliczenia zostały wykonane za pomocą pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2008) STATISTICA data analysis software system, version 12.0. Wszystkie wartości wyrażono jako średnie oraz odchylenia standardowe (*standard deviation* – SD). Poziom istotności statystycznej wyznaczono na  $p < 0,05$ .

### Wyniki

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 13 pacjentów (średni wiek  $50,6 \pm 13,9$ ; 11 kobiet). U wszystkich pacjentów wystąpił epizod depresji w przebiegu ZDN lub ZD. Wykluczono związek między jego wystąpieniem i chorobą somatyczną czy też przyjmowaniem substancji. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Wszyscy pacjenci poza dwiema osobami byli hospitalizowani. Trudno było ściśle określić liczbę dotychczas przebytych epizodów depresji, szczególnie u pacjentów z ZD (ze względu na zmienny przebieg choroby). Średnia liczba dotychczasowych hospitalizacji psychiatrycznych wynosiła  $5,3 \pm 4,1$ . U pacjentów zawiodło średnio  $3,5 \pm 1,94$  terapii lekami przeciwdepresyjnymi w trakcie obecnego epizodu. U dwóch chorych współwystępowało rozpoznanie zaburzeń osobowości (F 60.9 zgodnie z ICD-10). AIS nie wykonano u jednego pacjenta.

Tabela 1. Cechy socjodemograficzne i kliniczne badanej grupy

Lp.	Wiek	Płeć	Wiek zachorowania	Czas trwania obecnego epizodu (miesiące)	Rozpoznanie	Leczenie
1.	43	M	23	36	ZDN	wenlafaksyna 300 mg
2.	54	K	26	4	ZD	lamotrygina 75 mg, lit 750 mg, olanzapina 5 mg, escitalopram 10 mg, prometazyyna 100 mg
3.	34	K	19	2	ZDN	reboksetyna 10 mg, risperidon 3 mg

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

4.	52	K	37	5	ZD	amitriptylina 250 mg, lit 500 mg, memantyna 10 mg
5.	26	M	18	24	ZDN	citalopram 40 mg, lamotrygina 100 mg
6.	41	K	31	14	ZDN	wenlafaksyna 150 mg
7.	69	K	59	7	ZD	reboksetyna 6 mg, olanzapina 5 mg, zolpidem 10 mg, prometazyna 75 mg
8.	37	K	20	21	ZD	amitriptylina 100 mg, lit 1250 mg
9.	55	K	50	5	ZDN	paroksetyna 30 mg, mirtazapina 15 mg
10.	54	K	40	7	ZD	fluoksetyna 20 mg, olanzapina 10 mg, prometazyna 50 mg
11.	67	K	58	7	ZD	wortiooksetyna 10 mg, mirtazapina 30 mg, bupropion 300 mg, walproiniany 600 mg, lorazepam 1 mg, prometazyna 25 mg
12.	71	K	57	5	ZDN	reboksetyna 12 mg, olanzapina 5 mg
13.	55	K	38	2	ZD	lit 750 mg, wenlafaksyna 225 mg, olanzapina 15 mg, estazolam 2 mg, prometazyna 50 mg
m*	50,6	11K	36,6	10,6	6 ZDN	
SD*	13,9	2 M	15,4	10,3	7 ZD	

\* w odpowiednich rubrykach; m – średnia arytmetyczna (*mean*), SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); K – kobieta; M – mężczyzna, ZDN – zaburzenia depresyjne nawracające, ZD – zaburzenie dwubiegunowe

Po terapii rTMS odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HDRS i CGI. Obserwowano także poprawę w zakresie grupy objawów charakteryzujących jakość snu w skali HDRS. W AIS uzyskano poprawę na poziomie trendu. Nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach otrzymanych z dzienniczków snu i aktygrafii. Wyniki otrzymane przed terapią i po terapii rTMS przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Wyniki

