

Total sleep deprivation with sleep phase advance in treatment-resistant depression

Całkowita deprivacja snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie w terapii depresji lekoopornej

Ewa Dopierała, Ewa Ferencztajn-Rochowiak, Maria Chłopocka-Woźniak, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

Objectives. Treatment-resistant depression (TRD) is defined as a lack of adequate improvement after at least two appropriate courses of antidepressant drugs. Total sleep deprivation (TSD), just as sleep phase advance (SPA), is one of the methods of chronotherapy and their combination in the TRD could lead to a significant improvement. In this study, we examined the use of TSD with SPA in the TRD during pharmacotherapy.

Material and methods. The study was comprised of 12 patients with TRD in the course of bipolar or unipolar mood disorder. Single TSD followed by three nights with SPA were used during ongoing drug therapy. Efficacy was evaluated using the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) on the day before the TSD and on 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th and 14th day after the TSD.

Results. The mean HAM-D scoring before treatment was 22.7 ± 6.3 . On the first day after the TSD, scoring decreased to 9.6 ± 3.9 , six patients obtained remission (50%) and two of them (17%) showed improvement. Finally, on the 14th day of the research, the mean scoring was 9.5 ± 10.5 , eight patients (67%) met the criteria for remission and the remaining 4 patients (33%) still presented depressive symptoms.

Conclusions. During the study of the integrated chronotherapy, we observed a significant antidepressant effect in the form of rapid improvement and remission in a substantial proportion of patients with treatment-resistant depression. The effect maintained in the following days.

STRESZCZENIE

Cel pracy. Depresja lekooporna (*treatment-resistant depression*, TRD) definiowana jest jako brak istotnej poprawy po co najmniej dwóch prawidłowo przeprowadzonych kuracjach za pomocą leków przeciwdepresyjnych. Całkowita deprivacja snu (*total sleep deprivation*, TSD), podobnie jak przesunięcie rytmu sen-czuwanie (*sleep phase advance*, SPA), jest jedną z metod chronoterapii i ich łączne stosowanie w leczeniu TRD może



Received 17.11.2015
Accepted 14.01.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

KEYWORDS

- treatment-resistant depression
- sleep deprivation
- sleep phase advance

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja lekooporna
- deprivacja snu
- przesunięcie rytmu sen-czuwanie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ewa Dopierała
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
ul. Szpitalna 27/33, 62-170 Poznań, Poland
phone: +48 661 433 899, email: dopierala.ewa@gmail.com

prowadzić do znaczącej poprawy. W prezentowanym badaniu sprawdzaliśmy skuteczność zastosowania TSD z SPA w leczeniu depresji lekoopornej w trakcie trwającej farmakoterapii.

Materiał i metody. Badaniem objęto 12 pacjentów z TRD w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej lub jednobiegunowej. W trakcie trwającej terapii farmakologicznej zastosowano jednorazową TSD z następującymi po sobie trzema nocami z SPA. Skuteczność była oceniana za pomocą 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) w dniu poprzedzającym TSD oraz w 1., 2., 3., 4., 5., 6. i 14. dniu po TSD.

Wyniki. Średnia punktacja w skali HAM-D przed leczeniem wynosiła $22,7 \pm 6,3$. Dzień po TSD obniżyła się do $9,6 \pm 3,9$, sześciu pacjentów (50%) osiągnęło remisję, a 2 (17%) poprawę. Ostatecznie w 14. dobie badania średnia punktacja wynosiła $9,5 \pm 10,5$, ośmiu pacjentów (67%) spełniało kryteria remisji, pozostali 4 pacjenci (33%) w dalszym ciągu prezentowali objawy depresyjne.

Wnioski. W trakcie powyższej zintegrowanej terapii chronobiologicznej zaobserwowaliśmy istotny efekt przeciwdepresyjny w postaci szybkiej poprawy i remisji, utrzymujący się w kolejnych dniach badania u znacznej części pacjentów z depresją lekooporną.

Introduction

Drug-resistant depression covers a considerable percentage of patients undergoing pharmacological treatment. It is defined as depression in the course of which no improvement was observed as a result of two consecutive treatments with antidepressants of varied pharmacological mechanisms, used in appropriate dosages and throughout an appropriate period of time (Dudek 2015). The aim of the antidepressant treatment is to obtain remission, which translates into the results below 8 scoring points in the Hamilton Scale for Depression (HAM-D), below 10 scoring points in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) or below 6 points in the Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report (QIDS-SR). Non-obtaining remission is connected with a risk or a subsequent deterioration in the course of the disease and a higher rate of relapse. The definition of an improvement is usually understood as a reduction in depression severity by at least 50% as compared with the initial state according to the HAM-D, MADRS or QIDS-SR scales (Mauskopf *et al.* 2009; Rybakowski 2012).

Twenty years ago, Fava and Davidson (1996) revealed that among patients treated with properly selected doses of antidepressants for 6 weeks in 29–46% of patients, a significant improvement was not observed, while in 19–34% there was no improvement at all (reduction of less than 25%). An extensive study STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), conducted 10 years later in the US which covered 3671 subjects with severe depression without psychotic symptoms, showed that the remission percentage was 36.8%, 30.6%, 13.7%, 13.0%, respectively, for the first, second, third and fourth course of pharmacological treatment (Rush *et al.* 2006).

Disturbances of the circadian rhythm constitute an important pathogenetical factor in the affective disorders, and their normalisation with chronotherapy

may occupy a significant place in the therapeutic treatment. Sleep deprivation (SD) is one of the chronotherapy methods applied in the psychiatric treatment. It has been known for several decades that a single total sleep deprivation (TSD) leads to a quick mood improvement in depression patients. The first description of mood improvement after a sleepless night was presented by Pflug and Tölle (1971). Since then, SD has been used on numerous occasions for experimental purposes to deepen the understanding of pathophysiology of depression. Studies on sleep deprivation conducted at the Department of Adult Psychiatry of the Poznan University of Medical Sciences pointed to the fact that a single SD has a beneficial, however short-term, effect on the clinical picture of endogenous depressions (Sydor *et al.* 1978). On the other hand, in patients presenting symptoms of depression syndrome of psychogenic origin no significant clinical changes were observed (Sydor 1985). 25 years ago, Wu and Bunney (1990) presented a meta-analysis covering 1700 patients treated for depression and subjected to TSD. It was observed that approximately 50–60% of them obtained instant mood improvement whereof in 83% of the respondents, the effect disappeared after recovery sleep on following night.

Apart from reports on the results of TSD, we can also find descriptions referring to a selective REM sleep deprivation, which originates from the theory in which REM sleep is prolonged in depression patients, while NREM sleep is shortened (Kupfer *et al.* 1976). In three weeks' time, Vogel *et al.*, by using selective REM sleep deprivation obtained a gradual, yet more long-term antidepressive activity in half of the patients (Vogel *et al.* 1980). Another report presented an effect of a partial sleep deprivation in the second half of the night, which is usually dominated by the REM sleep. These results were similar to those which used TSD. It suggests that the antidepressant effect is connected with sleep deprivation in the second half of the night (Wirz-Justice *et al.* 2013).

It is not known, however, what minimal amount of sleep deprivation is necessary to obtain the antidepressant result, but there are reports stating that two hours of sleep deprivation in the middle of the night have a clinical effect. It is also still not obvious how many hours of sleep deprivation are needed to get a full antidepressant effect. On the other hand, the studies in which TSD and partial SD were directly compared showed a higher efficacy of TSD (Giedke *et al.* 1990).

