

Sleep deprivation with sleep phase advance in treatment-resistant depression therapy in relation to features of circadian rhythm and temperament – a pilot study

Deprywacja snu z przyspieszeniem cyklu snu i czuwania w terapii depresji lekoopornej a cechy rytmu okołodobowego i temperamentu – badanie wstępne

Ewa Kurczewska¹, Ewa Ferencztajn-Rochowiak¹, Maria Chłopocka-Woźniak¹, Janusz Rybakowski^{1,2}

ABSTRACT

Objectives. The efficacy of pharmacotherapy augmentation by total sleep deprivation (TSD) with sleep phase advance (SPA) was evaluated in patients with treatment-resistant depression (TRD). The study examined

the relationship between chronotype, affective temperaments and clinical improvement resulting from the treatment.

Material and methods. The study group comprised of 30 persons with treatment-resistant unipolar ($n = 15$) or bipolar ($n = 15$) depression aged 52 ± 12 years (17 women and 13 men). TSD and three consecutive nights with SPA were used during pharmacotherapy. Severity of depression was determined using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). All patients were assessed using the Composite Scale of Morningness (CSM) and Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire (TEMPA-A).

Results. Clinical response, defined as a reduction in the severity of depression by $\geq 50\%$ in HDRS compared to the baseline score, lasting until the end of the study (14 days), was obtained in 16 out of 30 patients with TRD. There was found no significant correlation between clinical improvement, chronotype and affective temperaments.

Conclusions. TSD with SPA proved to be an effective method of pharmacotherapy augmentation in over half of the patients with TRD. The relationship between chronotype, affective temperaments and the clinical response to chronotherapy of depression requires further research.



Received 4.10.2018
Accepted 8.12.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
- 2 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu

KEYWORDS

- sleep deprivation
- treatment-resistant depression
- affective temperaments
- chronotype

SŁOWA KLUCZOWE

- depresja lekooporna
- deprywacja snu
- chronotyp
- temperamenty afektywne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Ewa Kurczewska
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572, Poznań, Poland
email: dopierala.ewa@gmail.com

STRESZCZENIE

Cel pracy. Oceniano skuteczność całkowitej deprywacji snu (*total sleep deprivation*, TSD) z przesunięciem fazy snu

(*sleep phase advance*, SPA) dla potencjalizacji farmakoterapii u chorych z depresją lekooporną (*treatment-resistant depression*, TRD). Badano zależność między poprawą kliniczną w wyniku zastosowanego leczenia zintegrowanego a chronotypem i temperamentami afektywnymi.

Materiał i metody. Badaną grupę stanowiło 30 osób z TRD w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD $n = 15$) lub jednobiegunowej (ChAJ $n = 15$) w wieku 52 ± 12 lat (17 kobiet, 13 mężczyzn). Zastosowano TSD oraz 3-dniowe SPA (o 5, 3 i 1 godz. wcześniej). Nasilenie depresji określano przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). Wszyscy pacjenci zostali ocenieni za pomocą Skali Ranności (*Composite Scale of Morningness*, CSM) oraz Skali oceny temperamentu

(*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire*, TEMPS-A).

Wyniki. Poprawę kliniczną, zdefiniowaną jako redukcję nasilenia depresji o $\geq 50\%$ punktacji w HDRS w porównaniu ze stanem wyjściowym, utrzymującą się do końca badania (14 dni), uzyskało 16 z 30 pacjentów z TRD. Nie stwierdzono istotnego związku między poprawą kliniczną a rodzajem chronotypu oraz temperamentami afektywnymi.

Wnioski. W przeprowadzonym badaniu TSD z SPA okazało się skuteczną metodą potencjalizacji farmakoterapii TRD u ponad połowy chorych. Związek pomiędzy chronotypem i temperamentami afektywnymi a odpowiedzią kliniczną na metody chronoterapeutyczne depresji wymaga dalszych badań.

Introduction

Treatment-resistant depression (TRD) constitutes a significant clinical problem in spite of the availability of multiple classes of antidepressants. TRD is usually defined as a form of depression in which at least two correctly conducted therapies with antidepressants of different mechanisms of action brought about no improvement (Berlim and Turecki 2007). According to the STAR*D study 33% of patients experiences no improvement after several consecutive treatments with antidepressants despite their adequate administration (Rush *et al.* 2006).

One of the approaches to treating treatment-resistant depression is augmentation (potentiation), which consists in adding to the antidepressant treatment medications that are not antidepressants, such as lithium carbonate, atypical antipsychotics, thyroid hormones, antiepileptic drugs and more rarely other medications (such as dopamine antagonists, glutamatergic agents, bupirone or omega-3 fatty acids) (Dudek 2015, Rybakowski 2012). Lam *et al.* (2002) estimate, however, that approximately 38% of TRD patients do not respond to combined pharmacotherapy. Chronotherapy is another treatment used in the augmentation of pharmacotherapy in TRD. One of its integrated methods is total sleep deprivation (TSD) with sleep phase advance (SPA) (Dopierala *et al.* 2015, Echizenya *et al.* 2013).

Depressive patients display dysregulation of behavioural and physiological circadian rhythms manifested by sleep dysfunctions and decreased well-being in the mornings. Their cortisol secretion is increased (Watson *et al.* 2004) and onset of melatonin secretion is delayed and disrupted (Robillard *et al.*, Danilenko *et al.* 1994). The circadian fluctuation in body temperature is shifted and

its amplitude is reduced (Avery *et al.* 1982). TSD with SPA aims at regulating internal circadian rhythms and their synchronisation with outside factors (Riemann *et al.* 1993) through resetting the activity of clock genes (Bunney and Bunney 2013), improving monoaminergic transmission (Müller *et al.* 1993, Ebert *et al.* 1996, Solomon *et al.* 1994) and normalisation of the activity of the orbital medial prefrontal cortex and ventral anterior cingulate cortex (Wu *et al.* 1999).

In a recently conducted meta-analysis, Au and Reece (2017) demonstrated a relationship between the intensification of depressive symptoms and a more evening chronotype measured with the use of the Composite Scale of Morningness (CSM) or Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ).

In a review article, Takaesu (2018) describes an increased prevalence of eveningness and circadian rhythms disturbances in bipolar (BD) compared to unipolar disorder (UD). Bipolar patients manifest a delay in the sleep-wakefulness phases when compared to unipolar patients and healthy persons (Robillard *et al.* 2013). This is evidenced by studies, which test melatonin secretion. In relation to unipolar affective patients, the melatonin levels of bipolar patients are decreased and their onset of melatonin secretion is delayed (Robillard *et al.* 2013, Numberger 2000). With the use of the BRIAN scale (Duarte Faria *et al.* 2015), long-term circadian rhythm dysfunctions lasting throughout euthymic periods were proved to occur among bipolar patients but not in unipolar patients.

To date, there was conducted only one study, which examined the influence of chronotype on the treatment response to sleep deprivation used in depression, where higher prevalence of improvement was found in patients with an evening chronotype (Dallaszia *et al.* 2018).

Chronotype which leans towards evening is associated with bipolar features and a depressive, cyclothymic, irritable and anxious temperament, while morningness co-occurs with a hyperthymic temperament (Chrobak *et al.* 2018, Park *et al.* 2015). Lack of response to treatment with antidepressants of the SSRI class is more often prevalent in people with depressive and anxious temperaments (de Aguiar Ferreira *et al.* 2014), while a cyclothymic temperament can be associated with difficulties in the treatment of a depressive episode connected to increased resistance to pharmacotherapy and side effects (Takeshima and Oka 2016). It was found that hyperthymic temperament is more prevalent among type I bipolar disorder patients, cyclothymic temperament occurs more often in patients with type II bipolar depression and depressive temperament is more common in unipolar patients (Rihmer *et al.* 2009, Baldessarini *et al.* 2016a, Vázquez *et al.* 2018). To date, there are no analysis of the relation between affective temperaments and clinical improvement resulting from the use of sleep deprivation in the treatment of depression.

The aim of the study we conducted was the evaluation of TSD with SPA as a method of augmentation of the pharmacotherapy of treatment-resistant depression. The relation between the chronotype, affective temperaments, pharmacotherapy and treatment response to TSD with SPA in the study group was also analysed.