		Wszyscy			ZDN		ZD	
		Średnia	SD	p	Średnia	SD	Średnia	SD
HDRS	przed rTMS	19,5	4,2		18,3	4,2	20,4	4,2
	po rTMS	11,2	7,2	<0,01	14,2	8,2	8,7	5,7
	zmiana w %	-43%			-22%		-57%	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Punkt 4 – zasypianie	przed rTMS	1,2	0,9		1,0	0,9	1,3	1,0
	po rTMS	0,7	0,9	<0,05	0,7	1,0	0,7	0,8
	zmiana w %	-40%			-33%		-44%	
Punkt 5 – utrzymanie snu	przed rTMS	0,8	0,8		0,8	0,8	0,9	0,9
	po rTMS	0,4	0,8	<0,05	0,5	0,8	0,3	0,8
	zmiana w %	-55%			-40%		-67%	
Punkt 6 – wczesne budzenie się	przed rTMS	0,9	0,9		0,7	0,8	1,1	0,9
	po rTMS	0,2	0,4	<0,05	0,3	0,5	0,1	0,4
	zmiana w %	-75%			-50%		-88%	
CGI	przed rTMS	4,2	0,6		3,9	0,5	4,4	0,5
	po rTMS	2,8	1,2	<0,01	3,4	1,1	2,2	1,0
	zmiana w %	-34%			-13%		-50%	
AIS	przed rTMS	11,3	3,9		12,4	4,5	10,6	3,5
	po rTMS	9,7	5,3	=0,07	12,0	4,8	8,0	5,3
	zmiana w %	-15%			-3%		-24%	
Dane pochodzące z dzienników snu								
SOL	przed rTMS	0,9	0,6		0,8	0,6	1,0	0,6
	po rTMS	1,1	0,5	n.s.	0,8	0,5	1,3	0,5
	zmiana w %	16%			1%		27%	
Całkowity czas snu	przed rTMS	7,3	1,9		6,4	1,3	7,8	2,1
	po rTMS	7,5	1,4	n.s.	6,8	0,7	8,2	1,5
	zmiana w %	4%			5%		5%	
Dane pochodzące z aktygrafii								
SOL	przed rTMS	28,0	12,3		23,8	4,7	31,6	15,8
	po rTMS	29,2	11,8	n.s.	27,0	8,1	31,0	14,6
	zmiana w %	4%			13%		-2%	
SE	przed rTMS	83,5	5,7		83,1	6,2	83,8	5,8
	po rTMS	83,6	6,0	n.s.	83,8	6,4	83,5	6,2
	zmiana w %	0%			1%		0%	
FI	przed rTMS	31,7	13,2		32,6	15,0	30,9	12,6
	po rTMS	33,3	12,8	n.s.	29,5	13,0	36,6	12,6
	zmiana w %	5%			-9%		19%	
M24hA	przed rTMS	177,4	82,7		200,1	114,2	157,9	43,1
	po rTMS	173,8	70,6	n.s.	167,8	95,2	179,0	48,6
	zmiana w %	-2%			-16%		13%	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

MDA	przed rTMS	274,0	118,8		299,9	168,1	251,8	58,5
	po rTMS	270,1	107,7	n.s.	252,5	143,7	285,2	73,6
	zmiana w %	-1%			-16%		13%	
MNA	przed rTMS	20,4	11,3		21,3	13,8	19,6	9,9
	po rTMS	20,1	10,7	n.s.	19,7	12,7	20,4	9,8
	zmiana w %	-1%			-7%		4%	

ZDN – zaburzenia depresyjne nawracające, ZD – zaburzenia afektywne dwubiegunowe, HDRS – skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*), CGI – skala ogólnego wrażenia klinicznego (*Clinical Global Impressions*), AIS – Ateńska Skala Bezsenności (*Athens Insomnia Scale*), SOL – latencja snu (*sleep onset latency*, w godzinach), SE – wydajność snu (*sleep efficiency*), FI – indeks fragmentacji snu (*fragmentation index*), M24hA – średnia aktywność dobową (na minutę) (*mean 24 h activity per minute*), MDA – średnia aktywność w ciągu dnia (na minutę) (*mean daytime activity per minute*), MNA – średnia aktywność w ciągu nocy (na minutę) (*mean nocturnal activity per minute*).

Ze względu na podobną liczbę osób z ZDN i ZD (6 vs. 7) post hoc porównano wpływ stymulacji na obie te podgrupy. Ich mała liczebność pozwoliła jedynie na opisową formę porównania, zaprezentowaną w tabeli 2. Ponadto, również post hoc, badano wpływ terapii rTMS na nasilenie grup objawów depresji wydzielonych ze skali HDRS zgodnie z modelem Cole'a i Motivali (*Cole and Motivala model*) [26]. Należą do nich objawy osiowe depresji (pozycje 1–3), bezsenność (pozycje 4–6), niepokój (pozycje 9–13, 15) oraz czynnik „somatyczny” (pozycje 7, 8, 14, 16, 17). Analiza statystyczna wykazała poprawę w obrębie wszystkich czterech grup objawów. Szczegółowe wyniki podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3. Wpływ rTMS na nasilenie grup objawów depresji wydzielonych ze skali HDRS zgodnie z modelem Cole'a i Motivali [26]

	Przed rTMS		Po rTMS		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
Objawy osiowe (pozycje 1–3)	4,6	1,1	2,3	1,8	0,003
Bezsenność (pozycje 4–6)	2,9	2,3	1,3	2,0	0,028
Niepokój (pozycje 9–13, 15)	7,0	1,6	4,0	3,0	0,012
Czynnik „somatyczny” (pozycje 7, 8, 14, 16, 17)	5,1	1,4	3,6	1,8	0,021

HDRS – 21-punktowa skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*).