The greatest number of publications describing the effect of sleep deprivation regards TSD. Its instant effects, a low onerousness of side effects and the simplicity in performance have certainly influenced the number of tests carried out with its application (Gillin 1983). It consists in maintaining the waking state for 36 hours. It lasts from the morning of the first day until the evening of the following day. During this time naps are not allowed due to the possible reduction of the therapeutic effect. Certainly, the waking state cannot last forever and SD ends with the first sleep episode. Taking into consideration previous studies, it should be expected that the mood deteriorates the next morning upon waking up, even when a considerable improvement had been observed the previous day (Wu and Bunney 1990). Depressive symptoms are usually less intense than before SD; but in the following days, gradual deterioration takes place and symptoms intensification returns to the state prior to the therapy (Giedke and Schwarzler 2002).

In order to maintain the antidepressant effect, the repetitive SD was initiated, which resulted in a typical fluctuation of symptoms ranging from improvement following SD and deterioration of the mental condition as a result of sleep with a slight final therapeutic result. During a few next weeks from restoration of a normal sleep-wake cycle, typical mood deterioration was observed and the intensification of symptoms comes back to the starting point before therapy (Benedetti *et al.* 1999). In 2007, Benedetti *et al.* showed that in persons who observed improvement as a result of SD, there is a forward advance of the sleep-wake cycle as compared with the state before the treatment, which could not be observed in subjects in whom there was no reduction of the depression symptoms.

At present, the most recommended therapy model is a single TSD followed by three nights with SPA by 5, 3, and 1 hour forward, respectively, and a bright light therapy (BLT) in the morning. Another possible treatment method is a 6-day pattern, covering 3 nights with TSD alternately with nights when it is recommended to advance the sleep phases (time advance as described above) as well as a daily 30-minute bright light therapy in the morning. Once any of the above treatments are finished, it is recommended to maintain the sleep-wake rhythm advance, appropriate sleep hygiene, continuation of pharmacotherapy and bright light therapy (Wirz-Justice *et al.* 2013).

It was proved that the application of sleep deprivation combined with pharmacotherapy may bring measurable benefits. Acceleration and augmentation of antidepressants' activity was confirmed (tricyclic and new generation drugs) by SD. There are also numerous reports on the efficacy of combining SD with lithium therapy (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker 1999; Wirz-Justice *et al.* 2013).

Wu *et al.* (2009) revealed that the efficacy of the integrated antidepressant therapy where pharmacotherapy, TSD, SPA and BLT were combined, the reduction of depressive symptoms was significantly greater in patients treated with the integrated therapy as compared with the patients undergoing only pharmacotherapy.

There are reports regarding the efficacy of TSD combined with SPA and BLT in drug-resistant depression. Benedetti *et al.* (2005) described the effect of repeated TSD combined with BLT in patients with drug-resistant depression in the course of BD. 44% of drug-resistant patients and 70% of the control group revealed reduction by half of the result in the HAM-D scale (Benedetti *et al.* 2005). In 2013, Echizenya *et al.* used TSD (1 day) combined with SPA (3 subsequent days), BLT and pharmacotherapy in 13 patients suffering from drug-resistant depression. In 8 out of 13 patients, an improvement was observed (a 50-per cent or higher reduction according HAM-D), which maintained until the last, i.e. the 20th day. In 2014, Benedetti *et al.* showed the antidepressive and anti-suicidal efficacy as a result of combination of BLT, lithium pharmacotherapy and 3-times repeated TSD in drug-resistant depression in the course of BD. 70% among the studied group obtained a 50% improvement on the HAM-D scale in the 1st week and it maintained for a month in 55% of subjects. Suicidal tendencies decreased among the patients who observed improvement and also in those with no improvement.

The mechanism of sleep deprivation should be considered in the context of the pathogenic factors of depression. SD enhances the dopaminergic (Ebert *et al.* 1996), noradrenergic (Muller *et al.* 1993) and serotonergic neurotransmission (Salomon *et al.* 1994); it has also effect on the glutamatergic system (Murck *et al.* 2009). SD improves neuroplasticity, mainly by the increase of concentration of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Gorgulu and Caliyurt 2009).

Sleep deprivation has an effect on the immunological system. As a result of SD, the level of cytokines changes in a different way in healthy persons than in depression patients. SD leads to, for example, the increase of interleukin-6 concentration (IL-6), which comes back to the initial level after a sleep episode in depression patients and remains lifted in the control group. The amount of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) is initially higher in depressive patients than in healthy persons. In patients observing the antidepressant effect after SD, the

IL-1RA level significantly increases during TSD, contrary to the patients with no antidepressant effect, while in healthy persons the IL-1RA level goes up during the sleep after deprivation (Voderholzer *et al.* 2012). Recently, however, the study on animal model revealed the lack of the increase of susceptibility to infections in mice deprived of the REM sleep as compared with the control group, which undermines a general belief that the lack of sleep also increases susceptibility to infections (Sá-Nunes *et al.* 2016).

Furthermore, sleep deprivation has an effect on the hormone system, leading to, for example, the increase of thyroid hormones concentration (Pereira and Anderson 2014) and cortisol (Voderholzer *et al.* 2004).

Numerous neuroimaging studies showed metabolic and functional changes in patients who underwent SD. Prior to the procedure, the patients with a good antidepressant effect of sleep deprivation revealed a much increased metabolism within the orbital medial prefrontal cortex and the ventral anterior cingulate cortex, compared to patients with no effect and to healthy individuals. After SD, the activity of these regions became normalised, the pace of glucose metabolism and blood flow was reduced, while within the dorsolateral prefrontal cortex there was an increased activity, which correlated with the clinical improvement (Wu *et al.* 1999; Wu *et al.* 2008; Bosch *et al.* 2013).

It is also supposed that one of the significant antidepressant mechanisms of action of SD is its connection with the 'resetting' of the abnormal functioning of the circadian clock genes (Bunney and Bunney 2013).

SD has a therapeutic effect in various types of depression disorders, regardless of the age of patients and disease etiology; it also reduces the negative symptoms of schizophrenia. Slightly stronger effects of SD are observed in men than in women (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker 1999). Contraindications for using SD include psychotic symptoms (Benedetti *et al.* 1999), a mixed state (Wehr *et al.* 1987) and epilepsy (Giedke and Schwarzler 2002).

The side-effect of sleep deficiency include increased irritability, anxiety, somatic complaints (Kahn-Greene *et al.* 2007), general physical exhaustion, dysfunctions of cognitive functions (Allhola and Polo-Kantola 2007) as well as intensification of psychotic symptoms in patients (Benedetti *et al.* 1999). At the biological level, sleep deficiency results in the hormone and metabolic dysfunctions (Copinschi 2005), increased appetite and the risk of obesity and diabetes (Taheri *et al.* 2004).

The mechanism of action of SPA is considered in the context of the hypothesis of sleep phase advance in depression. Depressive disorders may be connected with abnormal relation between sleep phases and other circadian rhythms. A forward advance of the sleep-wake cycle may synchronise sleep phases with other biological rhythms and lead to the improvement in this mechanism

(Wehr *et al.* 1979). Other study shows that sleep at an inappropriate part of a day in depression patients after TSD has a negative effect on the mood, and recovery sleep may induce relapse of the disease after a successful SD, especially if patients sleep between an early morning and before noon (Riemann *et al.* 1993). The risk of relapse of symptoms after a successful sleep deprivation may be reduced by advancing the time of sleep and by avoiding the sleep by the treated individual in the above-mentioned time range.

