

*Wojciech Jernajczyk*

## **Wpływ leczenia amitryptyliną na parametry stadium REM snu u chorych depresyjnych**

Zakład EEG/EMG Instytutu Psychiatrii i Neurologii

### **Streszczenie**

Dwunastu pacjentów depresyjnych dwubiegunowych, leczonych amitryptyliną, badano polisomnograficznie w celu sprawdzenia zmian wzorca snu REM. W trzech warunkach: a) po 2 tygodniach bez leczenia, b) w 7 dniu leczenia optymalną dawką amitryptyliny (125–300 mg), c) w 21 dniu leczenia optymalną dawką amitryptyliny, wykonano pomiary latencji stadium REM (LR), czasu REM (RT), gęstości REM (RD), latencji ruchów oczu (LEM) i średniej latencji ruchów oczu (M-LEM). W porównaniu z badaniem wyjściowym stwierdzono w 7 dniu leczenia wydłużenie LR, LEM1, M-LEM, skrócenie RT i zmniejszenie RD, a w 21 dniu leczenia tylko wydłużenie LEM 1, M-LEM.

Osiągnięte rezultaty wskazują na niejednorodny i trudny do prostego tłumaczenia wpływ amitryptyliny na sen REM. Wskazują także na niezbędność badań wpływu na sen leków psychotropowych działających selektywnie.

### **Summary**

In order to test the changes of REM pattern in depression, 12 bipolar depressive patients were polisomnographically examed during amitryptiline treatment. Latency of REM sleep (LR), REM time (RT), REM density (RD), latency of eye movement (LEM) and mean latency of eye movement (M-LEM) were measured under 3 conditions: a) after 2 weeks wash out period (baseline), b) in 7th day of treatment with optimal dose of amitryptiline (125–300 mg/die), c) in 21st day of treatment with optimal dose of amitryptiline.

In comparison with baseline the significant prolongation of RL, LEM1, M-LEM, decrease of RT and increase of RD in 7th day of treatment, as well as prolongation of LEM1 and M-LEM in 21st day of amitryptiline treatment were found.

The result suggests, that the influence of amitryptiline on REM sleep is complex and incompletely understood. The future researches with selective compounds are necessary.

### **Wstęp**

Badania wzorca eeg snu u pacjentów z chorobami psychicznymi budziły początkowo nadzieje, iż doprowadzą do odpowiedzi na podstawowe pytania dotyczące patogenezy objawów i zespołów psychopatologicznych. Wieloletnie już badania prowadzone w bardzo licznych pracowniach polisomnograficznych na świecie, nie pozwoliły opracować powszechnie uznanej, spójnej teorii związku zaburzeń snu z zespołami lub objawami psychopatologicznymi.

Większość badaczy uważa, że w depresji endogennej pojawiają się następujące zmiany wzorca snu:

1. skrócenie latencji REM
2. wydłużenie latencji snu
3. zmniejszenie ilości snu stadium 3 i 4 NREM
4. częste budzenie, zwłaszcza w końcowej części snu
5. zwiększenie aktywności okoruchowej, zwłaszcza w pierwszym cyklu REM (1, 2, 11).

Niestety, żadna z wymienionych wyżej zmian nie jest swoista dla wzorca snu chorych z depresją.

Skrócenie latencji REM obserwowaliśmy w grupie chorych uzależnionych od alkoholu, u których wystąpił zespół otępienny (6).

Zmniejszenie ilości snu delta jest zjawiskiem typowym dla procesu starzenia (4, 5, 15, 16). Wyrażna redukcja tego snu następuje po 40 r.ż., zwłaszcza u mężczyzn (4, 15).

Wydłużenie latencji snu oraz zwiększenie liczby i czasu przebudzeń jest obserwowane w wielu różnych typach zaburzeń snu spowodowanych rozmaitymi przyczynami (14). Innymi trudnościami są np. zmiany wzorca snu i narastanie potrzeby snu proporcjonalnie do aktywności człowieka (3). Wiadomo jednak, że przez długi okres życia człowieka względnie stabilnym parametrem snu jest ilość stadium REM, zwłaszcza wyrażona jako procent całkowitego snu (5, 6, 15).

