

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

lek. Ewa Kurczewska

Rozprawa doktorska

**Potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej za pomocą  
deprywacji snu i przesunięcia rytmu sen-czuwanie**

**Promotor**

Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Poznań 2019

*Serdecznie, z głębi serca dziękuję*  
*Panu Profesorowi dr hab. n. med. Januszowi Rybakowskiemu*  
*oraz Pani Doktor n. med. Marii Chłopockiej-Woźniak*  
*za możliwość nauki i rozwoju,*  
*nieocenione wsparcie, otwartość, życzliwość,*  
*inspirację i mądrość, którymi zechcieli się dzielić.*

*Rozprawę doktorską dedykuję pamięci Pana Doktora n. med. Leszka Sydora,*  
*którego kierunek badań miałam zaszczyt kontynuować.*

## **1. Wstęp**

- 1.1 . Depresja lekooporna
- 1.2 . Rytmny okołodobowe i ich zaburzenia w depresji
- 1.3 . Chronoterapia w psychiatrii

## **2. Deprywacja snu jako metoda chronoterapii depresji**

- 2.1 . Procedura deprywacji snu oraz jej zastosowanie
- 2.2 . Skuteczność deprywacji snu w leczeniu depresji
- 2.3 . Deprywacja snu w terapii depresji lekoopornej
- 2.4 . Przesunięcie fazy snu jako metoda utrwalająca efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu

## **3. Mechanizmy przeciwdepresyjnego działania deprywacji snu**

- 3.1. Deprywacja snu a aktywność genów
- 3.2. Deprywacja snu a neuroprzeżyźnictwo
- 3.3 . Wpływ deprywacji snu na neuroplastyczność
- 3.4 . Deprywacja snu a aktywność wybranych obszarów mózgu
- 3.5 . Wpływ deprywacji snu na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza
- 3.6 . Wpływ deprywacji snu na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca
- 3.7 . Deprywacja snu a wydzielanie prolaktyny
- 3.8 . Wpływ deprywacji snu na układ odpornościowy

## **4. Deprywacja snu a koncepcja allostazy w depresji**

- 4.1 . Koncepcja allostazy
- 4.2 . Mechanizmy i markery obciążenia allostatycznego
- 4.3 . Teoria allostazy a etapy przebiegu chorób afektywnych i lekooporność
- 4.4 . Chronoterapia a obciążenie allostatyczne w depresji

## **5. Założenia i cel pracy**

- 5.1 . Hipotezy badawcze

## **6. Metodyka badań**

- 6.1 . Opis badanej grupy
- 6.2 . Schemat postępowania chronoterapeutycznego
- 6.3 . Metody oceny klinicznej
- 6.4 . Metody oceny neurobiologicznej
  - 6.4.1. Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
    - 6.4.1.1. Kortykoliberyna
    - 6.4.1.2. Kortyzol

6.4.2. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca

6.4.2.1 Tyreotropina

6.4.2.2. Trijodotyronina

6.4.2.3. Tyroksyna

6.4.3. Układ odpornościowy

6.4.3.1. Interleukina 10

6.4.3.2. Interferon gamma

6.4.4. Dopamina

6.4.5. Prolaktyna

6.4.6. Metodyka obliczeń statystycznych

## **7. Wyniki**

7.1 . Skuteczność TSD z SPA w badanej grupie pacjentów z TRD

7.2 Czynniki kliniczne związane ze skutecznością TSD z SPA w badanej grupie pacjentów z TRD

7.3 . Czynniki neurobiologiczne a poprawa kliniczna w wyniku zastosowania TSD z SPA w leczeniu TRD

7.3.1. Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza

7.3.1.1. Kortykoliberyna

7.3.1.2. Kortyzol

7.3.2. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca

7.3.2.1 Tyreotropina

7.3.2.2. Trijodotyronina

7.3.2.3. Tyroksyna

7.3.3. Układ odpornościowy

7.3.3.1. Interleukina 10

7.3.3.2. Interferon gamma

7.3.4. Dopamina

7.3.5. Prolaktyna

## **8. Omówienie**

8.1 . Skuteczność deprywacji snu w leczeniu depresji

8.2 . Czynniki neurobiologiczne i mechanizmy terapeutycznego działania TSD z SPA w kontekście uzyskanych wyników

8.3 . Uzyskane wyniki a koncepcja allostaty

8.4 Ograniczenia badania

## **9. Wnioski**

## **10. Streszczenie**

10.1 . Streszczenie w języku polskim

10.2 . Streszczenie w języku angielskim

## **11. Piśmiennictwo**

## **12. Załączniki**

## Wykaz skrótów stosowanych w pracy

5-HTTLPR polimorfizm genu transportera serotoniny (*ang. serotonin-transporter-linked polymorphic region*)