The aim of our pilot study was to examine the efficacy of TSD with SPA in the therapy of drug-resistant depression during an ongoing pharmacotherapy. The study was approved by the Bioethical Committee of the Poznan University of Medical Sciences (resolution No. 777/15).

Methodology

Subjects of the study

12 individuals participated in the study (10 females and 2 males) aged between 21 and 62 years of age (on average 44 years old) diagnosed with drug-resistant depression in the course of unipolar affective disease (6 individuals) and bipolar disorder (6 individuals). The average time of disease was 10.3 ± 9.9 years (between 1 and 31 years), while the mean duration of episode of illness 7.33 ± 5.73 months (between 4 and 20 months). All studied subjects were hospitalised in the Department of Adult Psychiatry of the Poznan University of Medical Sciences and gave a conscious consent to participate. The average hospitalisation period prior to the TSD and SPA procedure was 18.3 ± 7.6 days (between 10 and 30 days).

In the course of the last depressive episode, prior to hospitalisation, at least two adequate antidepressant therapies were applied with appropriate dosages of drugs for the appropriate period of time. On the first day of hospitalisation, the treatment was modified. In a part of patients combined therapies were applied with two or more antidepressants. The mood stabilisers of the 1st and 2nd generation were used in accordance with recommendations in the bipolar disorder and in order to augmentation of antidepressants in case of severe forms of drug-resistant depressions in the unipolar disorder. Treatments were applied with due care for the combined therapies and in accordance with the Polish pharmacological treatment standards for drug-resistant depression (Dudek 2015). Pharmacotherapy in particular individuals is presented in Table 1.

The total sleep deprivation procedure with the sleep phase advance

Prior to the application of the therapy each patient underwent a detailed subjective and objective examination, the laboratory tests were performed (blood cell count,

Table 1 Drug therapy used in individual patients

| Patient's No | Diagnosis | Antidepressants | Mood stabilisers | Other drugs |
|--------------|-----------|--|--|-------------|
| 1 | BD | venlafaxine | lit olanzapine | |
| 2 | UD | fluoxetine mianserin venlafaxine | lit quetiapine | |
| 3 | BD | bupropion reboxetine venlafaxine | lithium carbamazepine quetiapine | |
| 4 | UD | clomipramine bupropion | lithium olanzapine | |
| 5 | BD | fluoxetine venlafaxine | lithium lamotrigine | |
| 6 | UD | venlafaxine | quetiapine | |
| 7 | BD | venlafaxine | lithium valproates quetiapine lamotrigine | |
| 8 | BD | venlafaxine | lithium quetiapine | nimodipine |
| 9 | UD | venlafaxine | lithium quetiapine | buspirone |
| 10 | UD | venlafaxine | quetiapine | |
| 11 | UD | mirtazapine paroxetine venlafaxine | quetiapine lamotrigine | |
| 12 | BD | venlafaxine, sertraline | lithium | |

BD – bipolar disorder

UD – unipolar depression

electrolyte concentration, thyroid hormone concentration, general urine analysis) as well as ECG. On the basis of the collected medical history, epilepsy and psychotic symptoms in the course of the current depression episode were excluded. During the procedure, all the medications were administered in line with the previous dosage system.

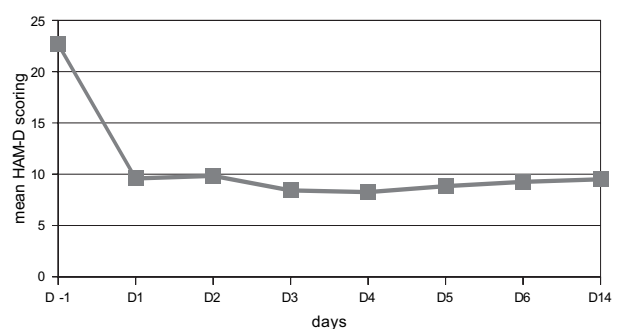
The procedure covered a 4-day schedule which included one day with TSD and 3 consecutive days with the sleep phase advance (SPA). On the first day, the patients underwent a total sleep deprivation which consisted in deprivation of sleep for 36 hours. The waking state was maintained from 6.30 in the morning until 6.30 in the evening of the following day. On the second day, the sleep time was between 6.30 pm and 2.30 am; on the third day – from 8.30 pm to 4.30 am and on the fourth – from 10.30 pm to 6.30 am. Outside the dedicated time, naps were forbidden due to the possible worsening of therapeutic effect. Once the procedure was terminated, the advance of the sleep-wake rhythm was maintained (sleep from 10.30 pm to 6.30 am) as well as sleep hygiene was observed (8 hours of sleep at night without sleeping during the day).

Psychometric assessment

The observation period lasted from the day preceding TDS (D-1) up to the 14th day of the procedure. On the first day of the study (D0) TSD was performed and on the following three days (D1, D2, D3) SPA was applied. Changes in depression intensification were assessed with the 17-point Hamilton scale (HAM-D). The measurements were made on the following days, on the day preceding the test (D-1), on the six consecutive days after commencement of TSD (D1, D2, D3, D4, D5, D6) and on the 14th day of the procedure (D14). The inclusion criterion was drug-resistance in the course of depression, i.e. lack of adequate reaction to two correctly performed therapies with antidepressants. A clinical improvement was assumed to be a reduction by half or more ($\geq 50\%$) of the scoring in the Hamilton scale as compared with the condition on the day preceding the therapy (D-1), while remission was assumed to be at the level of ≤ 7 points. In the course of the study, the mental and physical condition of patients was regularly examined, also in the context of the side-effects of TDS and SPA.

Results

The application of total sleep deprivation with the sleep phase advance significantly reduced the intensification of depression in studied subjects on the first day upon TSD, and this effect maintained throughout the time of the study. The mean scoring on the Hamilton scale for depression prior to the procedure was 22.7 ± 6.3 , a day after the total sleep deprivation 9.6 ± 3.9 and on the last day (14) of the study 9.5 ± 10.5 . The mean HAM-D scoring on individual days of the study is presented in the Figure 1.

**Figure 1** Mean HAM-D scoring for each day of the study

On the first day of the study (D1), remission was observed in 6 patients (50%) and 2 subjects (17%) presented an improvement. On the following days, the number of individuals fulfilling the improvement and remission criteria was changing, and the results are presented in Table 2. On the 14th day after TSD 8 subjects obtained remission and the remaining 4 still presented depression

symptoms. On the 14th day of the study, all subjects obtained a reduction in the HAM-D scoring as compared with the state prior to the procedure.

Table 2 The number of persons (%) with improvement and the number of persons (%) with remission in the following days after TSD

| Day after TSD | Improvement – number of persons (%) | Remission – number of persons (%) |
|---------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Day 1 (SPA) | 2 (17%) | 6 (50%) |
| Day 2 (SPA) | 4 (33%) | 4 (33%) |
| Day 3 (SPA) | 4 (33%) | 5 (42%) |
| Day 4 | 4 (33%) | 5 (42%) |
| Day 5 | 3 (25%) | 5 (42%) |
| Day 6 | 2 (17%) | 6 (50%) |
| Day 14 | 0 (00%) | 8 (67%) |

The TSD and SPA procedure was well tolerated by all the subjects. On the first day after TSD 7 patients reported hypersomnia and 4 patients — increased irritability. The symptoms withdrew after a defined time of sleep. During the remaining 13 days of observation, no subject reported side-effects connected with the procedure.