Ten fakt stał się impulsem szukania zjawisk związanych ze stadium REM, które mogłyby być użyteczne w badaniach somnograficznych u pacjentów z depresją. Wprowadziłem parametr latencja ruchów oczu LEM i średnia latencja ruchów oczu M-LEM, który znamienne różnicował grupy osób zdrowych i depresyjnych. M-LEM była krótsza w grupie chorych w fazie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (8).

Pomiary LEM i M-LEM wykonane w Departamencie Psychiatrii Uniwersytetu Kalifornijskiego San Diego wykazały również znamienne skróceną M-LEM u chorych z depresją jednobiegunową (major depression – DSM-III-R). Co ciekawsze, wartości M-LEM w grupach zdrowych i chorych depresyjnych badanych w Warszawie i San Diego były w zasadzie identyczne (10).

W badaniach wpływu leczenia amitryptyliną na M-LEM i LEM na niewielkiej kilkuosobowej grupie chorych depresyjnych stwierdziłem wydłużenie się M-LEM i LEM w trakcie terapii (9).

Opracowanie obecne ma na celu stwierdzenie, czy LEM i M-LEM oraz inne parametry stadium REM ulegają zmianom w trakcie leczenia amitryptyliną i jaki jest kierunek tych zmian oraz czy potwierdzi się poprzednio stwierdzane wydłużenie LEM i M-LEM podczas terapii.

## **Material i metoda**

Materiałem badawczym było 26 polisomnogramów 10 pacjentów w fazie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (bipolar depression – DSM-III-R).

10 polisomnogramów po 2 tygodniach bez przyjmowania leków psychotropowych. Kolejne 10 polisomnogramów w 7 dniu leczenia optymalną dawką amitryptyliny (125–300 mg/die). Ostatnie 6 polisomnogramów wykonano u 6 z opisanych powyżej 10 pacjentów w 21 dniu leczenia optymalną dawką amitryptyliny.

Technikę badań snu nocnego i kodowanie polisomnogramów wykonano według standardów Rechtschaffen-Kalesa (12).

Analizowano następujące parametry stadium REM:

1. Latencje stadium REM (RL)
2. Czas trwania stadium REM (RT)
3. Procent stadium REM (R%)
4. Gęstość ruchów oczu (RD) dla całego snu oraz 1 i 2 cyklu REM (najmniejsza liczba cykli u badanych)
5. Latencja ruchów oczu (LEM) (dla 1 i 2 cyklu REM)
6. Średnia latencja ruchów oczu (M-LEM).

W porównaniu z poprzednio stosowaną metodą pomiarów (8, 9, 10) wprowadzono następujące zmiany:

Ad. 4

Zastosowano metodę pomiaru gęstości ruchów oczu wg Snydera (13) zmodyfikowaną przez Gillina (7) i przystosowaną do pomiaru w zapisie przy przesuwie papieru 1,5 cm = 1 sek.

Ad. 5 i 6

a) Zdefiniowano szybki ruch oczu jako symetryczne wychylenie w kanałach eeg, które zachowuje proporcję gdzie czas trwania wychylenia do amplitudy tego wychylenia jest mniejszy niż 1. I tylko takie zmiany w kanałach eeg brano pod uwagę przy określaniu LEM i RD.

b) Początek stadium REM określano w niektórych wypadkach nie od początku 1 składki kodowanej jako REM, lecz od punktu gdy po wyraźnej zmianie eeg pojawiło się także wyraźne obniżenie napięcia mięśniowego. Różnice te wynosiły w stosunku do początku 1 składki REM kilka do kilkunastu sekund.

Oznaczono średnie i odchylenia standardowe. Porównano grupy testem t-Studenta.

## Rezultaty

Wartości średnie i odchylenia standardowe parametrów snu REM oraz zmienność statystyczną różnic powodowanych trzema warunkami badania przedstawiono w tabeli 1.

