

*Antoni Kalinowski, Łukasz Świącicki*

## **Inne metody terapii biologicznej**

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **1. Elektrowstrząsy (EW)**

W świetle wieloletnich doświadczeń klinicznych i badań kontrolowanych EW należy uznać za metodę o udowodnionej skuteczności w terapii depresji (dowody typu A) (M. Fink, 1979, 2001, W.M. Mc Donald i wsp. 2002, C.P. Freeman, 1995, L. Kalinowsky i wsp., 1982, A. Kalinowski, 2003). Wszystkie standardy terapii depresji uwzględniają EW jako metodę skuteczną i bezpieczną. Wskaźnik uzyskiwanych popraw w epizodach depresji mieści się w przedziale 60–80% i uchodzi za najwyższy wśród dostępnych metod leczenia depresji. Przeważa opinia, że zabiegi dwustronne są bardziej bezpieczne niż jednostronne. Zabiegi EW są wykonywane w stanie znieczulenia ogólnego i zwiotczenia mięśniowego. W nowoczesnych aparatach efekt działania prądu na o.u.n. jest oceniany za pomocą zapisu eeg.

Liczba zabiegów na jedną kurację mieści się w przedziale 10–19. Po zakończeniu kuracji u części chorych zachodzi potrzeba stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobieżenia nawrotom epizodów depresyjnych (w zaburzeniach depresyjnych nawracających) lub nawrotowi objawów tego samego (leczonego) epizodu depresyjnego.

#### *Wskazania*

Od lat osiemdziesiątych wśród psychiatrów panuje powszechna zgoda, że EW stosuje się głównie w leczeniu głębokich zaburzeń depresyjnych, szczególnie z nasilonymi myślami i tendencjami samobójczymi.

U chorych z zaburzeniami afektywnymi, także dwubiegunowymi, w zaburzeniach depresyjnych nawracających i w pojedynczych epizodach depresyjnych EW stosuje się jako metodę z wyboru w następujących sytuacjach:

1. w zaburzeniach afektywnych o obrazie:

- depresji psychotycznej,
- depresji z wybitnie nasilonymi myślami i tendencjami samobójczymi, osłupienia depresyjnego lub znacznie nasilonego zahamowania psychoruchowego, szczególnie gdy choremu grozi odwodnienie i wyniszczenie z powodu długotrwałego nieprzyjmowania posiłków,

- w zaburzeniach depresyjnych ze znacznie nasilonym niepokojem psychoruchowym (agitacją), którego opanowanie wymagałyby stosowania wielu leków (polipragmazja) i/lub unieruchomienia chorego,
  - w zaburzeniach depresyjnych u chorych ze współistniejącymi chorobami somatycznymi uniemożliwiającymi stosowanie jakichkolwiek leków psychotropowych (agranulocytoza, duża leukopenia, poważne uszkodzenie miększu wątroby i in.),
2. w katatonii ostrej (tzw. katatonia śmiertelna),
  3. w ostrej manii (ze zmąceniem świadomości) u chorych, u których leki psychotropowe są nieskuteczne lub nie można ich zastosować, a zwłaszcza gdy choremu grozi wyczerpanie z powodu nie dającego się opanować podniecenia psychoruchowego i gdy farmakoterapia stwarza duże ryzyko wystąpienia powikłań somatycznych.

EW jako metoda leczenia drugiego rzutu są stosowane w:

- depresjach lekoopornych,
- depresjach przewlekłych w przebiegu zaburzeń afektywnych,
- u osób w wieku podeszłym, zwłaszcza przy współistniejących schorzeniach somatycznych,
- u kobiet w ciąży w zaburzeniach afektywnych (ciężkich depresjach), schizofrenicznych i schizoafektywnych,
- złośliwym zespole neuroleptycznym,
- schizofrenii katatonicznej,
- schizofrenii opornej na inne metody terapii (z wyłączeniem schizofrenii przewlekłej).

### *Przeciwwskazania*

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania EW są choroby przebiegające ze wzmożeniem ciśnienia śródczaszkowego oraz – zdaniem wielu autorów – świeży zawał mięśnia sercowego i świeży krwotok wewnątrzczaszkowy.