Methods

Study group

The study group consisted of 30 patients with treatment-resistant depression in the course of affective bipolar and unipolar disorder, who were hospitalised in the Department of Adult Psychiatry in Poznań. The criterion of inclusion to the study was depression severity higher than 15 points on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960) after at least two treatments with antidepressants of different mechanisms of action

in adequate doses for an adequate period of time. All the patients in the study group were evaluated by at least two psychiatrists in accordance with the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ICD-10 and the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. Criteria for exclusion from the study consisted in the following: epilepsy, severe somatic disorders, pregnancy, psychotic symptoms, use of melatonin, agomelatine or benzodiazepines, addiction, co-occurrence of other mental disorders and shift work. The characteristics of the study group are shown in Table 1.

During the study, the patients used antidepressants and mood stabilisers (in accordance with the standards of bipolar depression treatment and for the purpose of unipolar depression treatment augmentation (Dudek 2015, Rybakowski 2018). The most commonly used antidepressant was venlafaxine (20 patients), followed by paroxetine (9 patients), trazodone (8 patients), fluoxetine (5 patients), bupropion (4 patients), sertraline (3 patients), fluvoxamine (2 patients), escitalopram (2 patients), reboxetine (2 patients), clomipramine (2 patients) and amitriptyline (1 patient). The most commonly used mood stabiliser was quetiapine (23 patients), which was followed by lithium (16 persons), olanzapine (6 patients), valproates (3 patients), lamotrigine (3 patients), carbamazepine (2 patients) and clozapine (1 patient).

The study was confirmed by the Bioethics Committee of the Poznań University of Medical Sciences (Act No. 777/15). All the patients gave written consent to participate in the study.

Outline of the procedure

The study group was submitted to total sleep deprivation and to sleep phase advance in the following 3 days by respectively 5, 3 and 1 hour, in accordance with *A clinician's manual for light and wake therapy* (Wirz-Justice *et al.* 2013). The 4-day procedure is depicted in Figure 1. After the chronotherapy intervention, the patients were obliged to maintain the advanced sleep-wakefulness phase and to observe sleep hygiene.

Table 1 Characteristics of the study group

Variable	Statistics	
Number of persons		30 (100%)
Gender (F/M)	<i>n</i> (%)	17/13 (57%/43%)
Bipolar disorder diagnosis		15 (50%)
Unipolar disorder diagnosis		15 (50%)
Age (years)	range	22–69 (52 ± 12)
Disorder duration (years)	(average ± SD)	2–40 (12 ± 10)
Duration of the current depressive episode (months)		5–36 (10 ± 9)

F – females, M – males

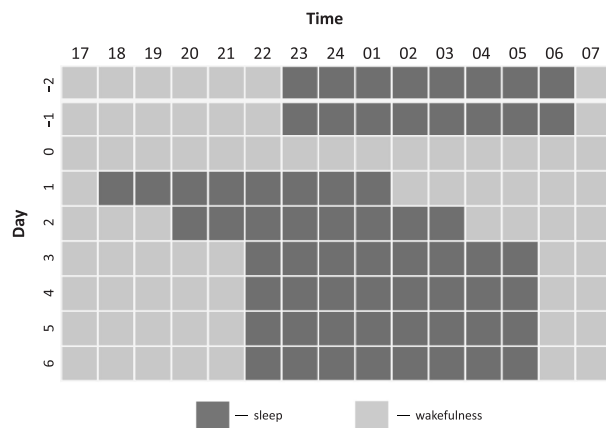


Figure 1 Procedure of total sleep deprivation with sleep phase advance during pharmacotherapy of depression

The pharmacotherapy was modified upon the admission to the hospital and the time of hospitalisation before the application of TSD with SPA was between 10 and 20 days (20 ± 7 on average). In the evening before the sleepless night, the patients did not take their evening medications which could cause drowsiness. During the days when the SPA took place, the hours of the administration of the medication were adjusted to the time of waking up and falling asleep (advanced by respectively 5, 3 and 1 hour in the following days).

On the fourteenth day after TSD, all the patients were asked to fill in a questionnaire based on the Composite Scale of Morningness (CSM) and the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A), where they were supposed to evaluate their functioning in the period of remission preceding the TRD episode.

Psychometric evaluation

Severity of depression was evaluated with the use of the Hamilton Depression Rating Scale before the use of TSD as well as in the afternoons of the first, third, seventh and fourteenth day after TSD. The criterion for the therapeutic effect was a reduction of $\geq 50\%$ points on the HDRS and the criterion for remission was reaching and remaining at ≤ 7 points in the HDRS lasting until the 14th day after the TSD (Rush *et al.* 2006).

The Composite Scale of Morningness (CSM)

The aim of the Composite Scale of Morningness is a quick consolidated evaluation of an individual's circadian rhythm type (chronotype). The scale was described for the first time in 1989 (Smith *et al.* 1989). It includes 13 single choice questions, including nine questions inspired by the Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ) and four questions from the Diurnal Type Scale (DTS).

The general result belongs to the range from 13 (definite eveningness) to 55 points (definite morningness). The thresholds are at 10 and 90 percentile. Chronotype can be indicated as evening (≤ 22 points), intermediate (a score between 23 and 43 points) and morning (≥ 44 points). Moreover, items 3–6, 11 and 12 constitute a sub-schedule of the Positive and Negative Affect Schedule and 1, 2, 7–10 and 13 are a sub-scale of Circadian Preferences.

The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)

The study used the Polish version of the TEMPS-A, which consists of 110 closed questions (109 in the version for men) that evaluate the intensity of various temperament traits present during the whole life of the respondent. It allows for the evaluation of 5 scopes (sub-scales): depressive (questions 1–21), cyclothymic (questions 22–42), hyperthymic (questions 43–63), irritable (questions 64–84) and anxious (questions 85–110) (Akisklal *et al.* 2005b, Dembińska-Krajewska and Rybakowski 2014). The score for each of these dimensions is a quotient of the number of points obtained in the given sub-scale and the number of questions the sub-scale comprises of.

Statistical evaluation

The calculations were performed using version 10 of Statistica (StatSoft). The distribution of scores was analysed with the use of the Shapiro-Wilk test. Because of the non-parametric configuration of the scores, another analysis was conducted with the use of the Mann-Whitney test in the Exact version (with exact probabilities for small samples; to determine statistical significance, the probability value of $p < 0.05$ was used) and Wilcoxon test with Bonferroni correction (in order to evaluate the changes in severity of depression in the HDRS on the selected days, $\alpha = 0.01$). A comparison was conducted between the results obtained in the CSM and the TEMPS-A, the duration of the disorder, the duration of the depressive episode in relation to the treatment response to TSD and SPA and the reduction in the severity of depression (the HDRS score difference between the initial and the final state) in relation to the psychopharmacological treatment, gender and diagnosis. Additionally, in order to examine the relation between the variables, Spearman's rank correlation coefficient (with a probability value of $p < 0.05$) was used.

Results

All patients completed the study and one of them experienced hypomania. No serious side effects were registered. The most common adverse effect included fatigue and irritability in the first half of the day after TSD.

The average severity of depression in the whole study group initially amounted to 21 ± 5 points in the HDRS. It decreased significantly on the first (15 ± 6 , $p = 0.00001$) and the second day (13 ± 4 , $p = 0.004$) after TSD. On the final 14th day, it was significantly lower (11 ± 8 , $p = 0.00001$) when compared to the initial condition.

Treatment response was achieved in 16 patients (53%), whereas 10 of them (33%) achieved remission and one patient experienced symptoms of hypomania on the fifth day of the study. In two patients, there was noted a reduction in the severity of depression by $\geq 50\%$ of the HDRS score throughout the first 72 hours after TSD, however, it was not maintained until the fourteenth day of the study. The reduction of severity of depressive symptoms until the 14th day of the study and the intensification of depression on the respective days did not have a statistically significant connection with the psychopharmacological treatment, diagnosis, gender, age, duration of the disorder, duration of the depressive episode or scores obtained in the CSM and the TEMPS-A. The severity of depression evaluated with the Hamilton Depression Rating Scale in the group with a treatment response and the group with no treatment response is presented in Figure 2.