Latencja stadium REM ulega wyraźnemu wydłużeniu w 7 dniu leczenia amitryptyliną w porównaniu z badaniem przed leczeniem. Wartość ta w 21 dniu leczenia ulega ponownie wyraźnemu skróceniu.

Zmniejsza się czas snu REM w 7 dniu leczenia amitryptyliną (58 min. vs 77.2,  $p < 0.04$ ), a w 21 dniu nieznacznie wzrasta.

Tabela 1. Parametry stadium REM 10 chorych depresyjnych leczonych amitryptyliną

Parametry	Przed leczeniem		7 dzień leczenia		21 dzień leczenia		p <
	×	SD	×	SD	×	SD	
L.R. (min)	56,8	33,01 <sup>Δ</sup>	119,2	57,0 <sup>Δ</sup>	90,2	68,19	Δ0,02
R.T. (min)	77,2	21,0 <sup>Δ</sup>	58,0	21,3 <sup>Δ</sup>	62,8	33,3	Δ0,04
R%	20,0	5,1	16,9	8,2	17,1	6,3	ns
LEM1 (sek)	13,5	9,0 <sup>ΔΦ</sup>	41,2	32,1 <sup>Δ</sup>	53,7	31,5 <sup>Φ</sup>	Δ0,025 Φ0,03
LEM2 (sek)	23,9	26,0	26,7	21,1	55,2	72,3	ns
M-LEM (sek)	22,92	20,82 <sup>ΔΦ</sup>	36,6	19,5 <sup>Δ</sup>	55,0	49,19 <sup>Φ</sup>	Δ0,018 Φ0,02
RD 1	0,057	0,03	0,058	0,026	0,054	0,025	ns
RD 2	0,051	0,026	0,078	0,03	0,058	0,020	ns
RD	0,053	0,014 <sup>Δ</sup>	0,073	0,025 <sup>Δ</sup>	0,058	0,016	Δ0,04

Δ przed leczeniem vs 7 dzień leczenia

Φ przed leczeniem vs 21 dzień leczenia

Procent st. REM nie wykazuje różnic statystycznie istotnych w żadnym z trzech warunków badania.

M-LEM w trakcie leczenia amitryptyliną wyraźnie wydłużał się i wynosił 22.92 sek. przed leczeniem, 36.6 sek. w 7 dniu leczenia ( $p < 0.018$ ) oraz 55.0 sek. w 21 dniu leczenia ( $p < 0.02$ ).

Podobnie zmieniał się LEM w 1 cyklu REM i zmiany te były istotne statystycznie. W 2 cyklu REM mimo że LEM zachowywał się podobnie nie były to różnice znamienne.

RD dla całego snu wykazywał różnice między okresem przed leczeniem oraz w 7 dniu leczenia 0.053 vs 0.073,  $p < 0.04$ .

Nie ma różnic między pomiarami w 7 i 21 dniu leczenia amitryptyliną.

## Dyskusja

Obecne badania potwierdziły wcześniejsze dane o zmianach zachodzących pod wpływem leczenia w długości trwania LEM i M-LEM u chorych depresyjnych z chorobą afektywną dwubiegunową. Wskaźniki te ulegają wyraźnemu istotnemu statystycznie (z wyjątkiem cyklu 2 REM) wydłużeniu.

Ponadto zwiększyła się aktywność okoruchowa w 7 dniu leczenia, wydłużyła się latencja REM, a zmniejszył się czas snu REM także w 7 dniu terapii amitryptyliną.

Wyniki uzyskane są na małych grupach i choć potwierdzają poprzednie dane, należy traktować je bardzo ostrożnie.

Z drugiej strony podobieństwo kierunku i istotności różnic uzyskano pomimo pewnych zmian metody w porównaniu z poprzednimi badaniami

(8, 9, 10) pomiaru LEM i M-LEM oraz całkowitej zmiany metody pomiaru aktywności okoruchowej.