Do przeciwwskazań względnych należą:

- duży tętniak mózgu lub tętnicy głównej,
- odklejenie siatkówki,
- guz chromochłonny nadnerczy (phaeochromocytoma),
- zakrzepowe zapalenie żył,
- jaskra z zamkniętym kątem przesączania,
- miejscowe uszkodzenie mózgu,
- choroby zwiększające ryzyko związane ze stosowaniem znieczulenia ogólnego (infekcje górnych dróg oddechowych, choroby krtani i jamy ustnej zmniejszające drożność górnych dróg oddechowych, stężenie hemoglobiny niższe od 10 g/dl),
- nieskuteczność EW w czasie uprzednich kuracji,
- wystąpienie istotnych niepożądanych objawów somatycznych i psychologicznych w czasie obecnej kuracji.

### *Objawy niepożądane, powikłania*

Najpoważniejszym powikłaniem związanym z EW, na szczęście rzadkim, jest zgon. W literaturze podawany jest wskaźnik – 2 zgony na 100 tys. zabiegów. Do zgonu dochodzi tuż po zabiegu; jest on skutkiem niemiarowości komorowej, zatrzymania serca, zakrzepu naczyń wieńcowych.

Do innych poważnych powikłań należą: zawał mięśnia sercowego, niewydolność wieńcowa, migotanie komór, zatrzymanie serca, zapaść sercowo-naczyniowa, pęknięcie tętniaka serca lub mózgu, tętnicy głównej. Rzadko występują: przedłużony bezdech u chorych z niską aktywnością pseudocholinesterazy, co przedłuża działanie sukcyńlocholiny (powikłanie obserwowane u chorych na jaskrę otrzymujących pilokarpinę, obniżającą aktywność cholinesterazy), kurcz krtani, stan padaczkowy. Ponadto mogą się pojawić napady drgawkowe tzw. późne, których ryzyko wystąpienia jest zwiększane przez stosowanie eufiliny, wysokich dawek niektórych neuroleptyków, soli litu, obecność zaburzeń elektrolitowych i stosowanie więcej niż jednego zabiegu w czasie sesji terapeutycznej. Przedłużający się napad drgawkowy zwiększa możliwość wystąpienia zaburzeń świadomości i pamięci po napadzie.

Do najczęstszych objawów niepożądanych związanych z leczeniem EW należą zaburzenia pamięci, do stosunkowo częstszych – bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty. Mogą się zdarzać uszkodzenia zębów.

Opisywano występowanie po zabiegu reakcji paniki, lęku, gwałtownego podniecenia i zespołu ostrych zaburzeń świadomości, których powstaniu sprzyjają: sędziwy wiek chorego, zaburzenia procesów poznawczych przed leczeniem, współistniejące poważne choroby somatyczne, zwłaszcza neurologiczne, jednoczesne z EW podawanie leków psychotropowych.

U 1% chorych leczonych zabiegami jednostronnymi, a u 2% dwustronnymi stwierdzano trwałe zaburzenia pamięci. Aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń procesów poznawczych i zaburzeń pamięci związanych z leczeniem EW, należy:

- stosować zabiegi jednostronne (zwłaszcza u osób pracujących umysłowo),
- stosować raczej dwa, a nie trzy zabiegi w tygodniu,
- stosować odpowiednie dawki prądu,
- odpowiednio umiejscowić elektrody,
- podawać tlen w czasie zabiegu (wentylować chorego),
- stosować leki takie, jak piracetam, fizostygmina, T<sub>3</sub>, kofeina.

Monitorowanie chorych z zaburzeniami rytmu serca, niedokrwieniem mięśnia sercowego, wszystkich osób w wieku podeszłym, a także kobiet w ciąży w czasie każdego zabiegu zwiększa bezpieczeństwo kuracji.