ACTH hormon adenokortykotropowy (*ang. adrenocorticotropic hormone*)

AL obciążenie allostatyczne (*ang. allostatic load*)

ARNTL arylo-węglowodrotowy receptor jądrowy podobny do translokatora (*ang. aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*)

AO przeciążenie allostatyczne (*ang. allostatic overload*)

BDNF czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*ang. brain derived neurotrophic factor*)

BLT terapia jasnym światłem (*ang. bright light therapy*)

CAR kortyzolowa odpowiedź na przebudzenie (*ang. cortisol awakening response*)

ChAD choroba afektywna dwubiegunowa

ChAJ choroba afektywna jednobiegunowa

CLOCK okołodobowy ruchomy dystraktor wydajności cykli (*ang. circadian locomotor output cycles kaput*)

COMT katecholo-O-metylotransferaza (*ang. catechol-O-methyltransferase*)

CRH kortykoliberyna (*ang. corticotropin-releasing hormone*)

CRY kryptochrom (*ang. cryptochrome*)

DA dopamina

DN splot grzbietowy (*ang. dorsal nexus*)

DSM klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

ECT terapia elektrowstrząsami (*ang. electroconvulsive therapy*)

EGR 3 regulowany 3. czynnik wzrostu śródbłonna (*ang. endothelial growth factor regulated-3*)

ELISA metoda immunoenzymatyczna (*ang. enzyme-linked immunosorbent assay*)

fT3 wolna trijodotyronina (*ang. free triiodothyronine*)

fT4 wolna tyroksyna (*ang. free thyroxine*)

GKS glikokortykosteroidy

HDRS skala depresji według Hamiltona (*ang. Hamilton Depression Rating Scale*)

HPA oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (*ang. hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)

HPT oś podwzgórze-przysadka-tarczyca (*ang. hypothalamic-pituitary-thyroid axis*)

ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (*ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

IL interleukina

IL-1RA antagonist receptorowa interleukiny 1 (*ang. interleukin 1 receptor antagonist*)

IFN- $\gamma$  interferon gamma

LPD leki przeciwdepresyjne

mGluR5 5. metabotropowy receptor glutaminianu (*ang. metabotropic glutamate receptor 5*)

NA noradrenalina

N-R pacjenci nieuzyskujący zdefiniowanej poprawy klinicznej (*ang. non-responders*)

NREM sen bez szybkich ruchów gałek ocznych (*ang. non-rapid eye movement*)

OUN ośrodkowy układ nerwowy

PER gen period (*ang. period gene*)

PRF odpowiedź prolaktyny na fenfluraminę (*ang. prolactin response to fenfluramine*)

PRL prolaktyna

R pacjenci uzyskujący zdefiniowaną poprawę kliniczną (*ang. responders*)

REM sen paradoksalny, w którym występują szybkie ruchy gałek ocznych (*ang. rapid eye movement*)

RORB związany z retinoidami sierocy receptor jądrowy-beta (*ang. retinoid-related orphan nuclear receptor-beta*)

SCN jądra nadskrzyżowaniowe (*ang. suprachiasmatic nuclei*)

SD deprivacja snu (*ang. sleep deprivation*)

SPA przyspieszenie fazy snu (*ang. sleep phase advance*)

T3 trijodotyronina

T4 tyroksyna

TIM ponadczasowy zegar okołodobowy (*ang. timeless circadian clock*)

TNF czynnik martwicy nowotworów (*ang. tumor necrosis factor*)

TRD depresja lekooporna (*ang. treatment-resistant depression*)

TRH tyreoliberyna (*ang. thyrotropin-releasing hormone*)

TSD całkowita deprivacja snu (*ang. total sleep deprivation*)

TSH hormon tyreotropowy (*ang. thyroid-stimulating hormone*)

VIP wazoaktywny peptyd jelitowy (*ang. vasoactive intestinal peptide*)



## 1. Wstęp

### 1.1. Depresja lekooporna

Depresja lekooporna (TRD- *treatment-resistant depression*) stanowi znaczący problem kliniczny, pomimo rozwoju w ostatnich dekadach różnych strategii terapeutycznych. Duże badanie STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*; Rush i wsp. 2006), obejmujące 3671 osób z ciężką depresją bez objawów psychotycznych wykazało odsetek remisji kolejno u 36,8%, 30,6%, 13,7%, 13,0% chorych dla pierwszego, drugiego, trzeciego i czwartego rzutu leczenia farmakologicznego. Szacuje się, że do 20% pacjentów z depresją nie powraca do zdrowia w ciągu 2 lat leczenia, a u 10% utrzymują się uporczywe objawy mimo wielu terapii przeciwdepresyjnych (Fagiolini i Kupfer 2003).