### Omówienie wyników

Uzyskane wyniki wskazują, że rTMS raczej nie powoduje istotnej poprawy w zakresie obiektywnie ocenianej jakości snu u osób z depresją. Potwierdzono korzystny wpływ rTMS na nasilenie objawów depresji. Poprawę obserwowaną w zakresie grupy objawów odzwierciedlających jakość snu w HDRS i poprawę na



poziomie trendu w nasileniu objawów w AIS należy przypisać raczej subiektywnej percepcji snu.

Wynik ten może dziwić, biorąc pod uwagę obiektywną poprawę w zakresie snu po terapii rTMS stwierdzoną u osób z chorobą Parkinsona [27]. Ponadto opisywano, że u pacjentów z depresją rTMS zwiększała miejscowo czynność delta w EEG i opóźniała fazę snu REM [28, 29]. Zmiany takie pozwalały spodziewać się, że rTMS może poprawić ciągłość snu, normalizować jego architekturę i zwiększać jego regenerującą wartość.

Autorzy rozważają szereg powodów, za sprawą których uzyskane wyniki nie spełniają oczekiwań. W pierwszej kolejności mogą za to odpowiadać czynniki genetyczne, w szczególności zmieniona ekspresja genów, które odpowiadają za modulację endogenego cyklu okołodobowego (np. miRNA-182). Geny te wpływają na czynność jądra nadskrzyżowaniowego (*suprachiasmatic nucleus* – SCN), które umiejscowione jest w przedniej części podwzgórza i które uważa się za główny synchronizator rytmów okołodobowych u człowieka [30]. Zgodnie z wiedzą autorów nigdy nie badano wpływu rTMS na SCN. Jednakże biorąc pod uwagę, że pole magnetyczne emitowane przez rTMS nie pobudza struktur podkorowych [21], można się spodziewać, że zmiana rytmów okołodobowych zawiadywana przez SCN nie może być wywoływana przez rTMS.

Ponadto zwiększenie aktywności metabolicznej w lewostronnej korze przedczołowej, do którego dochodzi w przebiegu stymulacji wysoką częstotliwością [31], może osłabiać możliwy korzystny wpływ rTMS na sen. Rozumowanie takie opiera się na obserwacji, że u osób zdrowych mózgowy metabolizm zmniejsza się podczas fazy snu NREM w obszarach czołowych, ciemieniowych i skroniowych [32]. U pacjentów z depresją sen ma znacznie mniejszy wpływ na metabolizm w tych okolicach [33]. rTMS przez zwiększenie metabolizmu może pogłębiać wcześniej opisaną nieprawidłowość obecną u osób z depresją. Gdy uwzględnimy tę okoliczność, alternatywny protokół stymulacji stosowany w depresji, który obejmuje niską częstotliwość stosowaną w okolicy DLPFC po prawej stronie, może wiązać się z lepszym wynikiem leczenia.

Innym wyjaśnieniem braku poprawy w zakresie obiektywnej jakości snu może być to, że u wielu pacjentów bezsenność nie jest wywoływana przez czynniki związane z chorobą, ale przede wszystkim przez czynniki behawioralne, np. małą aktywność fizyczną w ciągu dnia i długi czas spędzany w łóżku [34]. W prezentowanym badaniu zmienne związane z tymi ostatnimi czynnikami, np. mała aktywność motoryczna w ciągu dnia, jak i zmniejszona efektywność snu, nie zmieniły się mimo poprawy w zakresie objawów depresji. W celu skutecznego leczenia zaburzeń snu powinno się w pierwszej kolejności zastosować odpowiednie interwencje poznawczo-behawioralne ukierunkowane na zachowania negatywnie wpływające na sen. Jednakże subiektywnie odczuwana poprawa jakości snu, osiągnięta w przebiegu obecnego badania, także ma znaczenie terapeutyczne, gdyż subiektywna bezsenność jest bardzo częstym problemem w populacji polskiej i generalnej, istotnie pogarszającym codzienne funkcjonowanie [35].