### *EW u kobiet w ciąży*

EW mogą być stosowane w każdym trymestrze ciąży; są oceniane jako bezpieczne w II i III trymestrze (mniej danych o I trymestrze), mają przewagę nad farmakoterapią, ponieważ wiąże się z nią ryzyko teratogennego działania na płód. Uważa się, że ryzyko teratogennego działania leków anestezjologicznych nie jest większe od ryzyka związanego z lekami psychotropowymi. Nie stwierdzono, aby

EW ujemnie wpływały na rozwój noworodka. Należy zastrzec, że metodę tę należy stosować tylko wtedy, kiedy przewiduje się dobry efekt leczniczy, i w sytuacjach, kiedy zachodzi konieczność uzyskania poprawy w krótkim czasie. Dobrym prognostykiem poprawy jest obecność w obrazie choroby objawów afektywnych, zwłaszcza depresyjnych.

#### *Technika zabiegu*

Zabieg wykonuje zespół złożony z doświadczonego psychiatry, anestezjologa i wyszkolonej w tym celu pielęgniarki. Zadaniem psychiatry jest obsługa aparatu do EW, dobór odpowiedniej dawki prądu potrzebnej do wywołania pełnego napadu, ocena przebiegu napadu. W zabiegach dwustronnych elektrody umieszcza się w okolicach czołowo-skroniowych lub skroniowo-ciemieniowych. Przy stosowaniu zabiegów jednostronnych (według d'Elia) elektrodę skroniową (dolną) umieszcza się na półkuli niedominującej 3 cm nad punktem środkowym na linii łączącej kąt oczodołu z przewodem słuchowym zewnętrznym, a elektrodą ciemieniową (górną) 3 cm poniżej mediany czaszki w linii przewodu słuchowego zewnętrznego.

Anestezjolog podaje dożylnie atropinę 0,5–1 mg, tiopental 3,5–4,5 mg/kg i skopolinę 0,5–0,75 mg/kg, prowadzi sztuczne oddychanie i monitoruje czynności życiowe pacjenta.

Pielęgniarka przygotowuje pacjenta, stosując odpowiedni żel, samą wodę, roztwór alkoholu z małą ilością soli fizjologicznej, tampony nasycone solą fizjologiczną celem zmniejszenia oporu skóry w miejscach umiejscowienia elektrod. Tuż przed zabiegiem usuwa u pacjenta spinki z włosów, wszelkie ozdoby i protezy zębowe, rozluźnia ubranie.

#### *Zagadnienia prawne*

W świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia (w związku z art. 33 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego z dnia 19.08.1994) EW należą do grupy świadczeń zdrowotnych, których stosowanie wymaga zgody pacjenta lub jego przedstawiciela ustawowego (dotyczy osób przyjętych do szpitala psychiatrycznego bez zgody).

## **2. Deprywacja snu (bezsenne noce, *sleep deprivation*, ang.)**

Deprywacja snu, (całkowite lub częściowe) pozbawienie snu nocnego jest stosowana jako pomocnicza metoda leczenia zaburzeń depresyjnych. Po raz pierwszy opisana przez Pfluga i Tolle'go (1971). Skuteczna (doraźnie) w różnego rodzaju zaburzeniach depresyjnych (skuteczniejsza w depresjach typu endogennego niż w depresjach neurotycznych) (Wu i Bunney, 1990), oraz w depresjach w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej niż w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego (Szuba i wsp., 1991). Na doraźną skuteczność deprywacji snu w leczeniu depresji wskazują wyniki badań randomizowanych (Kuhs i wsp., 1996.), nie ma natomiast badań z kontrolą placebo ze względu na charakter tej metody leczenia. W większości badań opisywano efekt pojedynczej bezsennej (lub