Discussion

The obtained results enabled to observe a rapid antidepressant effect of TSD with SPA in patients suffering from drug-resistant depression in the course of pharmacotherapy. Prior to the therapy, each patient fulfilled the criteria of drug-resistant depression and had experienced a few episodes of severe depression. The combined therapy applied by us led to a quick mood improvement in the above-defined group of patients. All the subjects finished the study, which was well-tolerated and did not cause any significant side effects.

The presented study incorporated the combination of TSD, SPA and pharmacotherapy. The procedure plan was similar to that applied by the Japanese scientists (Echizenya *et al.* 2013) and covered one day with TSD and the following three days with SPA (the advance by 5, 3, and 1 hour, respectively). Finally, until the end of the observation (the 14th day after TSD), 8 patients (67%) obtained remission, which constitutes a greater percentage as compared with the results of the Japanese scientists (Echizenya *et al.* 2013).

Among the methods which help to obtain a rapid antidepressant effect, the intravenous ketamine administration is worth mentioning. Ketamine infusion, similarly to TSD, affects the glutamatergic system and the activity

of the BDNF system (Rybakowski 2015). The own study (Permoda-Osip *et al.* 2014) showed that after 24 hours upon a single ketamine infusion (duration 40 minutes, dosage 0.5 mg/kg) a statistically significant decrease of the results in the HAM-D scale was observed and this tendency remained until the 14th day of the study. Mean depression intensification according to HAM-D scale, on the individual day of the procedure, which compares the efficacy of TSD and SPA with a single ketamine infusion, is presented in Table 3.

Table 3 Mean HAM-D scoring for each day of the study on the effectiveness of TSD with SPA and of administration of ketamine

| Day of study | Mean HAM-D scoring for depression intensification – TSD with SPA | Mean HAM-D scoring for depression intensification – ketamine infusion |
|--------------|--|---|
| Day-1 | 22.7 ± 6.3 | |
| Day 0 | | 22.6 ± 5.0 |
| Day 1 | 9.6 ± 3.9 | 15.6 ± 7.7 |
| Day 3 | 8.4 ± 5.4 | 14.2 ± 7.2 |
| Day 6 | 9.3 ± 8.4 | |
| Day 7 | | 13.0 ± 7.0 |
| Day 14 | 9.5 ± 10.5 | 11.8 ± 7.8 |

In both research works, the efficacy of the procedure was visible on the next day; however, slightly better results were observed for TSD and SPA as compared with intravenous ketamine administration. On the final 14th day, remission was obtained by 40% of patients upon ketamine infusion and 67% upon sleep deprivation with sleep phase advance in the ongoing pharmacotherapy.

While assessing the results we obtained, one should consider some limitations of the study. The studied group was small and not homogeneous — it consisted of patients diagnosed with bipolar and unipolar affective disease. The lack of a control group also constituted a certain problem as well as the fact that the patients were receiving various antidepressants and mood stabilisers. Due to the modification of pharmacotherapy on admission to hospital each case should be analysed with consideration to the effect of pharmacotherapy on the treatment effects and TSD with SPA should be treated as an adjunctive method. Despite all these limitations, it can be stated that the above study showed a clearly beneficial effect of the integrated treatment (TSD with SPA and pharmacotherapy) in the treatment of drug-resistant depression, which can be explained by a different mechanism of action of pharmacotherapy and chronotherapy.

The patients suffering from drug-resistant depression constitute a great clinical problem; therefore, effective

non-pharmacological therapies have been searched for. Since the application of the electroconvulsive therapy in some patients is impossible, total sleep deprivation combined with SPA constitutes a simple and well-tolerated method of treatment.

This paper, which describes a total sleep deprivation with the sleep phase advance as a procedure applied in the treatment of drug-resistant depression, is probably the first Polish report on this matter. Sleep deprivation is not an invasive method; contraindications are scarce and it rarely produces side-effects. The advantages of this method include simplicity, instant effect

and effectiveness. At present, the most recommended plan is to combine total sleep deprivation with the sleep phase advance, pharmacotherapy and also phototherapy. Chronotherapy is not a typical treatment method for the mood disturbances either in Poland or most of countries. The authors believe that SD — in its modern version, in which it is combined with SPA — should be used more frequently as an element of depression therapy. In the case of resistance to pharmacotherapy, sleep deprivation with sleep phase advance should be considered, since it may significantly shorten the period of treatment and effectively control the episode of depression. ■

Wstęp

Depresja lekooporna dotyczy znaczącego odsetka pacjentów objętych leczeniem farmakologicznym. Definiowana jest jako depresja, w której nie osiągnięto poprawy w wyniku dwóch kolejnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi o różnym mechanizmie farmakologicznym, stosowanych w odpowiednich dawkach i przez odpowiedni okres czasu (Dudek 2015). Celem leczenia przeciwdepresyjnego jest uzyskanie remisji, co przekłada się na wynik poniżej 8 punktów w Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D), poniżej 10 punktów w Skali Depresji Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) lub poniżej 6 punktów w Szybkim Kwestionariuszu Objawów Depresyjnych - Ocenie Własnej (Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report, QIDS-SR). Nieuzyskanie stanu remisji wiąże się z ryzykiem późniejszego pogorszenia przebiegu choroby i większej nawrotowości. Jako definicję poprawy zwykle uznaje się redukcję nasilenia depresji o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem wyjściowym w skali HAM-D, MADRS lub QIDS-SR (Mauskopf i wsp. 2009; Rybakowski 2012).

Dwadzieścia lat temu Fava i Davidson (1996) wykazali, że wśród osób leczonych prawidłowo dobranymi dawkami leków przeciwdepresyjnych przez okres 6 tygodni u 29–46% nie uzyskuje się istotnej poprawy, w tym u 19–34% nie ma żadnej poprawy (redukcja mniejsza niż 25%). Duże badanie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) przeprowadzone 10 lat później w USA obejmujące 3671 osób z ciężką depresją bez objawów psychotycznych wykazało, że odsetek remisji wynosi kolejno 36,8%, 30,6%, 13,7%, 13,0% dla pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego rzutu leczenia farmakologicznego (Rush i wsp. 2006).

Zaburzenia rytmów dobowych stanowią istotny czynnik patogenetyczny w chorobach afektywnych, a ich normalizacja za pomocą chronoterapii może

zajmować znaczące miejsce w postępowaniu terapeutycznym. Deprywacja snu (SD, *sleep deprivation*) jest jedną z metod chronoterapii stosowanych w leczeniu psychiatrycznym. Od kilku dziesięcioleci wiadomo, że jednorazowa całkowita deprywacja snu (TSD, *total sleep deprivation*) powoduje szybką poprawę nastroju u chorych na depresję. Pierwszy opis poprawy samopoczucia po nieprzespanej nocy został przedstawiony przez Pfluga i Tölle (1971). Od tego czasu wielokrotnie stosowano SD w celach eksperymentalnych, aby pogłębić wiedzę na temat patofizjologii depresji. Badania nad deprywacją snu prowadzone były także w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i wskazywały na to, że pojedyncza SD ma korzystny, choć krótkotrwały wpływ na obraz kliniczny endogennych depresji (Sydor i wsp. 1978). Natomiast u chorych z objawami zespołu depresyjnego pochodzenia psychogenne nie obserwowano istotnych zmian klinicznych (Sydor 1985). Wu i Bunney 25 lat temu (1990) przedstawili metaanalizę obejmującą 1700 osób leczonych z powodu depresji i poddanych TSD. Okazało się, że około 50–60% z nich uzyskało szybką poprawę nastroju, z czego u 83% dochodziło do pogorszenia po kolejnej przespanej nocy.