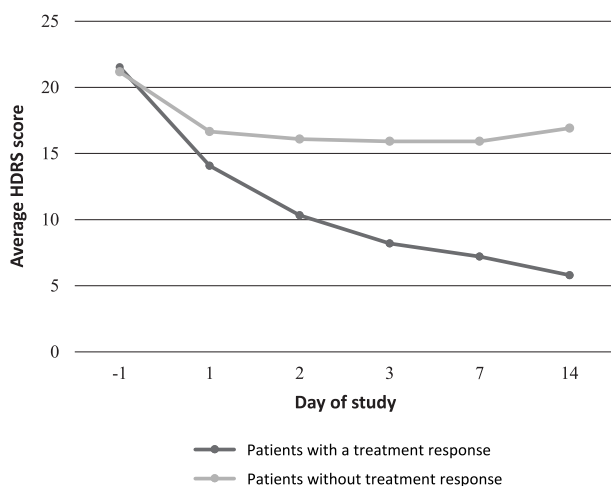


Figure 2 Average severity of depression measured with the use of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) in patients from the study group with a treatment response ($n = 16$) and without a treatment response ($n = 14$) as a result of the use of total sleep deprivation with sleep phase advance

The scores obtained in the CMS and TEMPS-A were compared between two groups: patients who had a treatment response ($n = 16$) and patients who did not achieve treatment response ($n = 14$) as a result of chronotherapy intervention. There were no significant differences in the scores of these groups. The results are shown in Table 2 and 3.

Table 2 Comparison of the results obtained in the Composite Scale of Morningness (CSM) in patients with a treatment response (responders, R; $n = 16$) and without a treatment response (non-responders, N-R; $n = 14$) as a result of TSD with SPA used in the course of treatment-resistant depression pharmacotherapy [average \pm SD (median)]

CSM – subitem	R	N-R	p
1. Rising time	3.50 ± 0.65 (4.00)	3.31 ± 1.03 (3.00)	0.40
2. Retiring time	3.50 ± 0.65 (3.00)	3.08 ± 0.86 (3.00)	0.37
3. Ease of awakening in the morning	2.71 ± 0.83 (3.00)	2.23 ± 0.93 (3.00)	0.40
4. Alertness after awakening in the morning	2.86 ± 0.86 (3.00)	2.62 ± 0.65 (3.00)	0.49
5. Tiredness after awakening in the morning	2.50 ± 0.65 (3.00)	2.31 ± 0.75 (2.00)	0.78
6. Morning physical exercise	2.50 ± 1.02 (2.00)	2.23 ± 1.17 (2.00)	0.74
7. Time of evening tiredness	3.29 ± 0.73 (3.00)	3.15 ± 0.99 (3.00)	0.78
8. Time of feeling best	2.86 ± 0.77 (3.00)	2.77 ± 0.93 (3.00)	0.98
9. Morningness versus eveningness	2.57 ± 0.85 (3.00)	2.31 ± 0.63 (2.00)	0.56
10. Preferred rising time	2.64 ± 0.84 (3.00)	2.46 ± 1.17 (2.00)	0.49
11. Necessity of rising at 6.00 am	2.57 ± 0.85 (3.00)	3.04 ± 1.05 (2.00)	0.82
12. Time needed to “recover one’s senses” after awakening	2.57 ± 0.85 (3.00)	2.38 ± 1.12 (2.00)	0.35
13. Morning and evening activity	2.36 ± 0.84 (2.00)	2.85 ± 0.90 (2.00)	0.85
TOTAL	36.43 ± 7.36 (36.50)	34.00 ± 8.27 (33.00)	0.46

$p < 0.05$ – statistical significance
Mann-Whitney test in the Exact version (with exact probabilities for small samples) was conducted.

Table 3 Comparison of the results obtained in the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) in patients with a treatment response (responders, R; $n = 16$) and without a treatment response (non-responders, N-R; $n = 14$) as a result of TSD with SPA used in the course of treatment-resistant depression pharmacotherapy [average \pm SD (median)].

TEMPS-A temperament	R	N-R	p
Depressive	0.47 ± 0.12 (0.50)	0.60 ± 0.24 (0.71)	0.32
Cyclothymic	0.39 ± 0.20 (0.36)	0.40 ± 0.26 (0.33)	0.90
Hyperthymic	0.26 ± 0.11 (0.19)	0.21 ± 0.20 (0.10)	0.25
Irritable	0.25 ± 0.25 (0.19)	0.30 ± 0.20 (0.33)	0.49
Anxious	0.50 ± 0.26 (0.48)	0.55 ± 0.28 (0.62)	0.90

$p < 0.05$ – statistical significance
Mann-Whitney test in the Exact version (with exact probabilities for small samples) was conducted.

Discussion

The conducted study indicates a significantly beneficial effect of the use of total sleep deprivation with sleep-phase advance in the course of pharmacotherapy of treatment-resistant depression. The therapeutic effect was achieved in 16 out of the 30 patients (53%), including 10 patients who achieved remission and 1 patient who experienced hypomanic symptoms.

Several studies assessing the effectiveness of sleep deprivation for the augmentation of the treatment of treatment-resistant depression were conducted. Benedetti *et al.* (2005) noted an improvement in 44% of patients with TRD in the course of bipolar depression as a result of the repeated use of TSD combined with bright light therapy (BLT). In 2014, there was introduced a study, where improvement was noted in 70% of patients as a result of repeated TSD combined with BLT and lithium administration. The improvement was maintained in 55% of patients throughout a month (Benedetti *et al.* 2014). Using a method which integrated TSD with SPA and BLT, Echizenya *et al.* (2013) demonstrated improvement in 62% of TRD patients. The improvement lasted until the end of the study (i.e. for 20 days). In a pilot study conducted in 2015 in the Department of Adult Psychiatry in Poznań, a treatment response was achieved in 67% of TRD patients as a result of using TSD and SPA in the course of psychopharmacological treatment (Dopierała *et al.* 2015).

Sleep deprivation can be a cause of inducing a manic or hypomanic state in the course of bipolar depression (Wehr *et al.* 1982), which occurred in one of the patients in the study group. On the other hand, mania leads to a reduction in sleep duration per day (Wehr *et al.* 1987; Barbini *et al.* 1996). The normothymic effect of prolonged stay in bed and antimanic effect of the reduction of exposition to light were documented (Benedetti *et al.* 2007). It needs to be noted that ensuring an appropriate length of the period of sleep of a hypomanic patient is a method of preventing the intensification of manic symptoms.

Dallaspezia *et al.* (2018) described the influence of chronotype on antidepressant response to an integrated chronotherapeutic treatment. They used TSD with BLT in 194 patients with a depressive episode in the course of bipolar depression and tested their circadian rhythms with the use of the MEQ. Clinical response was achieved in more than 60% of the patients. Relationship was found between evening chronotype and higher rate of response. A study which tested the relation between chronotype (evaluated with the use of the MEQ) and the antidepressant response to BLT found no significant correlations (Knapen *et al.* 2016). Sleep deprivation is also an element of cognitive-behavioural therapy for insomnia (CBT-I) (Tylor *et al.* 2007, Manber *et al.* 2008). It was found that among insomnia patients, evening chronotype and lower improvement in the quality of sleep during CBT-I are independently related to a significantly lower reduction in

depressive symptoms (Bei 2015). In our study, we found no associations between the results of the CMS and antidepressant response to TSD with SPA.

To date, the relation between clinical improvement as a result of the use of chronotherapy in depression and types of temperament measured with the use of TEMPS-A has not been studied. Goel *et al.* (2003) described relations between personality traits measured with the use of the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) and the effects of bright light therapy in the treatment of depression. They found no relation between the initial results and a treatment response to BLT. A reduction of the rate of avoiding negative reinforcements as a result of the applied therapy, which was more significant in the group of patients who achieved a therapeutic effect. No studies on the use of sleep deprivation in depression treatment analysed temperament traits. It is known, however, that the depressive, anxious and cyclothymic temperaments can be associated with a reduced response to antidepressant treatment, while the hyperthymic temperament is associated with better treatment results (de Aguiar Ferreira A *et al.* 2014, Takeshima and Oka 2016). Although the differences were not statistically significant, there were higher average and median rates in our study in the case of depressive, irritable and anxious temperaments among patients with no therapeutic effect, whereas the rates of hyperthymic temperament were higher among patients who experienced antidepressant effect.

It needs to be stressed that there are limitations to the study we conducted. The study group was not numerous or homogeneous. It included both patients with unipolar disorder and bipolar disorder. Another issue was the lack of a control group. The interpretation of the study results did not take into account the season when the patients were included into the study. Due to the treatment-resistant character of their depression, the patients were taking complex psychopharmacological treatment, which was modified upon the admission. The influence of the treatment needs to be taken into consideration and hence TSD with SPA should be seen as a supplementary method. Activity and sleep were not monitored with the use of actigraphy; however, the available studies indicate a high correlation between the results of the Composite Scale of Morningness and the results of actigraphic studies.