Ideę depresji lekoopornej wprowadzono ponad 40 lat temu (Heimann 1974). Od tego czasu powstało wiele definicji, kryteriów i strategii terapeutycznych TRD. Najczęściej jednak depresję definiuje się jako lekooporną wówczas, gdy nie udaje się uzyskać poprawy w wyniku co najmniej dwóch kuracji lekami przeciwdepresyjnymi (LPD) o odmiennych mechanizmach działania, stosowanych w adekwatnych dawkach przez odpowiednio długi okres czasu, przy pełnej współpracy pacjenta (Helmchen 1991, Berlin i Turecki 2007). Jako odpowiedni okres czasu uznaje się co najmniej 6-8 tygodni stosowania dawek terapeutycznych LPD, właściwie dobranych z uwzględnieniem charakteru objawów depresyjnych, przeciwwskazań i diagnozy pacjenta. Aby uznać lekooporność po zastosowaniu 2 prawidłowo dobranych terapii LPD nasilenie depresji w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS- *Hamilton Depression Rating Scale*) powinno wynosić co najmniej 16 punktów (Rush i Thase 2003).

Istnieje wiele modeli opisujących stadia lekooporności w zależności od rodzaju i liczby przeprowadzonych terapii. Wśród nich należy wymienić klasyfikacje: Thase'a i Rusha (1997), European Staging Method (Sourey i wsp. 199), Massachusetts General Hospital Staging Method (Petersen i wsp. 2005) oraz Maudsley Staging Method (Fekadu i wsp. 2009).

Przyczyny nieskuteczności terapii depresji za pomocą LPD mogą wykraczać daleko poza ich biologiczne działanie. Wśród czynników lekooporności wymienia się: cechy kliniczne depresji, współistniejące zaburzenia psychiczne i choroby somatyczne, cechy osobowości, sytuację socjalną, środowiskową oraz konflikty w życiu osobistym (Pawłowski i wsp. 2010). Istotnie gorsze wyniki leczenia depresji za pomocą LPD uzyskuje się w chorobie dwubiegunowej (ChAD) niż jednobiegunowej (ChAJ) (Rybakowski 2012).

W przypadku braku adekwatnych efektów kuracji przeciwdepresyjnych, według standardów leczenia chorób afektywnych (Jarema 2015), należy rozważyć:

- A- adekwatność terapii,
- B- behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę,
- C- współpracę z pacjentem (*compliance*),
- D- diagnozę- m. in. współistniejące choroby somatyczne (np. niedoczynność tarczycy), współwystępujące zaburzenia osobowości, uzależnienia, szczególnie rodzaj depresji (np. o podłożu organicznym, w przebiegu ChAD).

Po ponownej ocenie stanu pacjenta, wykluczeniu nefarmakologicznych czynników wpływających na brak efektów leczenia, stosuje się standardowo (Jarema 2015, Rybakowski 2012):

- zwiększenie dawki LPD, gdy nie występują działania niepożądane;
- zmianę LPD na inny LPD;
- dołączenie drugiego LPD;
- potencjalizację (augmentację) za pomocą substancji niebędącymi LPD (głównie leków normotymicznych);
- terapię zabiegową (głównie elektrowstrząsami).

## 1.2. Rytmu okołodobowe i ich zaburzenia w depresji

Dwudziestoczerogodzinny cykl fluktuujących warunków środowiska, związany z ruchem rotacyjnym Ziemi, wpływa na powtarzające się zmiany zachowania i fizjologii organizmów żywych. Rytmikę okołodobową (circadianą) na poziomie subkomórkowym tłumaczy się istnieniem tzw. wewnętrznego zegara biologicznego, który ma na celu dostosowanie funkcjonowania organizmu do cyklicznie zmieniających się okoliczności zewnętrznych. U ssaków jego funkcję pełni grupa 21 genów zegarowych. Najważniejsze z nich to trzy geny period (PER 1, PER2, PER3) oraz dwa kryptochromy (CRY1 i CRY2). Badania genów kandydujących wykazały, że niektóre geny zegarowe, takie ARNTL (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*), CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*), EGR 3 (*endothelial growth factor regulated-3*), PER 3 (*period circadian clock 3*), RORB (*retinoid-related orphan nuclear receptor-beta*), TIM (*timeless circadian clock*) i VIP (*vasoactive intestinal peptide*) są związane z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej

(Mansour i wsp. 2006, Mansour i wsp. 2009, McGrath i wsp. 2009, Nievergelt i wsp. 2006, Shi i wsp. 2008, Soria i wsp. 2010), a polimorfizm genów ARNTL i TIM ze skutecznością profilaktycznego leczenia litem (Rybakowski i wsp. 2014).