Poza doniesieniami na temat rezultatów TSD możemy również znaleźć opisy dotyczące selektywnej deprywacji snu REM, mające źródło w teorii, wedle której sen REM jest wydłużony u pacjentów z depresją, natomiast sen NREM skrócony (Kupfer i wsp. 1976). Vogel i wsp., stosując selektywną deprywację snu REM, w ciągu 3 tygodni uzyskali stopniowe, ale bardziej długotrwałe działanie przeciwdepresyjne u połowy pacjentów (Vogel i wsp. 1980). W innych doniesieniach przedstawiono efekt częściowej deprywacji snu w drugiej połowie nocy, kiedy zwykle dominuje sen REM. Wyniki były podobne do tych wyników badań, w których stosowano TSD. Sugeruje to, iż działanie przeciwdepresyjne powiązane jest z deprywacją snu w drugiej połowie nocy (Wirz-Justice i wsp. 2013).

Nie wiadomo, jaki minimalny czas pozbawienia snu jest konieczny do uzyskania jakiegokolwiek rezultatu przeciwdepresyjnego, ale istnieją doniesienia, iż dwie godziny deprywacji snu w środku nocy przynoszą efekt kliniczny. Nadal nie jest też oczywiste, ile godzin deprywacji snu potrzeba do uzyskania pełnego efektu przeciwdepresyjnego. Badania, w których bezpośrednio porównywano TSD i częściową SD, wykazały natomiast większą efektywność TSD (Giedke i wsp. 1990).

Największa liczba publikacji opisujących działanie deprywacji snu dotyczy TSD. Jej szybkie efekty, niewielka uciążliwość skutków ubocznych oraz prostota wykonania z pewnością wpłynęły na sumę przeprowadzonych badań z jej zastosowaniem (Gillin 1983). Polega ona na utrzymaniu stanu czuwania przez 36 godzin. Trwa od rana pierwszego dnia do wieczora dnia następnego. W tym czasie drzemki są niedozwolone ze względu na możliwość redukcji efektu terapeutycznego. Oczywiście stan czuwania nie może trwać w nieskończoność i SD kończy się wraz z pierwszym epizodem snu. Biorąc pod uwagę wcześniejsze badania, należy spodziewać się pogorszenia samopoczucia następnego dnia rano po przebudzeniu, nawet wówczas, gdy poprzedniego dnia doszło do znacznej poprawy (Wu i Bunney 1990). Objawy depresyjne są zazwyczaj mniej nasilone niż przed SD, ale w kolejnych dobach następuje stopniowe pogorszenie i nasilenie objawów wraca do stanu sprzed terapii (Giedke i Schwarzer 2002).

W celu utrzymania efektu przeciwdepresyjnego zaczęto stosować powtarzaną SD, co skutkowało typową fluktuacją objawów pomiędzy poprawą po SD i pogorszeniem stanu psychicznego w wyniku snu, z niewielkim końcowym rezultatem terapeutycznym. W trakcie kilku kolejnych tygodni od przywrócenia zwykłego cyklu sen-czuwanie zwykle dochodziło do pogorszenia samopoczucia i powrotu do stanu wyjściowego (Benedetti i wsp. 1999). Benedetti i wsp. w 2007 roku wykazali, że u osób uzyskujących poprawę w wyniku SD dochodzi do przesunięcia do przodu rytmu sen-czuwanie w porównaniu z okresem sprzed leczenia, czego nie można było stwierdzić w przypadku osób, u których nie udało się uzyskać redukcji objawów depresyjnych.

Obecnie najbardziej zalecanym modelem terapii jest jednorazowa TSD z następującymi po sobie trzema nocami z SPA kolejno o 5, 3 i 1 godzinę do przodu oraz poranną fototerapią (*bright light therapy*, BLT). Inną możliwą metodą postępowania jest 6-dniowy schemat, obejmujący 3 noce z TSD występujące naprzemiennie z nocami, w których zaleca się zastosowanie przesunięcia fazy snu (przesunięcie czasowe jw.) oraz codzienną poranną 30-minutową fototerapię. Po ukończeniu któregośkolwiek postępowania zaleca się utrzymanie przesunięcia rytmu sen-czuwanie, odpowiednią higienę snu, kontynuację leczenia farmakologicznego oraz terapii jasnym światłem. (Wirz-Justice i wsp. 2013).

Wykazano, że stosowanie deprywacji snu w połączeniu z leczeniem farmakologicznym może przynieść wymierne korzyści. Potwierdzono przyspieszenie i potencjalizację działania leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych oraz nowej generacji) poprzez SD. Istnieje także wiele doniesień na temat skuteczności łączenia SD z terapią litem (Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999; Wirz-Justice i wsp. 2013).

Wu i wsp. (2009) wykazali efektywność zintegrowanej terapii przeciwdepresyjnej, w której zastosowano łącznie farmakoterapię, TSD, SPA oraz BLT. Redukcja objawów depresyjnych była znacznie większa u pacjentów, u których zastosowano leczenie zintegrowane, w porównaniu z osobami leczonymi jedynie farmakologicznie.

Istnieją doniesienia na temat skuteczności TSD w połączeniu z SPA oraz BLT w przypadku depresji lekoopornej. Benedetti i wsp. (2005) opisali wpływ powtarzanej TSD w połączeniu z BLT u pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD. Obniżenie o połowę wyniku w skali HAM-D uzyskano u 44% pacjentów lekoopornych oraz u 70% pacjentów z grupy kontrolnej (Benedetti i wsp. 2005). Echizenya i wsp. w 2013 roku zastosowali TSD (1. doba) w połączeniu z SPA (3 kolejne doby), BLT i farmakoterapią u 13 pacjentów z depresją lekooporną. U 8 z 13 pacjentów uzyskano poprawę (50-procentową lub większą redukcję w skali HAM-D), która utrzymywała się do ostatniego – 20. dnia badania. W 2014 roku Benedetti i wsp. wykazali skuteczność przeciwdepresyjną oraz antyświadcalską w wyniku połączenia BLT, farmakoterapii litem i 3-krotnie powtarzanej TSD, w depresji lekoopornej w przebiegu ChAD. Siedemdziesiąt procent spośród badanych osiągnęło 50-procentową poprawę w skali HAM-D w 1. tygodniu i utrzymała się ona przez miesiąc u 55% osób. Tendencje samobójcze zmniejszyły się wśród chorych, u których uzyskano poprawę, jak i u tych, u których poprawy nie osiągnięto.

Mechanizm działania deprywacji snu należy rozważać w kontekście czynników patogenetycznych depresji. SD wzmacnia przekaznictwo dopaminergiczne (Ebert i wsp. 1996), noradrenergiczne (Muller i wsp. 1993) i serotoninergiczne (Salomon i wsp. 1994), wpływa także na układ glutaminianergiczny (Murck i wsp. 2009). SD poprawia neuroplastyczność, głównie poprzez wzrost stężenia neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (Gorgulu i Caliyurt 2009).