Taking into account the abovementioned limitations, our study contributed several significant observations and can help indicate a direction for further studies. We have found that supplementing pharmacotherapy in treatment-resistant depression with TSD with SPA has a significantly beneficial effect as over half of the study group achieved a therapeutic response. To date, it was stressed that sleep deprivation is similarly effective regardless of the applied pharmacological treatment (Wirz-Justice *et al.* 2013, Leibenluft and Wehr 1992), the form of depressive disorder, its aetiology or

age (Wirz-Justice and Van den Hoofdakker 1999), which was confirmed by our study. However, our study did not confirm higher effectiveness of the use of TSD in treatment of depression in men (Corsi-Cabrera *et al.* 2003). The reduction in severity of depressive symptoms did not depend on diagnosis, age, gender or other applied treatments. This implies that the beneficial effect of the pharmacotherapy augmentation with TSD with SPA applies to all medications (used in the study), regardless of their type, in both of the analysed affective disorders (unipolar and bipolar), in persons of both genders and regardless of age. Moreover, we have not found any correlations between the treatment effect, duration of the illness and duration of the depressive episode, which further emphasises the effect of TSD with SPA in hindering the state of resistance to treatment. Treatment-resistance might increase along with the prevalence of depressive symptoms in case of a long duration of the disorder, which can be associated with a chronic sleep-wakefulness circadian rhythm disturbances. There is a gap in the knowledge on the functioning of the internal biological clock in patients with treatment-resistant depression. Newest reports indicate that there is a significant relation between the antidepressant effect of ketamine used in the treatment of TRD, the change in the pattern of circadian activity and the duration of slow-wave and paradoxical sleep, which can be connected to the modification of the clock gene functions (Duncan *et al.* 2017, Duncan *et al.* 2017).

Polish Sleep Research Society and the Section of Biological Psychiatry of the Polish Psychiatric Association developed treatment standards, which addressed the grounds of circadian rhythm sleep-wake disorders. In the case of endogenous sleep-wakefulness rhythm disruption resulting from the discrepancy between the activity of the internal biological clock and the social time, the treatment is based on behavioural therapy (gradual

postponement or advance of the sleep onset lasting several weeks), phototherapy, substitution of melatonin, regular exercise and prohibition of taking naps during the day. Its goal is to synchronise biological circadian rhythms with external factors (Wichniak *et al.* 2017). The method described in this paper also aims at integrating internal circadian rhythms with the social rhythms. However, it has a different form than the procedures recommended in the standards for sleep disorder treatment as it can constitute a short-term intervention with a rapid antidepressive effect, after which maintaining sleep hygiene principles is recommended.

The advantages of the method, which connects total sleep deprivation with the sleep-phase advance, is its safety, easiness of use, low invasiveness and low rate of side effects. This is why this treatment augmentation method can be recommended to particular groups of patients with TRD, including the elderly and patients with somatic disorders, who are often at a higher risk of the occurrence of complications and side effects of pharmacotherapy. Most notably, however, TSD with SPA can have a rapid antidepressive effect and it is worth considering in the case of depression where pharmacological treatment is not bringing the desired results. The influence of chronotype and intensity of affective temperaments on the antidepressive response to TSD with SPA requires further study. It would be also useful to expand the knowledge on the functioning of the internal biological clock in depressive patients with treatment-resistance. Although our study did not find any relations between the assessed variables, further study on circadian rhythms and chronotherapy in TRD could contribute to a better understanding of the mechanisms of treatment resistance and establishing the predictive factors of treatment response for chronotherapeutic interventions. ■

Wstęp

Depresja lekooporna (*treatment-resistant depression*, TRD) stanowi znaczący problem kliniczny, pomimo dostępności wielu klas leków przeciwdepresyjnych. Najczęściej jako TRD definiuje się depresję, w której nie udaje się uzyskać poprawy w wyniku co najmniej dwóch prawidłowo przeprowadzonych terapii lekami przeciwdepresyjnymi o odmiennych mechanizmach działania (Berlim i Turecki 2007). Badanie STAR*D sugeruje, że u 33% pacjentów nie udaje się uzyskać poprawy w wyniku kilku kolejnych terapii za pomocą leków przeciwdepresyjnych, pomimo ich adekwatnego zastosowania (Rush i wsp. 2006).

W depresji lekoopornej jedną z metod leczenia jest potencjalizacja (augmentacja), polegająca na dołączeniu

do leków przeciwdepresyjnych (LPD) stosowanych przez pacjenta, leków niebędących LPD, m.in. węglańca litu, atypowych leków przeciwpsychotycznych, hormonów tarczycy, leków przeciwpadaczkowych i rzadziej, innych (m.in. agonistów dopaminy, substancji glutamatergicznych, buspironu, kwasów tłuszczowych omega-3) (Dudek 2015, Rybakowski 2012). Lam i wsp. (2002) opisują jednak, iż około 38% pacjentów z TRD nie odpowiada na farmakoterapię kombinowaną. W potencjalizacji leczenia farmakologicznego TRD zastosowanie znajduje również chronoterapia. Jedną z jej metod zintegrowanych jest całkowita deprywacja snu (*total sleep deprivation*, TSD) z przesunięciem fazy snu (*sleep phase advance*, SPA) (Dopierała i wsp. 2015, Echizenya i wsp. 2013).

Pacjenci z depresją prezentują dysregulację behawioralnych i fizjologicznych rytmów circadianalnych. Objawia się to m.in. zaburzeniami snu oraz gorszym samopoczuciem w godzinach porannych. Wydzielanie kortyzolu w ciągu doby jest zwiększone (Watson i wsp. 2004), a melatoniny opóźnione i zaburzone (Robillard i wsp., Danilenko i wsp. 1994). Okołodobowa fluktuacja temperatury ciała jest przesunięta w czasie i posiada niższą amplitudę (Avery i wsp. 1982). TSD z SPA ma na celu regulację wewnętrznych rytmów dobowych i ich synchronizację z czynnikami zewnętrznymi (Riemann i wsp. 1993) przez m.in. resetowanie działania genów zegarowych (Bunney i Bunney 2013), poprawę przewodności monoaminergicznego (Müller i wsp. 1993, Ebert i wsp. 1996, Salomon i wsp. 1994), normalizację aktywności przyśrodkowo-oczołowej kory przedczołowej oraz przednio-brzuszej części kory zakrętu obręczy (Wu i wsp. 1999).

W ostatnio przeprowadzonej metaanalizie (Au i Reece 2017) wykazano związek pomiędzy większym nasileniem objawów depresyjnych a bardziej wieczornym chronotypem mierzonym za pomocą Skali Ranności (*Composite Scale of Morningness*, CSM) lub Kwestionariusza Ranności-Wieczorności (*Morningness-Eveningness Questionnaire*, MEQ).

Takaesu (2018) w przeglądzie literatury opisuje większe nasilenie wieczorności oraz zaburzeń rytmów dobowych w ChAD w porównaniu z ChAJ. Pacjenci z ChAD przejawiają opóźnienie fazy rytmu snu i czuwania w porównaniu z osobami z ChAJ oraz zdrowymi (Robillard i wsp. 2013), co potwierdzają badania sprawdzające sekrecję melatoniny. Obserwuje się niższe poziomy i późniejszy czas jej wydzielania wśród pacjentów z ChAD w porównaniu z osobami z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (Robillard i wsp. 2013, Numberger 2000). Za pomocą skali BRIAN (Duarte Faria i wsp. 2015) wykazano utrzymujące się w eutymii zaburzenia rytmów circadianalnych wśród osób z ChAD, co nie występowało u osób z ChAJ.

Dotychczas przeprowadzono tylko jedno badanie sprawdzające wpływ chronotypu na odpowiedź przeciwdepresyjną w wyniku zastosowania deprywacji snu, w którym uzyskano wyższe wskaźniki poprawy u chorych z chronotypem wieczornym (Dallaspezia i wsp. 2018).