Synchronizacja podstawowych rytmów biologicznych określana jest synchronizacją wewnętrzną (Reppert i Weaver 2002, Mirsky i wsp. 2009). Wewnętrzny rytm cyklu jest nieco dłuższy niż doba, a jego dopasowanie do 24 godzin zachodzi dzięki sygnałom pochodzącym z ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co określa się synchronizacją zewnętrzną (Witz-Justice i wsp. 2013). U ssaków funkcję centralnego oscylatora pełnią znajdujące się w podwzgórzu parzyste jądra nadskrzyżowaniowe (SCN-*suprachiasmatic nuclei*). Na ich działanie wpływa cykl dnia i nocy (dostęp do światła i wydzielanie melatoniny). Dzięki drodze siatkówkowo-podwzgórzowej (RTH- *retino-hypothalamic tract*) do brzuszno-bocznej części SCN doprowadzane są impulsy powstałe w części receptorowej gałki ocznej (Hastings i wsp. 2008, Tosini i wsp. 2008, Antle i Silver 2005, Bryant i wsp. 2000, Yan i wsp. 2007). Nocna produkcja melatoniny przez szyszynkę jest kontrolowana przez SCN, z drugiej strony melatonina wpływa zwrotnie przez swoiste receptory na SCN modyfikując ich działanie (Arendt 2006). Grzbietowo-przyśrodkowe okolice SCN otrzymują sygnały niezależne od światła, pochodzące z kory mózgu, podstawy przedomózgowia i podwzgórza (Jac i wsp. 2000, van den Pol 1991, Cagampang i wsp. 1994). W przypadku czasowej asynchronii pomiędzy zewnętrznym cyklem światła i ciemności a działaniem SCN, należy wziąć pod uwagę różnice funkcjonalne wymienionych podregionów SCN. Części brzuszne SCN adaptują się szybko do nowego zewnętrznego cyklu, zaś części grzbietowe wymagają kilku dni na resynchronizację (de la Iglesia i wsp. 2004, Albus i wsp. 2005, Yan i Silver 2008; Reddy i wsp. 2002, Nagano i wsp. 2003).

SCN zarządza okołodobowymi rytmami zachowania i fizjologii za pośrednictwem szlaków wewnątrzwydzielniczych i nerwowych. Do układów hormonalnych, które są pod jego wyraźną kontrolą, można zaliczyć oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA- *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) oraz oś podwzgórze-przysadka-tarczyca (Czeisler i Klerman, 1999, Scheer i wsp. 2010). U gryzoni za pomocą znacznika wstecznego transsynaptycznego wirusa wścieklizny rzekomej wykazano wielosynaptyczne projekcje od SCN do różnych układów i narządów, w tym do szyszynki, serca, nerek, kory nadnerczy, wątroby, trzustki, śledziony oraz tkanki tłuszczowej (la Fleur i wsp. 2000, Bartness i wsp. 2001, Buijs i wsp. 2001, Scheer i wsp. 2001, Kreier i wsp. 2002, Buijs i wsp. 2003, Scheer i wsp. 2003, Shibata 2004). Ponadto,

hormony (np. glukokortykoidy) wydzielane pod kontrolą SCN mogą służyć do wyznaczenia oscylacji okołodobowych w tkankach obwodowych (Balsalobre i wsp. 2000).

Neuroprzekaźniki istotne z punktu widzenia patogenezy oraz terapii depresji wydzielane są w cyklach circadianalnych lub wpływają na funkcjonowanie SCN. W rytmie dobowym, w zależności od ekspozycji na światło, wydzielane są noradrenalina (NA) (Aston-Jones i wsp. 2001, Gonzalez i wsp. 2006) i dopamina (DA) (Castañeda i wsp. 2004). Serotonina (5-HT) zapewnia niezależną od światła stymulację SCN (Challet 2007), a przekaznictwo GABA-ergiczne pełni ważną rolę w resynchronizacji działania grzbietowych i brzusznych regionów SCN (Evans i wsp. 2013, Albus i wsp. 2005).