Deprywacja snu wpływa na układ odpornościowy. W wyniku SD poziom cytokin zmienia się w inny sposób u osób zdrowych i u pacjentów z depresją. SD powoduje między innymi wzrost stężenia interleukiny 6 (IL-6), które wraca do poziomu wyjściowego po epizodzie snu u pacjentów z depresją, a pozostaje podwyższone w grupie kontrolnej. Ilość antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1RA) jest wyjściowo wyższa u pacjentów

z depresją niż u osób zdrowych. U pacjentów, u których uzyskano efekt przeciwdepresyjny po SD, poziom IL-1RA wzrasta znacząco w trakcie TSD, w przeciwieństwie do pacjentów bez efektu przeciwdepresyjnego, natomiast u osób zdrowych poziom IL-1RA podnosi się w trakcie snu po deprivacji (Voderholzer i wsp. 2012). W ostatnim czasie w modelu zwierzęcym wykazano natomiast brak zwiększenia podatności na infekcje u myszy pozbawionych snu REM w porównaniu z grupą kontrolną, co podważa ogólne przekonanie, że brak snu zawsze zwiększa podatność na zakażenia (Sá-Nunes i wsp. 2016).

Deprivacja snu ma wpływ także na układ hormonalny, powodując m.in. wzrost stężenia hormonów tarczycy (Pereira i Andersen 2014) i kortyzolu (Voderholzer i wsp. 2004).

Liczne badania neuroobrazowe wykazały zmiany metaboliczne i funkcjonalne u pacjentów poddanych SD. U pacjentów z dobrym efektem przeciwdepresyjnym deprivacji snu przed postępowaniem występował znacznie zwiększony metabolizm w obrębie przyśrodkowo-oczodołowej kory przedczołowej oraz w przednio-brzuszej części kory zakrętu obręczy, co nie miało miejsca u pacjentów bez efektu oraz u osób zdrowych. Po SD aktywność owych obszarów ulegała normalizacji, zmniejszało się tempo metabolizmu glukozy i przepływu krwi, natomiast w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej obserwowano wzrost aktywności, co korelowało z poprawą kliniczną (Wu i wsp. 1999; Wu i wsp. 2008; Bosch i wsp. 2013).

Przypuszcza się również, iż jednym z istotnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego SD jest „resetowanie” niewłaściwego funkcjonowania genów „zegarowych” (*circadian clock genes*) (Bunney i Bunney 2013).

SD wywiera efekt terapeutyczny w wielu rodzajach zaburzeń depresyjnych, niezależnie od wieku pacjenta oraz etiologii choroby, zmniejsza także objawy negatywne schizofrenii. U mężczyzn obserwuje się nieco silniejsze efekty SD niż u kobiet (Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999). Przeciwwskazaniem do zastosowania SD są objawy psychotyczne (Benedetti i wsp. 1999), stan mieszaný (Wehr i wsp. 1987) oraz padaczka (Giedke i Schwarzler 2002).

Działania niepożądane niedoboru snu obejmują zwiększenie drażliwości, niepokoju, skarg somatycznych (Kahn-Greene i wsp. 2007), poczucie ogólnego wyczerpania fizycznego, zaburzenia funkcji poznawczych (Alhola i Polo-Kantola 2007), a także nasilenie objawów psychotycznych u osób chorych (Benedetti i wsp. 1999). Na poziomie biologicznym niedobór snu skutkuje zaburzeniami hormonalnymi i metabolicznymi (Copinschi 2005), zwiększeniem apetytu oraz ryzyka otyłości i cukrzycy (Taheri i wsp. 2004).

Mechanizm działania SPA jest rozważany w kontekście hipotezy przesunięcia faz snu w depresji. Zaburzenia depresyjne mogą być związane z nieprawidłową

relacją pomiędzy fazami snu i innymi rytmami okołodobowymi. Przesunięcie do przodu cyklu sen-czuwanie może zsynchronizować fazy snu z innymi rytmami biologicznymi i powodować poprawę w tym mechanizmie (Wehr i wsp. 1979). Inne badania wskazują, że sen o nieodpowiedniej porze u pacjentów z depresją po TSD wpływa negatywnie na nastrój, a sen regeneracyjny może wywołać nawrót choroby po udanej SD, zwłaszcza jeśli pacjenci śpią pomiędzy wczesnym rankiem a przedpołudniem (Riemann i wsp. 1993). Ryzyko nawrotu objawów po pomyślnej deprivacji snu można zmniejszyć poprzez przesunięcie pory snu, a zatem poprzez unikanie przez osobę leczoną spania w wyżej wymienianym przedziale czasowym.

Celem naszego pilotażowego badania było sprawdzenie efektywności TSD z SPA w terapii depresji lekoopornej w trakcie trwającej farmakoterapii. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (uchwała nr 777/15).

Metodyka badań

Osoby badane

W badaniu brało udział 12 osób (10 kobiet, 2 mężczyzn) w wieku od 21 do 62 lat (średnio 44 lata), u których zdiagnozowano depresję lekooporną w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (6 osób) lub dwubiegunowej (6 osób). Średni czas trwania choroby wynosił 10,3 ± 9,9 lat (od 1 roku do 31 lat), natomiast średnia długość epizodu choroby 7,33 ± 5,73 miesięcy (od 4 do 20 miesięcy). Wszystkie osoby badane były hospitalizowane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz wyraziły świadomą zgodę na udział w badaniu. Średni czas hospitalizacji przed zastosowaniem procedury TSD z SPA wynosił 18,3 ± 7,6 dni (od 10 do 30 dni).

W okresie ostatniego epizodu depresyjnego, przed przyjęciem do szpitala, u każdego pacjenta zastosowano przynajmniej dwie adekwatne terapie przeciwdepresyjne, w których podawano odpowiednie dawki leków przez odpowiednio długi czas. W dniu przyjęcia do kliniki leczenie było modyfikowane. U części pacjentów zastosowano terapie skojarzone dwoma lub więcej lekami przeciwdepresyjnymi. Leki normotymiczne I i II generacji były stosowane zgodnie ze wskazaniami w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w celu potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych w przypadku ciężkich postaci depresji lekoopornych w chorobie afektywnej jednobiegunowej. Kuracje były zastosowane z zachowaniem należytej ostrożności w przypadku terapii skojarzonych oraz zgodnie z polskimi standardami leczenia farmakologicznego depresji opornej na leczenie (Dudek 2015). Leczenie farmakologiczne u poszczególnych osób przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 Leczenie farmakologiczne stosowane u poszczególnych pacjentów

| Numer pacjenta | Diagnoza | Leki przeciwdepresyjne | Leki normotymiczne | Inne leki |
|----------------|----------|--|--|------------|
| 1 | ChAD | wenlafaksyna | lit olanzapina | |
| 2 | ChAJ | fluoksetyna mianseryna wenlafaksyna | lit kwetiapina | |
| 3 | ChAD | bupropion reboksetyna wenlafaksyna | lit karbamazepina kwetiapina | |
| 4 | ChAJ | klomipramina bupropion | lit olanzapina | |
| 5 | ChAD | fluoksetyna wenlafaksyna | lit lamotrygina | |
| 6 | ChAJ | wenlafaksyna | kwetiapina | |
| 7 | ChAD | wenlafaksyna | lit walproiniiny kwetiapina lamotrygina | |
| 8 | ChAD | wenlafaksyna | lit kwetiapina | nimodypina |
| 9 | ChAJ | wenlafaksyna | lit kwetiapina | buspiron |
| 10 | ChAJ | wenlafaksyna | kwetiapina | |
| 11 | ChAJ | mirtazapina paroksetyna wenlafaksyna | kwetiapina lamotrygina | |
| 12 | ChAD | wenlafaksyna, sertralina | lit | |

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa (*bipolar disorder*, BD)ChAJ – choroba afektywna jednobiegunowa (*unipolar depression*, UD)

Procedura całkowitej deprywacji snu z przesunięciem fazy snu

Przed zastosowaniem terapii u każdego pacjenta przeprowadzono dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe, wykonano badania laboratoryjne (morfologię krwi, stężenie elektrolitów, stężenie hormonów tarczycy, badanie ogólne moczu) oraz EKG. Na podstawie wywiadu wykluczono epilepsję oraz objawy psychotyczne podczas obecnego epizodu depresji. W trakcie procedury wszystkie leki były podawane z zachowaniem dotychczasowego schematu dawkowania.