Analiza wpływu rTMS dokonana osobno dla pacjentów z ZDN i ZD musi mieć, ze względu na małą liczebność grup, charakter spekulatywny. Wydaje się, że rTMS przynosi większą korzyść chorym z ZD zarówno pod względem nastroju, jak i su-

biektywnie ocenianej jakości snu. W pomiarach aktygraficznych rTMS wydaje się wywierać wpływ polegający na wzroście aktywności motorycznej w grupie z ZD i jej spadku w grupie z ZDN. Wyniki te wymagają jednak replikacji w grupach o odpowiedniej liczebności.

### Ograniczenia badania

Mała liczebność badanej grupy mogła ujemnie wpłynąć na możliwość stwierdzenia korzystnego wpływu tej metody terapeutycznej na sen. Szczególnie trend w kierunku zmniejszenia nasilenia bezsenności obserwowany w AIS mógłby stać się istotny statystycznie po rekrutacji większej liczby pacjentów. Nie zaobserwowano jednakże trendów w pomiarach aktygraficznych. Przyjmowanie przez pacjentów leków promujących sen i leków normotymicznych dalej utrudnia ocenę pomiarów i efektów leczenia. Trzeba jednak podkreślić, że mimo stosowanego leczenia nasilenie objawów zaburzeń snu oceniane w skali AIS odpowiadało rozpoznaniu bezsenności, tak więc farmakoterapia promująca sen była niewystarczająca. Ponadto nie przeprowadzono katamnezy. Możliwe, że ocena jakości snu w kilka tygodni po zakończeniu terapii rTMS mogłaby dostarczyć odmiennych wyników niż te, które uzyskano bezpośrednio po zakończeniu interwencji. Rozumowanie takie opiera się na doświadczeniach z wieloma lekami przeciwdepresyjnymi (np. wenlafaksyną), które podobnie jak rTMS zwiększają czynność w obszarze DLPFC po stronie lewej. W niektórych doniesieniach stwierdzono, że pogarszają one wstępnie jakość snu, ale po kilku tygodniach poprawiają ją [36]. W końcu brak grupy kontrolnej uniemożliwia oddzielenie otrzymanego efektu terapeutycznego od efektu placebo oraz od efektu regresji do średniej, związanego z możliwym, naturalnym przemijaniem epizodu depresyjnego.

### Wnioski

W przedstawionym badaniu potwierdzono korzystny wpływ rTMS na stan psychiczny pacjentów z depresją (aczkolwiek niekontrolowany za pomocą grupy otrzymującej placebo). Nie obserwowano poprawy w zakresie obiektywnej jakości snu. Można to tłumaczyć udziałem mechanizmów neurobiologicznych, takich jak brak działania TMS na SCN, czy nasileniem czynności metabolicznej w okolicy DLPFC związanym ze stosowanym protokołem stymulacji. Znaczenie mogły też mieć czynniki behawioralne biorące udział w rozwoju bezsenności. Mała liczebność badanej grupy mogła także przyczynić się do zaobserwowanego braku wpływu rTMS na obiektywną jakość snu.

### Piśmiennictwo

1. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. *Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study*. BMC Psychiatry 2014; 14: 342.

2. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis*. J. Clin. Psychiat. 2014; 75(5): 477–489.
3. Poleszczyk A. *Przechaskowa stymulacja magnetyczna w leczeniu różnych zaburzeń psychicznych – przegląd najważniejszych badań i najnowszych informacji*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(4): 779–789.
4. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH i wsp. *Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)*. Clin. Neurophysiol. 2014; 125(11): 2150–2206.
5. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M i wsp. *Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial*. Arch. Gen. Psychiat. 2010; 67(5): 507–516.
6. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z i wsp. *Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial*. Biol. Psychiat. 2007; 62(11): 1208–1216.
7. Berlim MT, Eynde van den F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. *Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials*. Psychol. Med. 2014; 44(2): 225–239.
8. Zyss T. *Przechaskowa stymulacja magnetyczna w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(1): 117–134.
9. Zyss T, Zięba A, Dudek D, Datka W, Siwek M, Wróbel A i wsp. *Badania drugiej fazy nad skutecznością i bezpieczeństwem długotrwałej powtarzalnej szybkoczęstotliwościowej przeczaskowej stymulacji magnetycznej w terapii depresji*. Acta Bio-Optica et Informatica Medica. 2011; 17(4): 301–307.
10. Stewart R, Besset A, Bebbington P, Brugha T, Lindesay J, Jenkins R i wsp. *Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years*. Sleep 2006; 29(11): 1391–1397.
11. Nutt D, Wilson S, Paterson L. *Sleep disorders as core symptoms of depression*. Dialogues in Clinical Neuroscience 2008; 10(3): 329–336.
12. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. *Sleep as a biomarker for depression*. Int. Rev. Psychiatr. 2013; 25(5): 632–645.
13. Wirz-Justice A. *Biological rhythm disturbances in mood disorders*. Int. Clin. Psychopharm. 2006; 21(Suppl. 1): 11–15.
14. Ağargün MY, Kara H, Solmaz M. *Sleep disturbances and suicidal behaviour in patients with major depression*. J. Clin. Psychiat. 1997; 58(6): 249–251.
15. Vellante F, Cornelio M, Acciavatti T, Cinosi E, Marini S, Dezi S i wsp. *Treatment of resistant insomnia and major depression*. Clin. Ter. 2013; 164(5): 429–435.
16. Gitlin M. *Treatment-resistant bipolar disorder*. Mol. Psychiatr. 2006; 11(3): 227–240.
17. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. *The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale*. J. Psychosom. Res. 2003; 55(3): 263–267.
18. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research*. Clin. Neurophysiol. 2009; 120(12): 2008–2039.
19. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL i wsp. *Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in*

- patients with depression: A placebo-controlled crossover trial.* Am. J. Psychiat. 1997; 154(12): 1752–1756.
20. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A i wsp. *Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: Clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial.* Neuropsychopharmacol. 2009; 34(2): 522–534.
  21. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V i wsp. *A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee.* Clin. Neurophysiol. 2012; 123(5): 858–882.
  22. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. *Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression.* Lancet 1996; 348(9022): 233–237.
  23. Ray S, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK, Mishra BR, Zia-ul-Haq M. *Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex in depression: A randomized sham controlled study.* J. Affect. Disorders 2011; 128(1–2): 153–159.
  24. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised (DHEW Publ No ADM 76–338).* Rockville: MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
  25. Hamilton M. *Development of a rating scale for primary depressive illness.* British Journal of Social and Clinical Psychology 1967; 6(4): 278–296.
  26. Cole JC, Motivala SJ, Dang J, Lucko A, Lang N, Levin MJ i wsp. *Structural Validation of the Hamilton Depression Rating Scale.* J. Psychopathol. Behav. 2004; 26(4): 241–254.
  27. Dijk van KD, Møst EI, Van Someren EJ, Berendse HW, Werf van der YD. *Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease.* Movement Disord. 2009; 24(6): 878–884.
  28. Cohrs S, Tergau F, Riech S, Kastner S, Paulus W, Ziemann U i wsp. *High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep.* Neuroreport. 1998; 9(15): 3439–3443.
  29. Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H i wsp. *Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode.* Brain Stimul. 2013; 6(3): 390–396.
  30. Medina AB, Lechuga DA, Escandón OS, Moctezuma JV. *Update of sleep alterations in depression.* Sleep Science 2014; 7(3): 165–169.
  31. Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM i wsp. *Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: Present status and future potential.* J. ECT. 1999; 15(1): 39–59.
  32. Nofzinger EA, Buysse DJ, Miewald JM, Meltzer CC, Price JC, Sembrat RC i wsp. *Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking.* Brain 2002; 125(Pt 5): 1105–1115.
  33. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM i wsp. *Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression.* Arch. Gen. Psychiat. 2005; 62(4): 387–396.
  34. Perlis ML, Ellis JG, Kloss JDM, Riemann DW. *Etiology and pathophysiology of insomnia.* W: Kryger MH, Roth T, Dement WC red. *Principles and practice of sleep medicine*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2017, s. 769–784.

35. Nowicki Z, Grabowski K, Cubała WJ, Nowicka-Sauer K, Zdrojewski T, Rutkowski M i wsp. *Rozpowszechnienie subiektywnej bezsenności w populacji polskiej*. Psychiatr. Pol. 2016; 50(1): 165–173.
36. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. *Sleep and antidepressant treatment*. Curr. Pharm. Design. 2012; 18(36): 5802–5817.

Adres: Jakub Antczak  
Katedra Neurologii UJ CM  
53-503 Kraków, ul. Botaniczna 3

Otrzymano: 22.11.2016  
Zrecenzowano: 13.12.2016  
Otrzymano po poprawie: 10.01.2017  
Przyjęto do druku: 15.01.2017