Występowanie bardziej wieczornego chronotypu jest związane z cechami dwubiegunowości oraz temperamentem depresyjnym, cyklotymicznym, drażliwym i lękowym, natomiast poranność współwystępuje z temperamentem hipertymicznym (Chrobak i wsp. 2018, Park i wsp. 2015). Brak odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi z grupy SSRI częściej można zaobserwować u osób z temperamentem depresyjnym oraz lękowym (de Aguiar Ferreira i wsp. 2014), a temperament cyklotymiczny może wiązać się z trudniejszym leczeniem epizodu depresyjnego, polegającym na większej lekooporności i występowaniu objawów niepożądanych

(Takeshima i Oka 2016). Stwierdzono, że temperament hipertymiczny występuje częściej wśród pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I, temperament cyklotymiczny u pacjentów z ChAD typu II, a depresyjny wśród osób z ChAJ (Rihmer i wsp. 2009, Baldessarini i wsp. 2016a, Vázquez i wsp. 2018). Do tej pory nie zbadano zależności pomiędzy poprawą kliniczną w wyniku zastosowania deprywacji snu w leczeniu depresji a temperamentami afektywnymi.

Celem przeprowadzonego przez nas badania była ocena skuteczności TSD z SPA w potencjalizacji leczenia farmakologicznego depresji lekoopornej. Oceniano również zależność pomiędzy chronotypem, temperamentami afektywnymi i leczeniem psychofarmakologicznym a odpowiedzią terapeutyczną na TSD z SPA w badanej grupie osób.

Metodyka badań

Osoby badane

W badaniu wzięło udział 30 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu z powodu depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej lub jednobiegunowej. Kryterium włączenia do badania stanowiło nasilenie depresji powyżej 15 punktów w Skali Depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) (Hamilton 1960), pomimo zastosowania co najmniej dwóch kuracji lekami przeciwdepresyjnymi o odmiennym mechanizmie działania w adekwatnych dawkach przez odpowiednio długi czas. Wszyscy badani byli oceniani przez nie mniej niż dwóch psychiatrów zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz klasyfikacją zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5. Kryteria wykluczające udział w badaniu stanowiły: padaczka, poważne choroby somatyczne, ciąża, ostre objawy psychotyczne, stosowanie melatoniny, agomelatyny, benzodiazepin, uzależnienie i współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych, praca zmianowa. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

W czasie badania pacjenci przyjmowali leki przeciwdepresyjne oraz normotymiczne (zgodnie ze standardami leczenia ChAD oraz w celu potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego w ChAJ) (Dudek 2015, Rybakowski 2018). Najczęściej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym była wenlafaksyna (20 osób), następnie paroksetyna (9 osób), trazodon (8 osób), fluoksetyna (5 osób), bupropion (4 osoby), sertralina (3 osoby), fluwoxamina (2 osoby), escitalopram (2 osoby), reboksetyna (2 osoby), klomipramina (2 osoby), amitriptylina (1 osoba). Najczęściej stosowanym lekiem normotymicznym była kwetiapina (23 osoby), następnie lit (16 osób), olanzapina

Tabela 1 Charakterystyka badanej grupy

Zmienna	Statystyka	
Liczba badanych osób		30 (100%)
Płeć (K/M)	n (%)	17/13 (57%/43%)
Diagnoza ChAD		15 (50%)
Diagnoza ChAJ		15 (50%)
Wiek (lata)	przedział	22–69 (52 ± 12)
Czas trwania choroby (lata)	(średnia ± SD)	2–40 (12 ± 10)
Czas trwania obecnego epizodu depresji (miesiące)		5–36 (10 ± 9)

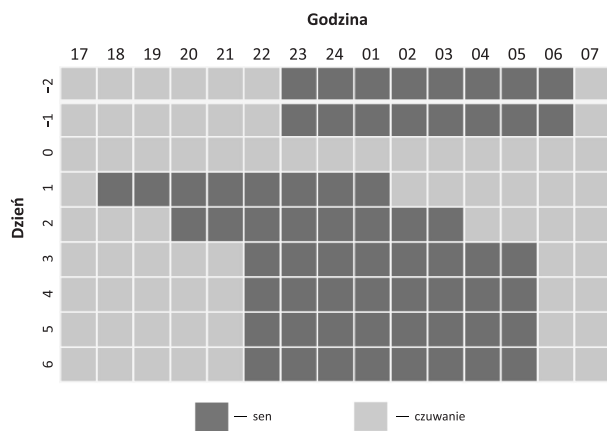
K – kobiety, M – mężczyźni, ChAD – Choroba afektywna dwubiegunowa, ChAJ – Choroba afektywna jednobiegunowa

(6 osób), walproiniany (3 osoby), lamotrygina (3 osoby), karbamazepina (2 osoby) oraz kłozapina (1 osoba).

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (uchwała nr 777/15). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Schemat postępowania

U badanych osób zastosowano jednorazowo całkowitą deprywację snu oraz w kolejnych 3 dobach przesunięcie fazy snu o 5, 3 i 1 godz. wcześniej, zgodnie z podręcznikiem do chronoterapii dla klinicystów (Wirz-Justice i wsp. 2013). Ten 4-dniowy schemat został przedstawiony na rycinie 1. Po przeprowadzonej interwencji chronoterapeutycznej zalecano utrzymanie przesunięcia czasu snu i czuwania oraz przestrzeganie higieny snu.



Rycina 1 Schemat zastosowania całkowitej deprywacji snu z przesunięciem fazy snu podczas leczenia farmakologicznego depresji

Leczenie farmakologiczne było modyfikowane przy przyjęciu do szpitala, a czas hospitalizacji przed zastosowaniem TSD z SPA wynosił pomiędzy 10 a 30 dni (średnio 20 ± 7). Wieczorem przed bezsennością nocą pacjenci nie przyjmowali wieczornych leków, które mogłyby spowodować uczucie senności. Podczas dni z przesunięciem cyklu snu i czuwania godziny podawania leków były dostosowane do czasu budzenia się i zasypiania (przesunięte w kolejnych dobach o 5, 3 i 1 godzinę wcześniej).

Czternastego dnia po TSD u wszystkich pacjentów przeprowadzono badania kwestionariuszowe za pomocą Skali Ranności (CSM) oraz skali oceny temperamentu (*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire*, TEMPS-A), w których mieli ocenić swoje funkcjonowanie w okresie remisji poprzedzającym epizod TRD.

Ocena psychometryczna

Nasilenie depresji było oceniane za pomocą Skali Depresji Hamiltona przed zastosowaniem TSD oraz w 1., 3., 7. i 14. dniu po TSD w godzinach popołudniowych. Jako kryterium efektu terapeutycznego przyjęto redukcję o ≥ 50% punktów w HDRS, a remisji ≤ 7 punktów w HDRS utrzymujące się do 14. dnia badania (Rush i wsp. 2006).

Skala Ranności (*Composite Scale of Morningness, CSM*)

Skala Ranności służy do szybkiej, skonsolidowanej oceny rytmiki okołodobowej (chronotypu). Została opisana po raz pierwszy w 1989 roku (Smith i wsp. 1989). Zawarto w niej 13 pytań jednokrotnego wyboru, w tym dziewięć zaczerpniętych z Kwestionariusza Ranności-Wieczorności (*Morningness – Eveningness Questionnaire*, MEQ) oraz cztery ze Skali Typu Dobowego (*Diurnal Type Scale*, DTS). Wynik ogólny mieści się w przedziale od 13 (skrajna wieczornosc) do 55 punktów (skrajna porannosc). Punkty odcięcia przyjęto na poziomach 10. i 90. percentyla. Chronotyp można określić jako: wieczorny (≤ 22 punktów), pośredni (wynik pomiędzy 23 a 43 punktami) i poranny (≥ 44 punktów). Dodatkowo podpunkty 3–6, 11, 12 stanowią podskale Porannego Afektu, a 1, 2, 7–10, 13 podskale Preferencji Okołodobowych.

Skala oceny temperamentu (*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire, TEMPS-A*)

W badaniu zastosowano polską wersję skali TEMPS-A, która zawiera 110 pytań zamkniętych (109 w wersji dla mężczyzn) mierzących nasilenie cech temperamentu obecnych podczas całego życia osoby badanej. Pozwala ona na ocenę pięciu zakresów (podskal): depresyjnego

(pytania 1–21), cyklotymicznego (pytania 22–42), hipertymicznego (pytania 43–63), drażliwego (pytania 64–84) oraz lękowego (pytania 85–110) (Akiskal i wsp. 2005b, Dembińska-Krajewska i Rybakowski 2014). Wynik dla każdego z powyższych wymiarów jest ilorazem liczby uzyskanych dla danej podskali punktów oraz liczby składających się na nią pytań.