częściowo bezsennej) nocy. Niewiele badań dotyczy dłuższych serii zabiegów. Nie wiadomo, czy skuteczność pierwszej bezsennej nocy pozwala na przewidywanie skuteczności następnych – efekt taki stwierdzili co prawda Holsboer-Traschler i wsp. (1988), ale nie potwierdzili go Kuhs i wsp. (1996). Trwałość efektu przeciwdepresyjnego jest niewielka, z reguły objawy depresji nawracają po kolejnej przespanej nocy lub nawet po krótkiej drzemce w ciągu dnia (zwłaszcza w godzinach porannych) (Wiegand i wsp., 1993), stąd też zastosowanie metody jest ograniczone. Wydłużenie przeciwdepresyjnego efektu bezsennej nocy można uzyskać łącząc deprywację snu z fototerapią (Colombo i wsp., 2000). Deprywacja snu jest również wykorzystywana do potencjalizacji efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych (Kuhs i wsp., 1996), jednak skuteczność takiego postępowania wymaga potwierdzenia w szerszych badaniach kontrolowanych.

#### *Objawy niepożądane*

Po bezsennej nocy obserwuje się niekiedy krótkotrwałe pogorszenie stanu psychicznego, senność oraz zmianę fazy na hipomaniakalną (rzadziej maniakalną).

### **3. Fototerapia**

Fototerapia, ekspozycja na jaskrawe, najczęściej białe, światło o natężeniu od 2500 do 10000 luksów jest stosowana jako leczenie z wyboru w terapii depresji zimowej w przebiegu choroby afektywnej sezonowej. Wyniki randomizowanych badań kontrolowanych potwierdzają skuteczność stosowania fototerapii w tym wskazaniu (Eastman i wsp., 1998). Wyniki badań dotyczących leczenia światłem depresji o przebiegu niesezonowym są niejednoznaczne – wskazywano zarówno na skuteczność porównywalną z lekami przeciwdepresyjnymi, jak i na zupełny brak skuteczności. Zagadnienie wymaga dalszych badań.

Fototerapia stanowi standard postępowania terapeutycznego w leczeniu depresji zimowej i jest stosowana jako metoda wspomagająca w depresjach innego typu.

Zabiegi fototerapii stosuje się zwykle przez 14–30 dni, codzienne, w zależności od intensywności światła od pół godziny do 2 godzin.

Objawy niepożądane: poważniejszych nie obserwowano. Opisano pojedyncze przypadki zmiany fazy na maniakalną.

### **4. Przechaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation* – TMS)**

Przechaszkowa stymulacja magnetyczna (stosowana także jako powtarzająca się przechaszkowa stymulacja – rTMS) jest procedurą nieinwazyjną, polegającą na działaniu na wybrany rejon mózgu zmiennego pola magnetycznego (generującego pole elektryczne) w celu pobudzenia danego obszaru. W psychiatrii są podejmowane próby stosowania rTMS głównie w stanach depresyjnych. Najczęstszym celem stymulacji jest grzbietowo-boczna kora przedczołowa. Przeprowadzono randomizowane badanie z kontrolą placebo (George i wsp., 2000, Berman, 2000), ale ich

wyniki nie są jednoznaczne. Wielkość efektu w przypadku rTMS w leczeniu depresji ocenia się jako niewielką i zmienną być może zależną od intensywności impulsu (Padberg, 2002). W chwili obecnej metodę uznaje się za eksperymentalną i wymagającą dalszych badań. Kuracja rTMS trwa od 5 do 20 dni (wg różnych źródeł) podczas 1 zabiegu stosuje się od 200 do 2000 bodźców.

Stosowanie rTMS stwarza ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych.

## 5. Stymulacja nerwu błędnego

Stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS) jest procedurą inwazyjną stosowaną w leczeniu padaczki odpornej na farmakoterapię. Ponieważ zaobserwowano zmiany nastroju u leczonych w ten sposób chorych, przeprowadzono wstępne badania dotyczące możliwości stosowania tego typu zabiegów u osób z depresją lekooporną. Wstępne wyniki badań są zachęcające.