Nieustabilizowany czas aktywności oraz snu, ekspozycja na światło w godzinach wieczornych i nocnych u wielu osób powoduje zaburzenia rytmu okołodobowego-desynchronizację między wewnętrznym zegarem biologicznym, a czynnikami zewnętrznymi (*Zeitgebers*). Przykładem rezultatów takiej dysregulacji jest zespół nagłej zmiany strefy czasowej (*jet lag syndrome*) (Albrecht 2012). Zaburzenia rytmów okołodobowych mogą stanowić czynnik etiologiczny, prodromalny lub sam w sobie objaw zaburzeń afektywnych (Abreu i Bragança 2015, Perlis i wsp. 1997). Według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (Arlington i wsp. 2013) do kryteriów diagnostycznych depresji zalicza się m. in. obniżony nastrój, pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe, utratę energii do działania, zmniejszenie zainteresowań, bezsenna lub wzmożona senność. Objawy kliniczne depresji zwykle są bardziej nasilone w godzinach porannych. Nie obserwuje się typowej dobowej fluktuacji temperatury ciała, jest ona przesunięta do przodu w czasie i posiada mniejszą amplitudę (Avery i wsp. 1982). Wydzielanie kortyzolu jest zwiększone w ciągu doby (Watson i wsp. 2004), a melatoniny opóźnione i osłabione lub zwiększone (Robillard i wsp. 2013, Srinivasan i wsp. 2006, Melrose 2015). Bunney i wsp. w 2015 roku opisali znaczne rozregulowanie wzorców ekspresji genów zegarowych w szczęściu regionach mózgu u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w porównaniu z grupą kontrolną. Najbardziej nasilone zmiany zaobserwowano w przedniej części zakrętu obręczy.

Normalizacja rytmów circadianalnych w depresji powinna być uwzględniana jako jeden z celów procesu terapeutycznego, co może wpłynąć na zmniejszenie występowania lekooporności.

### 1.3. Chronoterapia w psychiatrii

Chronoterapia w psychiatrii jest definiowana jako kontrolowana ekspozycja na czynniki środowiskowe, które wpływają na rytmy biologiczne, a w rezultacie dają efekt terapeutyczny w zaburzeniach psychicznych (Wirz-Justice i wsp. 2013, Benedetti i wsp. 2007).

Pierwsze wzmianki o przydatności chronoterapii można znaleźć w klasycznych tekstach psychiatrycznych. Włoski lekarz Vincenzo Chiarugi w 1794 roku opisał zastosowanie zwiększenia ekspozycji na światło słoneczne u pacjentów z depresją, natomiast pacjentów pobudzonych doradzał umieszczać w zaciemnionych pomieszczeniach, aby zmniejszyć narażenie na dodatkowe bodźce, takie jak światło i hałas.

Historia chronoterapii zaburzeń psychicznych jest niezaprzeczalnie związana z genezą nowoczesnej psychiatrii- Chiarugi od 1785 do 1788 roku był dyrektorem szpitala w Santa Dorotea we Florencji, gdzie zakazał stosowania łańcuchów jako środka przymusu bezpośredniego wśród pacjentów psychiatrycznych. Osoby z chorobami psychicznymi nakazywał traktować z szacunkiem i empatią. Był głównym autorem nowych przepisów humanitarnych dla szpitala w Bonifacio, które zostały wprowadzone w 1789 roku. Co ciekawe, nie jest tak dobrze rozpoznawany jak Philippe Pinel, który wprowadził podobne reformy kilka lat później (Mora 1959, Weiner 2008).

W drugiej połowie XX wieku po raz pierwszy opisano przeciwdepresyjne efekty deprywacji snu, przesunięcia fazy snu oraz terapii jasnym światłem, a efekt normotymiczny przedłużonego spoczynku w łóżku oraz działanie przeciwmaniakalne zmniejszenia ekspozycji na światło udokumentowano w ostatnich latach (Benedetti i wsp. 2007).

Obecnie stosowane w psychiatrii metody chronoterapii to:

- fototerapia, do której zaliczamy terapię jasnym światłem (BLT- *bright light therapy*) oraz terapię symulacją świtu (*dawn simulation therapy*);
- ograniczanie światła (DT- *dark therapy*);
- deprywacja snu (SD- *sleep deprivation*);
- przyspieszenie fazy snu (SPA- *sleep phase advance*);
- zintegrowane terapie chronobiologiczne.

W terapii depresji są wykorzystywane wszystkie wyżej wymienione metody poza DT, która znajduje zastosowanie w leczeniu manii. Możliwe jest ich samodzielne zastosowanie lub

w połączeniu z leczeniem farmakologicznym, co wydaje się korzystne zwłaszcza, gdy intensyfikacja farmakoterapii wiązałaby się z wystąpieniem powikłań i działań niepożądanych.

## 2. Deprywacja snu jako metoda chronoterapii depresji

### 2.1. Procedura deprywacji snu oraz jej zastosowanie

Deprywacja snu jest metodą chronoterapii depresji, z dobrze udokumentowaną skutecznością na poziomie 45-50% (Boland i wsp. 2017). Jej działanie przeciwdepresyjne jest krótkotrwałe, o ile nie są wdrożone jednocześnie inne metody leczenia. SD znajduje zastosowanie jako element poznawczo-behawioralnej terapii bezsenności (CBT-I- *cognitive behavioral therapy for insomnia*), co wywołuje pozytywne rezultaty w kontekście objawów depresyjnych (Tylor i wsp. 2007, Manber i wsp. 2008).