Ocena statystyczna

Obliczenia zostały wykonane z użyciem programu Statistica (StatSoft), wersja 10. Rozkład wyników zbadano testem Shapiro-Wilka. Ze względu na ich nieparametryczną konfigurację, dalszą analizę przeprowadzono za pomocą testu Manna-Whitneya w wersji Exact (z dokładnymi prawdopodobieństwami dla małych próbek, jako znaczący poziom istotności przyjęto $p < 0,05$) oraz testu Wilcoxon z poprawką Bonferroniego (w celu oceny zmian nasilenia depresji w HDRS w wyznaczonych dniach, $\alpha = 0,01$). Porównano wyniki uzyskane w skalach CSM, TEMPS-A oraz czas trwania choroby i czas trwania epizodu depresyjnego w zależności od odpowiedzi terapeutycznej na TSD z SPA oraz redukcję nasilenia depresji w czasie badania (różnicę punktów w HDRS między stanem początkowym a końcowym) w zależności od leczenia psychofarmakologicznego, płci oraz rodzaju diagnozy. Dodatkowo w celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi stosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana (jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$).

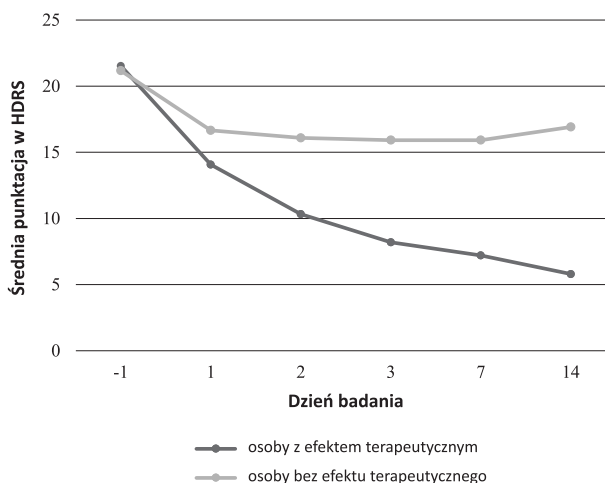
Wyniki

Wszyscy pacjenci ukończyli badanie, w tym u jednej pacjentki wystąpił stan hipomaniakalny. Nie zarejestrowano poważnych skutków ubocznych, a z działań niepożądanych najczęściej odnotowano zmęczenie i drażliwość w pierwszej połowie dnia po TSD.

Średnie nasilenie depresji w całej grupie (30 osób) wynosiło początkowo 21 ± 5 punktów w HDRS. Zmniejszyło się istotnie pierwszego (15 ± 6 , $p = 0,00001$) i drugiego dnia (13 ± 4 , $p = 0,004$) po TSD. Ostatecznie 14. dnia w porównaniu ze stanem wyjściowym było znamienne mniejsze (11 ± 8 , $p = 0,00001$).

Odpowiedź terapeutyczną uzyskało 16 pacjentów (53%), z czego 10 osób (33%) osiągnęło remisję, natomiast u jednej pacjentki wystąpiły objawy zespołu hipomaniakalnego piątego dnia badania. U dwóch pacjentów zaobserwowano redukcję nasilenia depresji $\geq 50\%$ punktacji w HDRS w czasie pierwszych 72 godzin po TSD, jednak nie utrzymała się ona do 14. dnia obserwacji. Zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych do 14. dnia badania oraz nasilenie depresji w poszczególnych dniach nie było statystycznie istotnie zależne od stosowanego leczenia psychofarmakologicznego, rodzaju diagnozy, płci, wieku, czasu trwania choroby, czasu trwania epizodu depresyjnego,

punktów uzyskanych w skalach CSM i TEMPS-A. Nasilenie depresji oceniane za pomocą Skali Depresji Hamiltona w grupie osób z odpowiedzią terapeutyczną oraz bez odpowiedzi przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2 Średnie nasilenie depresji oceniane za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HDRS) u osób w badanej grupie z efektem terapeutycznym ($n = 16$) i bez efektu terapeutycznego ($n = 14$) w wyniku zastosowania całkowitej deprywacji snu z przesunięciem fazy snu

Wartości uzyskane w skalach CSM oraz TEMPS-A porównano pomiędzy dwoma grupami: osobami z odpowiedzią terapeutyczną ($n = 16$) i bez odpowiedzi terapeutycznej ($n = 14$) uzyskanej w wyniku interwencji chronoterapeutycznej. Nie znaleziono istotnych różnic w wynikach pomiędzy tymi grupami. Wyniki przedstawiono w tabeli 2 i 3.

Omówienie

W przeprowadzonym badaniu wykazano wyraźnie korzystny efekt zastosowania całkowitej deprywacji snu z przyspieszeniem fazy snu w trakcie farmakoterapii depresji lekoopornej. Efekt terapeutyczny uzyskano u 16 z 30 pacjentów (53%), w tym 10 osób osiągnęło remisję, a u jednej osoby wystąpiły objawy hipomanii.

Przeprowadzono kilka badań oceniających skuteczność deprywacji snu dla potencjalizacji leczenia TRD. Benedetti i wsp. (2005) opisali poprawę u 44% pacjentów z TRD w przebiegu ChAD w wyniku zastosowania powtarzanej TSD z terapią jasnym światłem (*bright light therapy*, BLT). W 2014 roku przedstawiono badanie, w którym obserwowano poprawę u 70% chorych w wyniku powtarzanej TSD łączonej z BLT oraz terapią litem, która utrzymała się u 55% w ciągu miesiąca (Benedetti i wsp. 2014). Echizenya i wsp. (2013), którzy wykorzystali metodę integrującą TSD z SPA oraz BLT, wykazali poprawę u 62% pacjentów z TRD, która utrzymywała się do końca badania (przez 20 dni). Badanie pilotażowe przeprowadzone w 2015 roku w Klinice Psychiatrii Dorosłych

Tabela 2 Porównanie wyników uzyskanych w Skali Ranności (*Composite Scale of Morningness*, CSM) u pacjentów z efektem terapeutycznym (*responders*, R; $n = 16$) oraz bez efektu terapeutycznego (*non-responders*, N-R; $n = 14$) w wyniku zastosowania TSD z SPA w trakcie farmakoterapii depresji lekoopornej [średnia \pm SD (mediana)]

CSM- podpunkt	R	N-R	p
1. Czas budzenia się	3,50 \pm 0,65 (4,00)	3,31 \pm 1,03 (3,00)	0,40
2. Czas chodzenia spać	3,50 \pm 0,65 (3,00)	3,08 \pm 0,86 (3,00)	0,37
3. Łatwość porannego budzenia się	2,71 \pm 0,83 (3,00)	2,23 \pm 0,93 (3,00)	0,40
4. „Przytomność” po porannym przebudzeniu	2,86 \pm 0,86 (3,00)	2,62 \pm 0,65 (3,00)	0,49
5. Zmęczenie po porannym przebudzeniu	2,50 \pm 0,65 (3,00)	2,31 \pm 0,75 (2,00)	0,78
6. Poranny wysiłek fizyczny	2,50 \pm 1,02 (2,00)	2,23 \pm 1,17 (2,00)	0,74
7. Pora wieczornego zmęczenia	3,29 \pm 0,73 (3,00)	3,15 \pm 0,99 (3,00)	0,78
8. Czas najlepszego samopoczucia	2,86 \pm 0,77 (3,00)	2,77 \pm 0,93 (3,00)	0,98
9. „Poranność” kontra „wieczorność”	2,57 \pm 0,85 (3,00)	2,31 \pm 0,63 (2,00)	0,56
10. Preferowany czas wstawania	2,64 \pm 0,84 (3,00)	2,46 \pm 1,17 (2,00)	0,49
11. Konieczność wstawania o godz. 6:00	2,57 \pm 0,85 (3,00)	3,04 \pm 1,05 (2,00)	0,82
12. Czas potrzebny do „dojścia do siebie” po przebudzeniu	2,57 \pm 0,85 (3,00)	2,38 \pm 1,12 (2,00)	0,35
13. Aktywność poranna i wieczorna	2,36 \pm 0,84 (2,00)	2,85 \pm 0,90 (2,00)	0,85
SUMA	36,43 \pm 7,36 (36,50)	34,00 \pm 8,27 (33,00)	0,46

$p < 0,05$ – istotność statystyczna

Przeprowadzono test Manna-Whitneya w wersji Exact (z dokładnością dla małych próbek).