Postępowanie obejmowało 4-dniowy harmonogram zawierający jedną dobę z całkowitą deprywacją snu (TSD) oraz 3 następujące po sobie doby z przesunięciem fazy snu (SPA). Pierwszego dnia pacjenci byli poddawani całkowitej deprywacji snu, polegającej na pozbawieniu snu przez 36 godzin. Utrzymywano stan czuwania od godziny 6.30 rano do godziny 18.30 dnia następnego. Drugiego dnia czas snu zawierał się w godzinach od 18.30 do 2.30, trzeciego dnia od 20.30 do 4.30, a czwartego dnia

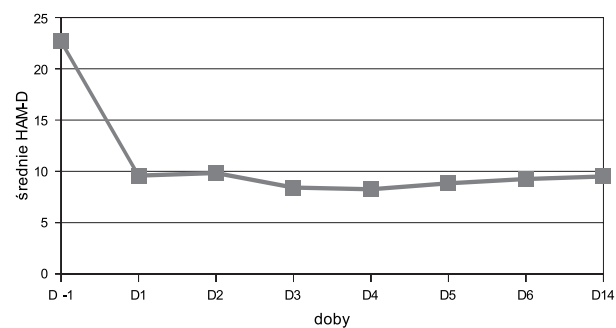
od 22.30 do 6.30. Pomiędzy wyznaczonym czasem snu drzemki były niedozwolone ze względu na możliwość pogorszenia efektu terapeutycznego. Po zakończonym postępowaniu zachowano przesunięcie rytmu sen-czuwanie (sen od 22.30 do 6.30) oraz przestrzegano higieny snu (8 godzin snu w nocy, bez snania w ciągu dnia).

Ocena psychometryczna

Czas obserwacji pacjentów trwał od dnia poprzedzającego TDS (D-1) do 14. dnia postępowania. W pierwszym dniu badania (D0) przeprowadzano TSD, a w ciągu trzech kolejnych dni (D1, D2, D3) stosowano SPA. Zmiany nasilenia depresji były oceniane za pomocą 17-stopniowej skali Hamiltona (HAM-D). Pomiarów dokonywano w kolejnych dniach, w dniu poprzedzającym badanie (D-1), w sześciu kolejnych dniach po TSD (D1, D2, D3, D4, D5, D6) oraz w 14. dniu postępowania (D14). Kryterium włączenia do badania stanowiła lekooporność w przebiegu depresji, czyli brak adekwatnej reakcji na dwie prawidłowo przeprowadzone kuracje lekami przeciwdepresyjnymi. Jako poprawę kliniczną przyjęto zmniejszenie o połowę lub więcej ($\geq 50\%$) punktacji w skali Hamiltona w porównaniu ze stanem w dniu poprzedzającym terapię (D-1), natomiast remisję stwierdzano przy uzyskaniu wyniku ≤ 7 punktów. W trakcie badania regularnie oceniano stan psychiczny i fizyczny pacjentów, także w kontekście objawów ubocznych stosowania TSD i SPA.

Wyniki

Zastosowanie procedury deprywacji snu z przesunięciem fazy snu istotnie zmniejszyło nasilenie depresji u badanych osób już w pierwszym dniu po TSD, a efekt ten utrzymywał się wraz z czasem trwania badania. Średnia punktacja w skali depresji Hamiltona przed zastosowaniem procedury wynosiła $22,7 \pm 6,3$, dzień po całkowitej deprywacji snu $9,6 \pm 3,9$, a w ostatniej (14.) dobie badania $9,5 \pm 10,5$ punktu. Średnią punktacją w skali HAM-D w poszczególnych dniach badania przedstawiono na rycinie 1.

**Rycina 1** Średnia punktacja w Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) w poszczególnych dniach badania

W pierwszym dniu badania (D1) u 6 pacjentów (50%) uzyskano remisję, a u 2 (17%) poprawę. W kolejnych dniach liczba osób spełniających kryteria poprawy i remisji zmieniała się, wyniki przedstawiono w tabeli 2. Do 14. dnia po TSD 8 osób osiągnęło remisję, pozostałe 4 wciąż prezentowały objawy depresyjne. W 14. dniu badania wszystkie osoby uzyskały obniżenie punktacji w skali HAM-D w porównaniu ze stanem przed zastosowaniem postępowania.

Tabela 2 Liczba osób (%), które uzyskały poprawę, oraz liczba osób (%), które osiągnęły remisję w kolejnych dniach po zastosowaniu TSD

| Dzień po TSD | Poprawa – liczba osób (%) | Remisja – liczba osób (%) |
|---------------|---------------------------|---------------------------|
| Dzień 1 (SPA) | 2 (17%) | 6 (50%) |
| Dzień 2 (SPA) | 4 (33%) | 4 (33%) |
| Dzień 3 (SPA) | 4 (33%) | 5 (42%) |
| Dzień 4 | 4 (33%) | 5 (42%) |
| Dzień 5 | 3 (25%) | 5 (42%) |
| Dzień 6 | 2 (17%) | 6 (50%) |
| Dzień 14 | 0 (00%) | 8 (67%) |

Procedura TSD z SPA była dobrze tolerowana przez wszystkich pacjentów. Pierwszego dnia po TSD 7 pacjentów zgłaszało senność, a 4 osoby zwiększoną drażliwość. Objawy ustępowały po wyznaczonym okresie snu. W czasie kolejnych 13 dni obserwacji żadna z badanych osób nie zgłaszała objawów ubocznych związanych z postępowaniem.

Omówienie

Uzyskane przez nas wyniki pozwalają na stwierdzenie szybkiego efektu przeciwdepresyjnego TSD z SPA u chorych z depresją lekooporną w trakcie leczenia farmakologicznego. Przed zastosowaniem terapii każdy pacjent spełniał kryteria depresji lekoopornej oraz kilkakrotnie w przeszłości doświadczał epizodu ciężkiej depresji. Przeprowadzona przez nas terapia kombinowana spowodowała szybką poprawę u powyżej opisanej grupy chorych. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie, które było dobrze tolerowane i nie powodowało istotnych skutków ubocznych.

W prezentowanym badaniu zastosowaliśmy łącznie TSD, SPA oraz farmakoterapię. Schemat postępowania był podobny do zastosowanego przez badaczy japońskich (Echizenya i wsp. 2013) i obejmował jedną dobę z TSD oraz następujące po sobie 3 doby z SPA (kolejno o 5, 3 i 1 godzinę do przodu). Ostatecznie, do końca obserwacji (dzień 14. po TSD), 8 pacjentów (67%) uzyskało

remisję, co stanowi większy odsetek w porównaniu z wynikami badań naukowców japońskich (Echizenya i wsp. 2013).