Tabela 1. Elektrowstrząsy – interakcje

Leki	Postępowanie	Następstwa kliniczne
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne + leki anestetyczologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efekty sercowo-naczyniowe (zatrzymanie pracy serca, migotanie komór)</li> <li>• bradykardia</li> <li>• obniżenie progu drgawkowego</li> </ul>	odstawienie przed kuracją EW
Inne leki przeciwdepresyjne (amoksapina, maprotylina, trazodon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• znaczne obniżenie progu drgawkowego</li> <li>• stan padaczkowy</li> <li>• zaburzenia rytmu serca</li> </ul>	odstawienie przed kuracją EW
Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (fluoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• działanie drgawkorodne</li> <li>• wydłużenie lub skrócenie czasu trwania napadu</li> <li>• teoretyczna możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego</li> <li>• możliwość interakcji z lekami anestetyczologicznymi</li> </ul>	odstawienie na dwa tygodnie przed planowaną kuracją EW (w przypadku fluoksetyny 3–5 tygodni)
Bupropion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wydłużenie czasu trwania napadu</li> <li>• majaczenie ponapadowe</li> </ul>	odstawienie przed kuracją EW
IMAO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazanie do podawania leków anestetyczologicznych i obniżających ciśnienie tętnicze krwi (w razie takiej potrzeby podczas zabiegu EW)</li> <li>• hiper- i hipotensja, gorączka, drgawki, wygórowanie odruchów, hepatotoksyczność</li> <li>• podwyższenie progu drgawkowego</li> </ul>	odstawienie na 2 tygodnie przed kuracją EW

Tabela 1. Elektrowstrząsy – interakcje (2)

Leki	Postępowanie	Następstwa kliniczne
Benzodiazepiny	<ul style="list-style-type: none"> <li>● skrócony czas trwania napadu</li> <li>● podwyższenie progu drgawkowego</li> <li>● obniżenie progu drgawkowego</li> <li>● mniejsza skuteczność terapeutyczna EW, konieczność większej liczby zabiegów do uzyskania efektu terapeutycznego</li> </ul>	odstawienie na kilka dni przed kuracją EW, stopniowe obniżanie dawki do dawki koniecznej (w szczególnych przypadkach)
Alprazolam	<ul style="list-style-type: none"> <li>● osłabienie działania przeciwdepresyjnego EW jednostronnych</li> <li>● nasilenie zaburzeń pamięci i procesów poznawczych</li> </ul>	odstawienie przed kuracją EW
Neuroleptyki (zwłaszcza klozapina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● działanie hipotensyjne</li> <li>● działanie drgawkorodne (napady późne)</li> <li>● synergizm z EW i lepszy efekt terapeutyczny w niektórych postaciach schizofrenii</li> </ul>	odstawienie przed kuracją EW (klozapiny na 7–10 dni)
Lit	<ul style="list-style-type: none"> <li>● obniża próg drgawkowy</li> <li>● przedłuża napad drgawkowy</li> <li>● zwiększa czynność cholinergiczną mózgu i uwalnia acetylocholinę</li> <li>● zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg</li> <li>● nasilenie zaburzeń pamięci po zabiegu</li> <li>● przedłużone działanie sukcynylcholiny</li> </ul>	odstawienie na 7 dni przed kuracją EW
Leki nootropowe (piracetam) Kofeina Teofilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● agonista cholinergiczny</li> <li>● zmniejszają zaburzenia pamięci (?)</li> <li>● wydłuża czas trwania napadu</li> <li>● wydłuża czas trwania napadu</li> <li>● stan padaczkowy (opisy kazuistyczne)</li> <li>● zgon (opis kazuistyczny)</li> </ul>	dane eksperymentalne 500–2000 mg dożylnie 10 min. przed zabiegiem EW odstawienie przed kuracją EW
Leki $\beta$ -adrenolityczne (propranolol, labetalol, osmolol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● podwyższenie progu drgawkowego</li> <li>● skrócenie czasu trwania napadu</li> <li>● ryzyko bradykardii, hipotensji</li> <li>● zwalniają czynność serca i obniżają tętnicze ciśnienie krwi (zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w czasie zabiegu EW)</li> </ul>	propranolol 1–2 mg i.v. (0,05–0,2 mg/kg i.v.), labetalol i osmolol stosowane w razie konieczności obniżenia tętniczego ciśnienia krwi i tachykardii w czasie zabiegu EW
Leki anestetyczne (tiopental, metoheksyton)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● skracają czas trwania napadu</li> <li>● zaburzenia rytmu serca</li> <li>● nasilenie amnezji po zabiegu</li> </ul>	