Tabela 3 Porównanie wyników uzyskanych w Skali oceny temperamentu (*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Auto-questionnaire*, TEMPS-A) u pacjentów z efektem terapeutycznym (*responders*, R; $n = 16$) oraz bez efektu terapeutycznego (*non-responders*, N-R; $n = 14$) w wyniku zastosowania TSD z SPA w trakcie farmakoterapii depresji lekoopornej [średnia \pm SD (mediana)]

TEMPS-A- temperament	R	N-R	p
Depresyjny	0,47 \pm 0,12 (0,50)	0,60 \pm 0,24 (0,71)	0,32
Cyklotymiczny	0,39 \pm 0,20 (0,36)	0,40 \pm 0,26 (0,33)	0,90
Hipertymiczny	0,26 \pm 0,11 (0,19)	0,21 \pm 0,20 (0,10)	0,25
Drażliwy	0,25 \pm 0,25 (0,19)	0,30 \pm 0,20 (0,33)	0,49
Lękowy	0,50 \pm 0,26 (0,48)	0,55 \pm 0,28 (0,62)	0,90

$p < 0,05$ – istotność statystyczna

Przeprowadzono test Manna-Whitneya w wersji Exact (z dokładnością dla małych próbek).

w Poznaniu pozwoliło zaobserwować odpowiedź terapeutyczną u 67% osób z TRD w wyniku zastosowania TSD z SPA w trakcie leczenia psychofarmakologicznego (Dopierała i wsp. 2015).

Deprywacja snu może być przyczyną indukcji stanu maniackalnego lub hipomaniackalnego w przebiegu ChAD (Wehr i wsp. 1982), co miało miejsce w przypadku jednej z badanych przez nas pacjentek. Z drugiej strony mania prowadzi do redukcji czasu snu w ciągu doby (Wehr i wsp. 1987; Barbini i wsp. 1996). Efekt normotymiczny przedłużonego spoczynku w łóżku oraz działanie przeciwmaniackalne zmniejszenia ekspozycji na światło zostało udokumentowane (Benedetti i wsp. 2007). Należy zaznaczyć, iż utrzymanie odpowiednio długiego snu u osób w hipomanii jest metodą zapobiegania nasilenia objawów maniackalnych.

Dallaspezia i wsp. (2018) opisali wpływ chronotypu na odpowiedź przeciwdepresyjną zintegrowanego leczenia chronoterapeutycznego. U 194 pacjentów z depresją w przebiegu ChAD zastosowano TSD z BLT oraz zbadano rytmikę okołodobową za pomocą kwestionariusza MEQ. Poprawę kliniczną uzyskano u ponad 60% chorych. Wykazano związek chronotypu wieczornego z wyższymi wskaźnikami odpowiedzi. W badaniu sprawdzającym relacje pomiędzy chronotypem (ocenianym za pomocą kwestionariusza MEQ) a odpowiedzią przeciwdepresyjną na BLT nie stwierdzono żadnych istotnych zależności (Knapen i wsp. 2016). Deprywacja snu jest również elementem terapii poznawczo-behawioralnej bezsenności (CBT-I) (Tylor i wsp. 2007, Manber i wsp. 2008). Wśród pacjentów z bezsennością stwierdzono, że chronotyp wieczorny oraz mniejsza poprawa jakości snu w wyniku CBT-I niezależnie wiążą się z istotnie mniejszą redukcją objawów depresyjnych (Bei 2015). W naszym badaniu nie uzyskaliśmy zależności pomiędzy wynikami uzyskanymi w skali CSM a odpowiedzią przeciwdepresyjną na TSD z SPA.

Do tej pory nie zbadano związku pomiędzy poprawą kliniczną uzyskaną w wyniku chronoterapii depresji a temperamentami mierzonymi za pomocą skali TEMPS-A. Goel i wsp. (2003) opisali u pacjentów z ChAD i ChAJ relacje między cechami osobowości ocenianymi przy pomocy Trójwymiarowego Kwestionariusza Osobowości (*Tridimensional Personality Questionnaire*, TPQ) a efektami leczenia depresji terapią jasnym światłem, gdzie stwierdzili brak zależności pomiędzy wyjściowymi wynikami a odpowiedzią terapeutyczną na BLT. Obserwowano obniżenie wskaźnika unikania negatywnych wzmocnień w wyniku zastosowanej terapii, co było wyraźniejsze w grupie osób z efektem terapeutycznym. W żadnym z badań na temat zastosowania deprywacji snu w leczeniu depresji nie badano cech temperamentu. Wiadomo natomiast, że temperamenty depresyjny, lękowy oraz cyklotymiczny mogą wiązać się z gorszą odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne, a hipertymiczny z lepszymi rezultatami terapii (de Aguiar Ferreira A i wsp. 2014,

Takeshima i Oka 2016). W naszym badaniu, mimo że różnice nie były statystycznie istotne, uzyskano wyższe średnie i mediany w zakresie temperamentu depresyjnego, drażliwego i lękowego wśród osób bez efektu terapeutycznego, a w zakresie temperamentu hipertymicznego wśród osób z efektem przeciwdepresyjnym.

Przeprowadzone przez nas badanie posiada ograniczenia, które należy podkreślić. Grupa badana nie była liczna i jednorodna – zaliczono do niej pacjentów zarówno z chorobą afektywną jednobiegunową, jak i dwubiegunową. Problemem jest także brak grupy kontrolnej. Interpretując uzyskane wyniki, nie uwzględniono pory roku włączenia pacjentów do badania. Chorzy, z uwagi na lekooporność depresji, otrzymywali złożone leczenie psychofarmakologiczne i było ono modyfikowane przy przyjęciu. Należy uwzględnić jego wpływ na efekty leczenia, a TSD z SPA traktować jako metodę wspomagającą. Aktywność i sen nie były monitorowane z użyciem aktyigrafii, jednak dostępne badania wskazują na wysoką korelację między wynikami uzyskiwanymi w Skali Ranności oraz w badaniach aktygraficznych (Boudebessé i wsp. 2014).

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, nasze badanie wniosło jednak kilka istotnych obserwacji oraz może pomóc wskazać kierunek dalszych badań. Wykazano wyraźnie korzystny efekt dołączenia TSD z SPA do farmakoterapii w depresji lekoopornej, gdzie u ponad połowy badanej grupy uzyskano odpowiedź terapeutyczną. Dotychczas podkreślano, że deprivacja snu wykazuje podobną skuteczność niezależnie od leczenia farmakologicznego (Wirz-Justice i wsp. 2013, Leibenluft i Wehr 1992), formy zaburzeń depresyjnych, etiologii oraz wieku (Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999), co zostało potwierdzone w naszym badaniu. Nie potwierdzono natomiast wyższej skuteczności TSD w terapii depresji u mężczyzn (Corsi-Cabrera i wsp. 2003). Redukcja nasilenia objawów depresyjnych nie była zależna od stosowanego leczenia, diagnozy, wieku oraz płci. Wskazuje to, iż korzystny efekt potencjalizacji farmakoterapii metodą TSD ze SPA, dotyczy wszystkich (zastosowanych w badaniu) leków, niezależnie od ich rodzaju, w obu zaburzeniach afektywnych (ChAD i ChAJ), u osób obu płci, niezależnie od wieku. Nie obserwowano również zależności między efektem terapeutycznym a czasem trwania choroby oraz czasem trwania epizodu depresyjnego, co również podkreśla korzystne działanie TSD z SPA w przerwaniu stanu lekooporności, który narasta wraz z utrzymywaniem się objawów depresji i długim czasem trwania choroby, co może być związane z przewlekłym zaburzeniem rytmu okołodobowego snu i czuwania. Istnieje luka w wiedzy na temat funkcjonowania wewnętrznego zegara biologicznego u pacjentów z depresją lekooporną. Najnowsze

doniesienia wykazują na istotną zależność między działaniem przeciwdepresyjnym ketaminy, stosowanej w leczeniu TRD, a zmianą wzoru aktywności dobowej, czasu snu wolnofalowego oraz paradoksalnego u pacjentów, co może być związane z modyfikacją funkcjonowania genów zegarowych (Duncan i wsp. 2017, Duncan i wsp. 2017).