Klasyczna wersja SD, nazywana całkowitą deprywacją snu (TSD - *total sleep deprivation*), jest najlepiej udokumentowana ze względu na prostotę w jej zastosowaniu, szybkie efekty terapeutyczne oraz bezpieczeństwo (Gillin 1983). Polega na pozbawieniu snu przez około 40 godzin- trwa od rana pierwszego dnia do wieczora dnia następnego. W tym czasie drzemki są niedozwolone, ponieważ mogłyby spowodować redukcję efektu przeciwdepresyjnego.

Działanie przeciwdepresyjne deprywacji snu po raz pierwszy w 1959 roku opisał Schulte, ale istnieją przesłanki, że pochodzący z Lipska profesor Johann Christian August Heinroth (1773-1843), twórca terminu psychosomatyka, tak naprawdę był pionierem tej metody (Steinberg i Hegerl 2014). Badania eksperymentalne potwierdzające kliniczną skuteczność SD przedstawili w 1971 roku niemieccy badacze Pflug i Tölle. Od tego czasu niejednokrotnie posługiwano się SD w celach badawczych, chcąc pogłębić wiedzę na temat patofizjologii depresji.

Pierwsze próby zastosowania SD w leczeniu depresji w naszym kraju podjęto w Klinikach Psychiatrycznych w Poznaniu oraz Wrocławiu- wyniki zreferowano podczas Sympozjum „Nowe środki przeciwdepresyjne”, które odbyło się w 1974 roku (Sydor 1978). Przez wiele lat w Klinice Psychiatrii w Poznaniu badania na temat pozbawienia snu prowadził doktor Leszek Sydor. Sprawdził zastosowanie SD w terapii depresji endogennej- opisał jej wpływ na objawy kliniczne oraz reaktywność układu nerwowego. Stwierdził istotną statystycznie poprawę u 57% chorych, która obejmowała wzrost nastroju oraz napędu psychoruchowego. Nie zaobserwował zmiany czasu reakcji na światło, dźwięk, skórno-galwanicznej oraz wegetatywnej (określanej za pomocą próby ortostatycznej) u badanych pacjentów (Sydor i wsp. 1978). Wykazał również, że SD zastosowana w celu terapii zespołu

depresyjnego pochodzenia psychogenne może posiadać niższą skuteczność (na poziomie 23%). Poprawa dotyczyła pacjentów reaktywnych z większym nasileniem objawów depresji oraz niższym poziomem aktywności ośrodkowego układu nerwowego. Poprawie tej towarzyszył wzrost aktywności i reaktywności ośrodkowego układu nerwowego (Sydor 1985).

W 1990 roku Wu i Bunney poddali meta-analizie 1700 przypadków zastosowania TSD u chorych z depresją- u 50-60% z nich wykazano szybką poprawę nastroju, z czego u 83% respondentów efekt zanikał po przespanej nocy. Poza badaniami na temat skuteczności TSD, prowadzono również obserwacje dotyczące selektywnej deprivacji snu paradoksalnego, w którym występują szybkie ruchy gałek ocznych (REM- *rapid eye movement*), uwzględniając teorię dotyczącą wydłużenia snu REM ze skróceniem snu bez szybkich ruchów gałek ocznych (NREM- *non-rapid eye movement*) u chorych z depresją (Kupfer i wsp. 1976). W ciągu 3 tygodni uzyskano stopniową, ale bardziej długotrwałą redukcję objawów depresyjnych u połowy pacjentów (Vogel i wsp. 1980). W kolejnych badaniach stosowano częściową deprivację snu w drugiej połowie nocy, podczas której zazwyczaj dominuje sen REM. Wyniki były zbliżone do uzyskanych w badaniach z zastosowaniem TSD, co może sugerować, że działanie przeciwdepresyjne jest związane z ograniczeniem snu w drugiej połowie nocy (Wirz-Justice i wsp. 2013). Eksperyment bezpośrednio porównujący skuteczność częściowej SD z TSD wykazał jednak wyższe wskaźniki dla tej drugiej metody. Minimalna ilość deprivacji snu niezbędna do uzyskania efektu przeciwdepresyjnego nie została zdefiniowana, ale wiadomo, że 2 godziny pozbawienia snu w środku nocy wiąże się z niewielkim efektem klinicznym (Giedke i wsp.1990).

Odwołując się do wcześniejszych badań, w których stwierdzono krótkotrwałe rezultaty terapeutyczne SD, Benedetti i wsp. (1999) zalecali terapię, w której powtarzano SD aby utrzymać efekt przeciwdepresyjny. U pacjentów obserwowali fluktuację pomiędzy poprawą stanu psychicznego po SD i ponownym nasileniem objawów depresyjnych w wyniku snu, z niewielką korzyścią na samym końcu. Trend w kierunku zmniejszenia nasilenia depresji, z powodu niekompletnego pogarszania się, zwykle odwracał się w ciągu kilku tygodni.