Wśród metod pozwalających uzyskać szybki efekt przeciwdepresyjny na uwagę zasługuje dożylnie podanie ketaminy. Wlew ketaminy, podobnie jak TSD, wywiera wpływ na układ glutaminianergiczny oraz aktywność układu BDNF (Rybakowski 2015). W badaniach własnych (Permoda-Osip i wsp. 2014) już po 24 godzinach od jednorazowego wlewu ketaminy (czas trwania 40 minut, dawka 0,5 mg/kg) obserwowano istotne statystycznie obniżenie wyników w skali HAM-D i tendencja ta utrzymywała się do 14. dnia badania. Średnie nasilenie depresji w skali HAM-D w poszczególnych dniach postępowania, porównujące skuteczność TSD z SPA z pojedynczym wlewem ketaminy, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Średnie nasilenie depresji w skali HAM-D w kolejnych dniach badania skuteczności TSD z SPA oraz wlewu ketaminy

| Dzień badania | Średnie nasilenie depresji w skali HAM-D – TSD z SPA | Średnie nasilenie depresji w skali HAM-D – wlew ketaminy |
|---------------|--|--|
| Dzień -1 | 22,7 ±6,3 | |
| Dzień 0 | | 22,6 ±5,0 |
| Dzień 1 | 9,6 ±3,9 | 15,6 ±7,7 |
| Dzień 3 | 8,4 ±5,4 | 14,2 ±7,2 |
| Dzień 6 | 9,3 ±8,4 | |
| Dzień 7 | | 13,0 ±7,0 |
| Dzień 14 | 9,5 ±10,5 | 11,8 ±7,8 |

W obydwu pracach badawczych skuteczność postępowania była widoczna już następnego dnia, można jednak zaobserwować nieco lepsze rezultaty dla TSD z SPA w porównaniu z dożylnym podaniem ketaminy. Ostatecznie 14. dnia remisję osiągnęło 40% pacjentów po wlewie ketaminy i 67% po deprywacji snu z przesunięciem fazy snu w trakcie trwającej farmakoterapii.

Oceniając uzyskane przez nas wyniki, należy pamiętać o ograniczeniach badania. Grupa badanych osób była niewielka i niejednorodna – składali się na nią zarówno chorzy z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i jednobiegunowej. Pewnym problemem był także brak grupy kontrolnej oraz fakt, iż u pacjentów stosowano różne leki przeciwdepresyjne i normotymiczne. Ze względu na modyfikację leczenia farmakologicznego przy przyjęciu do szpitala u każdego z pacjentów należy uwzględnić wpływ farmakoterapii na efekty leczenia, a TSD z SPA traktować jako metodę wspomagającą. Pomimo tych ograniczeń można uznać, że powyższe badanie

wykazało wyraźnie korzystny efekt leczenia zintegrowanego (TSD z SPA oraz farmakoterapii) w terapii depresji lekoopornej, co można tłumaczyć odmiennym od farmakoterapii mechanizmem działania chronoterapii.

Pacjenci z depresją lekooporną stanowią istotny problem kliniczny. Poszukuje się zatem skutecznych niefarmakologicznych metod terapii. W obliczu braku możliwości zastosowania u niektórych pacjentów terapii elektrowstrząsowej całkowita deprivacja snu w połączeniu z SPA stanowi prostą i dobrze tolerowaną alternatywną metodę leczenia.

Niniejsza praca, w której opisujemy całkowitą deprivację snu z przesunięciem fazy snu jako metodę postępowania w terapii depresji lekoopornej, jest prawdopodobnie pierwszym polskim doniesieniem na ten temat.

SD jest metodą mało inwazyjną, ma niewiele przeciwwskazań i rzadko powoduje skutki uboczne. Zaletami tej metody są: prostota, szybki efekt oraz skuteczność. Najbardziej zalecanym obecnie schematem jest łączenie całkowitej deprivacji snu z przesunięciem fazy snu, farmakoterapią, a także fototerapią. Chronoterapia nie jest typową metodą leczenia zaburzeń nastroju w Polsce i w większości krajów. Autorzy uważają, że SD – w jej współczesnej wersji, w której łączona jest z SPA – powinna być częściej stosowana jako element terapii depresji. W przypadku oporności na farmakoterapię należy rozważyć dołączenie do leczenia deprivację snu z przesunięciem rytmu sen-czuwanie, ponieważ może to istotnie skrócić czas leczenia i skutecznie opanować epizod depresji. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article.

References / Piśmiennictwo

- Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007 3 (5): 553–567.
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspesza S, Pontiggia A *et al.* 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.
- 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.
- Benedetti F, Dallaspesza 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.
- Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspesza 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): 133–40.
- Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. *J Psychiatr Res* 1999; 33 (1): 69–72.
- Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stämpfli P, Brakowski J *et al.* 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.
- 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.
- Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol*. 2005; 6 (6): 341–7.
- Dudek D. Postępowanie w depresji odpornej na leczenie. W: *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Jarema M (red.), Via Medica, Gdańsk 2015, 67–75.
- 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.
- 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.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19 (2): 179–200.
- Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361–377.
- 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.
- Gillin JC. The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7: 351–364.
- 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.
- Kahn-Greene ET, Killgore DB, Kamimori GH, Balkin TJ, Killgore WD. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep Med*. 2007; 8 (3): 215–221.
- 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.

20. 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.
21. Maksudopf JA, Simon GE, Kalsekar A, Nimsch C, Dunayevich E, Cameron A. Nonresponse, partial response, and failure to achieve remission: humanistic and cost burden in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2009; 26 (1): 83–97. DOI: 10.1002/da.20505.
22. 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.
23. Pereira JC Jr, Andersen ML. The role of thyroid hormone in sleep deprivation. *Med Hypotheses* 2014; 82 (3): 350–355.
24. Permoda-Osip A, Skibińska M, Bartkowska-Sniatkowska A, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2014; 48 (1): 35–47.
25. Pflug B, Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 1971; 42, 117–124.
26. Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ, Berger M. Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressogenic? *Psychiatry Res* 1993; 49 (2): 109–120.
27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (11): 1905–1917.
28. Rybakowski J. Depresja lekooporna: rozpoznawanie i postępowanie. *Przewodnik Lekarza* 2012; 1: 104–109.
29. Rybakowski J. Terapeutyczne działanie wlewu ketaminy w depresji. *Psychiatria po Dyplomie*. 2015; 5: 2–6.
30. Sá-Nunes A, Bizzarro B, Egydio F, Barros MS, Sesti-Costa R, Soares EM, Pina A, Russo M, Faccioli LH, Tufik S, Andersen ML. The dual effect of paradoxical sleep deprivation on murine immune functions. *J Neuroimmunol* 2016; 290: 9–14.
31. 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.
32. Sydor L. Wpływ pozbawienia snu na obraz kliniczny i niektóre parametry neurofizjologiczne psychogennych zespołów depresyjnych. *Psychiatr Pol* 1985; 19: 285–290.
33. Sydor L, Strzyżewski W, Kapelski Z, Rajewski A. Pozbawienie snu w leczeniu endogennych zespołów depresyjnych: *Psychiatr Pol* 1978; 12: 365–374.
34. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004; 1 (3): e62.
35. Voderholzer U, Fiebich BL, Dersch R, Feige B, Piosczyk H, Kopasz M *et al*. Effects of sleep deprivation on nocturnal cytokine concentrations in depressed patients and healthy control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24 (3): 354–366.
36. Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C, Berger M *et al*. Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (8): 1404–1410.
37. Vogel GW, Vogel F, Mc Abee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation, new findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37, 247–253.
38. 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.
39. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206 (4419): 710–713
40. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy. Basel: Karger, 2013.
41. 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.
42. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M *et al*. 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.
43. 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.
44. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Schachat C, Darnall LA, Keator DB *et al*. 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.
45. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A, Golshan S *et al*. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66 (3): 298–301.