Tabela 1. Elektrowstrząsy – interakcje (3)

Leki	Postępowanie	Następstwa kliniczne
Hormony tarczycy (trójiodotyronina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● potencjalizacja efektów przeciwdepresyjnych EW</li> <li>● zmniejszenie zaburzeń amnestycznych</li> </ul>	
Blokery kanału wapniowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>● zmniejszają niedotlenienie mózgu w czasie zabiegu</li> <li>● zmniejszają zaburzenia pamięci (?)</li> </ul>	

Źródło: A. Kalinowski (2003)

## Piśmiennictwo

1. Berman R.M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A.P., Hoffman R.E., Hu X.S., Charney D.S., Boutros N.N.: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 332–337.
2. Colombo C., Lucca A., Benedetti F., Barbini B., Campori E., Smeraldi E.: Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interactions. *Psychiat. Res.*, 2000, 95, 43–53.
3. Eastman C.I., Young M.A., Fogg L.F., Liu L., Meaden P.M.: Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998, 55, 883–889.
4. Fink M.: *Convulsive Therapy*, Raven Press, New York, 1979.
5. Fink M.: Convulsive therapy: a review of the first 55 years, *J. Affect. Disorders*, 2001, 63, 1–15.
6. Freeman C.P. (ed.): *The ECT Handbook* Royal College of Psychiatrists, London, 1995.
7. George M.S., Nahas Z., Molloy M., Speer A.M., Oliver N.C., Li X.-B., Arana G.W., Risch S.C., Ballenger J.C.: A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression, *Biol. Psychiatry*, 2000, 48, 962–970.
8. Giedke H., Schwarzler F.: Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med. Rev.*, 2002, 6, 361–377.
9. Holsboer-Traschler E., Wiedemann K., Holsboer F.: Serial partial sleep deprivation in depression-clinical effects and dexamethasone suppression test results. *Neuropsychobiology*, 1988, 19, 73–78.
10. Kalinowski A.: Elektrowstrząsy, w: A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 188–196.
11. Kalinowsky L.B., H. Hippins, H.E. Klein: *Biological Treatment in Psychiatry*, Grune und Stratton, New York – London, 1982.
12. Kuhs H., Farber D., Borgstadt S., Mrosek S., Tolle R.: Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomized study. *J. Affect. Disorder*, 1996, 37, 31–41.
13. Malhi G.S., Sachdev P.: Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *J. Psychosom. Res.*, 2002, 709–719.
14. McDonald W.M., W.V. Mc Call, Ch.M. Epstein: *Electroconvulsive therapy: Sixty years of progress and comparison with transcranial magnetic stimulation and vagal nerve stimulation*, w: Davis K.L., D. Charney, J.T. Coyle, Ch. Nemeroff (red.): *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*, Lipincott Williams a. Wilkins, Philadelphia, 2002, str. 1097–1108.

15. Padberg F., Zwanzger P., Keck M.E., Kathmann N., Mikhael P., Ella R., Rupprecht P., Thoma H., Hampel H., Toschi N., Muller H.-J.: Repetitive transcranial stimulation (rTMS) in major depression. *Neuropsychopharmacol.*, 2002, 27, 638–645.
16. Pflug B., Tolle R.: Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug, *Nervenarzt*, 1971, 42, 117–124.
17. Szuba M.P., Baxter L.R., Fairbanks L.A., Guze B.H., Schwartz J.M.: Effect of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biol. Psychiatry*, 1991, 30, 817–829.
18. Święcicki Ł.: Leczenie światłem, w: A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski, J. Wciórka (red.): *Psychiatria*, t. III, Urban i Partner, 2003, str. 197–202.
19. Wiegand M., Riemann D., Schreiber W., Lauer C.J., Berger M.: Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 467–476.
20. Wu J.C., Bunney W.E.: The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse; review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry*, 1990, 147, 14–21.