Ten sam badacz 8 lat później (Benedetti i wsp. 2007), stosując powtarzaną TSD oraz BLT u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD, zaobserwował przesunięcie fazowe rytmu snu i czuwania o 57 minut wcześniej oraz wzrost aktywności w ciągu dnia w porównaniu z okresem sprzed leczenia u osób z poprawą. Chorzy, którzy nie uzyskali efektu przeciwdepresyjnego, nie wykazywali zmiany rytmu dobowego.

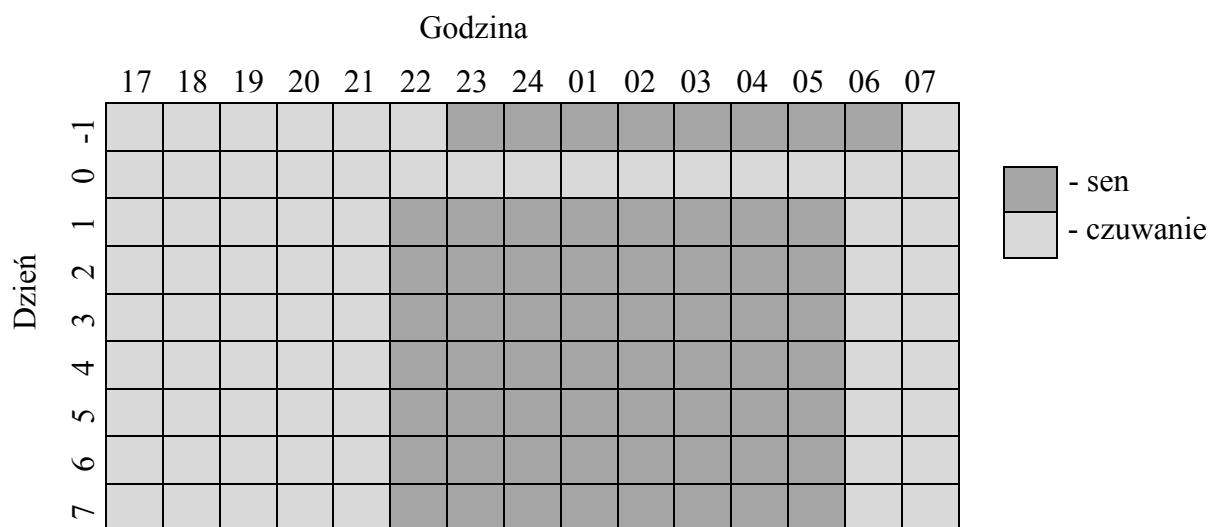


Obecnie, zgodnie z podręcznikiem do chronoterapii dla klinicystów (Wirz-Justice i wsp. 2013), istnieją 3 zalecane schematy terapii łączącej TSD z wymuszonym przesunięciem rytmu snu i czuwania w kierunku godzin wcześniejszych (oraz z dodatkowo poranną BLT):

- jednorazowa TSD z jedną nocą zawierającą SPA o 1 godzinę wcześniej (harmonogram czasu snu i czuwania przedstawiono na rycinie 1.);
- jednorazowa TSD z trzema nocami zawierającymi SPA kolejno o 5 godzin, 3 godziny i 1 godzinę wcześniej (harmonogram czasu snu i czuwania przedstawiono na rycinie 2.);
- trzy noce z TSD występujące na przemian z nocami zawierającymi SPA kolejno o 5 godzin, 3 godziny i 1 godzinę wcześniej (harmonogram czasu snu i czuwania przedstawiono na rycinie 3.).