Polskie Towarzystwo Badań nad Snem oraz Sekcja Psychiatrii Biologicznej Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego opracowały standardy leczenia dostosowane do podłoża zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. W przypadku dysregulacji rytmiki sen-czuwanie o charakterze endogennym, wynikającej z rozbieżności między aktywnością wewnętrznego zegara biologicznego a czasem społecznym, leczenie opiera się na terapii behawioralnej (stopniowym, kilkutygodniowym opóźnianiu lub przyspieszaniu pory zasypiania), fototerapii oraz substytucji melatoniny, przestrzeganiu regularnej aktywności i zakazu drzemek w ciągu dnia. Ma ono na celu synchronizację biologicznych rytmów dobowych z czynnikami zewnętrznymi (Wichniak i wsp. 2017). Opisana w niniejszej pracy metoda ma również za zadanie integrację wewnętrznych rytmów dobowych z rytmem społecznym, jednak jej forma różni się od zalecanych standardów leczenia zaburzeń snu – posiada charakter krótkoterminowej interwencji o szybkim działaniu przeciwdepresyjnym, po której zaleca się utrzymanie zasad higieny snu.

Zaletami metody łączącej całkowitą deprivację snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie jest mała inwazyjność, bezpieczeństwo, prostota zastosowania oraz niewielki odsetek działań niepożądanych. Z tego względu metodę tę można polecać szczególnie grupom chorych z lekoopornością, m.in. osobom starszym i z towarzyszącymi chorobami somatycznymi, które narażone są na częstsze wystąpienie powikłań i działań niepożądanych farmakoterapii. Przede wszystkim jednak metoda TSD z SPA pozwala osiągnąć szybki efekt przeciwdepresyjny i warto rozważyć jej zastosowanie w przypadku depresji, gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi spodziewanych rezultatów. Wpływ chronotypu oraz nasilenia temperamentów afektywnych na odpowiedź przeciwdepresyjną TSD z SPA wymaga dalszych badań. Korzystne również byłoby pogłębienie wiedzy na temat funkcjonowania wewnętrznego zegara biologicznego u depresyjnych chorych z lekoopornością. Pomimo iż nasze badanie nie wykazało związku między ocenianymi zmiennymi, kontynuacja badań na temat rytmów okołodobowych oraz chronoterapii w TRD mogłaby przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmów leżących u podłoża lekooporności oraz ustalenia czynników predykcyjnych odpowiedzi terapeutycznej dla interwencji chronoterapeutycznych. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

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 Helseńskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: EK – core contribution to the concept and design of the study, collection and interpretation of data, statistical analysis, collection of sources / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, analiza statystyczna, zebranie piśmiennictwa; EFR – critical review of the intellectual content, collection of sources / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa; MChW – core contribution to the concept and design of the study, collection of data / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych; JR – critical review of the intellectual content, collection of sources, approving the final version for publishing / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

References / Piśmiennictwo

- de Aguiar Ferreira A, Vasconcelos AG, Neves FS, Correa H. Affective temperaments and antidepressant response in the clinical management of mood disorders. *J Affect Disord* 2014; 155: 138–141.
- Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005b; 85: 3–16.
- Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 218: 93–104.
- Baldessarini RJ, Innamorati M, Erbutto D, Serafini G, Fiorillo A *et al.* Differential associations of affective temperaments and diagnosis of major affective disorders with suicidal behavior. *J Affect Disord* 2016a; 210 (3): 19–21.
- Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E. Sleep loss, a possible factor in augmentic manic episode. *Psychiatry Res* 1996; 65: 121–125.
- Bei B, Ong JC4,5, Rajaratnam SM, Manber R. Chronotype and Improved Sleep Efficiency Independently Predict Depressive Symptom Reduction after Group Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(9): 1021–1027.
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspezia 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, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspezia S, Colombo C. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(2): 133–140.
- Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 696–707.
- Boudebese C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M *et al.* Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. *Chronobiol Int* 2014; 31: 698–704.
- 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.
- Chrobak AA, Tereszko A, Dembinska-Krajewska D, Arciszewska A, Dopierała E, Siwek M, Dudek D, Rybakowski JK. The role of affective temperaments assessed by the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire (TEMPS-A) in the relationship between morningness-eveningness and bipolarity. *J Affect Disord* 2018; 232: 83–88.
- Corsi-Cabrera M, Sánchez AI, del-Río-Portilla Y, Villanueva Y, Pérez-Garci E. Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: sex differences. *Int J Psychophysiol.* 2003; 50(3): 213–224.
- Dallaspezia S, Suzuki M, Clara L, Colombo C, Benedetti F. Chronotype influences response to antidepressant chronotherapeutics in bipolar patients. *Chronobiol Int* 2018; 15: 1–7.
- Danilenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, Ebbesson SO. Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Arctic Med Res* 1994; 53: 137–145.
- Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Skala TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire) – ważne narzędzie do badania temperamentów afektywnych. *Psychiatr Pol* 2014; 48(2): 261–276.
- Dopierała E, Ferensztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Całkowita deprywacja snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie w terapii depresji lekoopornej. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2015; 31 (3–4): 207–219.
- Duarte Faria A1, Cardoso Tde A2, Campos Mondin T3, Souza LD3, Magalhaes PV i wsp. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naive young adults. *J Affect Disord* 2015; 186: 145–148.
- Dudek D. Postępowanie w depresji opornej na leczenie. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M (red.), Via Medica, Gdańsk 2015, 67–75.
- Duncan WC Jr, Ballard ED, Zarate CA. Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood. *Handb Exp Pharmacol* 2017; doi: 10.1007/164_2017_51.
- Duncan WC Jr, Slonena E, Hejazi NS, Brutsche N, Yu KC i wsp. Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. *Biol Psychiatry* 2017; 82(5): 361–369.
- Ebert D, Albert R, Hammon G Strasser B, May A, Merz A. Eye-blink rates 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.
- Goel N, Terman M, Terman JS. Dimensions of temperament and bright light response in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 2003; 119(1–2): 89–97.

25. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
26. Knapen SE, Gordijn MC, Meesters Y. The relation between chronotype and treatment outcome with light therapy on a fixed time schedule. *J Affect Disord* 2016; 202: 87–90.
27. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(8): 685–693.
28. Leibenluft E, Wehr T. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149: 159–168.
29. Manber R, Edinger JD, Gress JL *et al.* Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008; 31(4): 489–495.
30. Müller HU, Riemann D, Berger M, Müller WE. The influence of total sleep deprivation on urinary excretion of catecholamine metabolites in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88(1): 16–20.
31. Nurnberger JI Jr, Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K *et al.* Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 572–579.
32. Park CI, An SK1, Kim HW, Koh MJ, Namkoong K, Kang JI, Kim SJ. Relationships between chronotypes and affective temperaments in healthy young adults. *J Affect Disord* 2015; 175: 256–259.
33. 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.
34. Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z, Gonda X, Akiskal KK *et al.* Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J Affect Disord* 2009; 116 (1–2): 18–22.
35. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Ip TK, Hermens DF *et al.* Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord* 2013; 145: 260–263.
36. Robillard RI, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TK *et al.* Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 412–416.
37. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E *et al.* ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(9): 1841–1853.
38. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905–1917.
39. Rybakowski J. Depresja lekooporna: rozpoznawanie i postępowanie. *Przewodnik Lekarza* 2012; 1: 104–109.
40. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’. *Bipolar Disord* 2018; 20(4): 391–392.
41. 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(12): 840–846.
42. Smith CS, Reilly C, Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *J Appl Psychol* 1989; 75: 728–738.
43. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018; 72(9): 673–682.
44. Takeshima M, Oka T. Comparative analysis of affective temperament in patients with difficult-to-treat and easy-to-treat major depression and bipolar disorder: Possible application in clinical settings. *Compr Psychiatry* 2016; 66: 71–78.
45. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J *et al.* A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther* 2007; 38(1): 49–57.
46. Vázquez GH, Gonda X, Löllich M, Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal Risk and Affective Temperaments, Evaluated with the TEMPS-A Scale: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26(1): 8–18.
47. Wehr TA, Goodwin FK, Wirz-Justice A, Breitmaier J, Craig C. 48-Hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 559–565.
48. 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.
49. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician’s manual for light and wake therapy. Basel: Karger; 2013.
50. 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.
51. 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.