Wielokierunkowy wpływ amitryptyliny na przeżywalność neuronalną utrudnia prowadzenie spekulacji nt. mechanizmów obserwowanych zmian. Wydaje się, że działanie amitryptyliny na układ cholinergiczny odgrywa tu najważniejszą rolę. Potwierdziłoby to hipotezę cholinergiczno-serotonergicznego balansu regulującego cykle NREM-REM w czasie snu (7).

Niemniej trudno odpowiedzieć na pytanie, czy zmiany te są przede wszystkim wynikiem wpływu amitryptyliny, czy też wycofywania się depresji. Intuicyjnie należałoby przyjąć, że główną rolę ma amitryptylina.

Jednak zmiany wszystkich parametrów poza LEM i M-LEM w 21 dniu leczenia amitryptyliną w kierunku wartości tych parametrów przed leczeniem podważa, a przynajmniej utrudnia ten kierunek wnioskowania. Dalsze badania na większych grupach pacjentów, a także ocena zmian parametrów snu u leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi, w tym działającymi selektywnie na mechanizmy neuroprzebieżnikowe, wydają się obiecujące i konieczne.

Kolejnym, zapoczątkowanym już w naszej pracowni, kierunkiem badań powinno być poznanie wpływu wyżej wymienionych leków na sen zdrowych ochotników.

## Piśmiennictwo

1. Benca R.M., Mood Disorders. W: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, 1994.
2. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A., Gillin J.C. (1992) Sleep and psychiatric disorders: A metaanalysis. Arch. Gen. Psychiatry 49: 651.
3. Dijk D.J., Brunner D.P., Borbely A.A., Time course of EEG power density during long sleep in humans. The American Physiological Society 1990: 650-661.
4. Ekiert H., Jernajczyk W. (1994) Normy wzorca EEG snu dla zdrowej populacji polskiej w wieku 60-79 lat. Psychiatria Polska nr 4 vol. XXVIII: 489.
5. Ekiert H., Jernajczyk W. (1994) Norms of EEG sleep patterns for healthy Polish population aged from 20 to 59 years. Psychiatria Polska. Supplement (Selected works) 3, XXVIII: 83.
6. Ekiert H., Jernajczyk W. EEG sleep pattern in alcoholics with psychoorganic syndrome. Wiener Zeitschrift für suchtforschung. International symposium new approaches in the treatment of addiction. 20-25, 1991.
7. Gillin J.C., Sutton C., Run C., Kelsoe J., Dupont R.M., Darko D., Risch C., Golshan S., Janowsky D. (1991). The cholinergic rapid eye movement induction test with arecoline in depression. Arch. Gen. Psychiatry 48: 264.
8. Jernajczyk W. (1986) Latency of eye movement and other REM sleep parameters in bipolar depression. Biol. Psychiatry 21: 465.
9. Jernajczyk W. (1988) The influence of amitryptiline on LEM and other REM sleep parameters in bipolar depression. XVIth CINP, Munich, 15-19 August, 1988.
10. Jernajczyk W., Valladares-Neto D., Golshan S., Gillin J. Ch. Short Mean Latency to eye Movements (M-LEM) during REM sleep in depressed patients without short REM latency. Biol. Psychiatry (w druku).
11. Kupfer D.J. (1976) REM latency, a psychobiological marker for primary depressive disease. Biol. Psychiatry 11: 159-174.

12. Rechtschaffen A., Kales A., (1968) A manual of standard techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington D.C.: Government Printing Office.
13. Snyder F. (1968) Electroencephalographic studies of sleep in depression. W: Kline NS, Laska E. (red.) Computers and Electronic Devices in Psychiatry, Orlando, FL. Grune and Stratton, 272-305.
14. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. A, SD. A Rochester, MN. 1990.
15. Williams R.L., Karacam I., Hurch C.J. Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications. J. Wiley and Sons, New York 1974.
16. Webb W.B. Disorders of aging sleep. W: Emser W., Kurtz D., Webb W.B. (red.) Sleep aging and related disorders. Kruger, Bared 1987, 1-12.