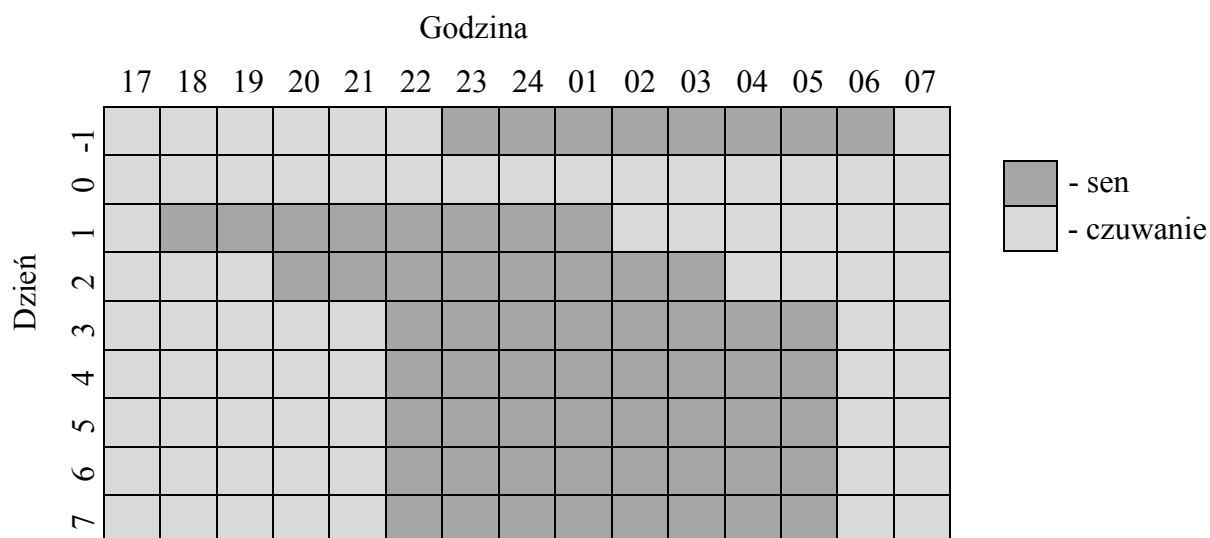
Po interwencji chronoterapeutycznej zaleca się utrzymanie zmienionego rytmu snu i czuwania, przestrzeganie higieny snu i, jeśli to możliwe, kontynuację fototerapii.

**Ryc. 1.** Harmonogram zastosowania jednorazowej całkowitej deprivacji snu z przyspieszeniem fazy snu o 1 godzinę wcześniej w terapii depresji

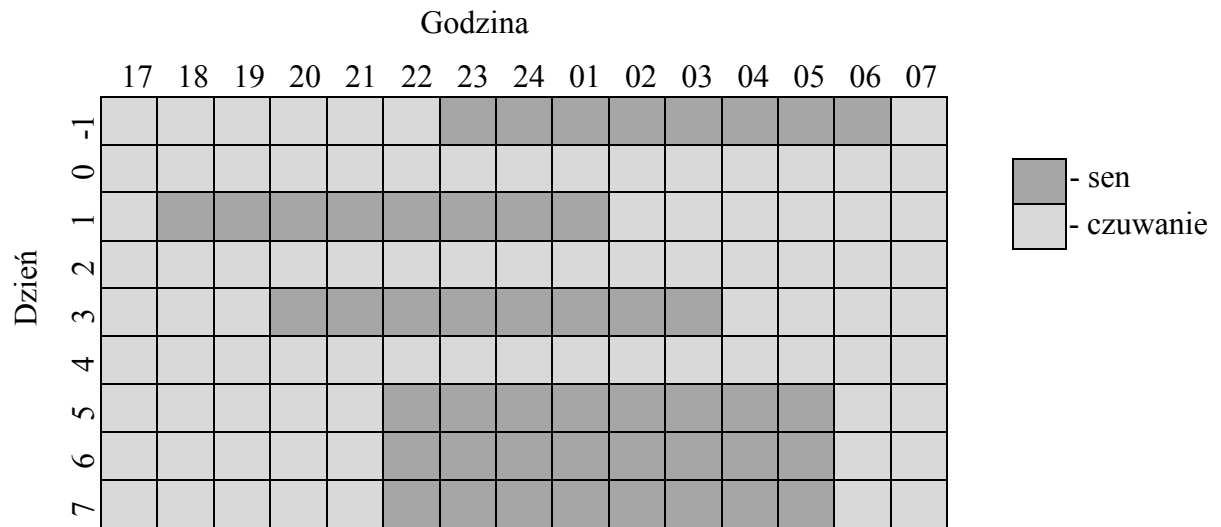


**Ryc. 2.** Harmonogram zastosowania jednorazowej całkowitej deprivacji snu z przyspieszeniem fazy snu w kolejnych dobach (o 5 godzin, 3 godziny i 1 godzinę wcześniej) w terapii depresji

*Ten schemat postępowania chronoterapeutycznego został zastosowany w niniejszej pracy.*



**Ryc. 3.** Harmonogram zastosowania trzykrotnie powtarzanej całkowitej deprivacji snu naprzemiennie z przyspieszeniem fazy snu (kolejno o 5 godzin, 3 godziny i 1 godzinę wcześniej) w terapii depresji



W przypadku depresji z objawami psychotycznymi należy zachować szczególną ostrożność lub zaniechać stosowania SD, ponieważ może ona spowodować nasilenie objawów wytwórczych (Benedetti i wsp. 1999). Elsenga i Van den Hoofdakker (1987) u pacjentów z depresją zastosowali SD w połączeniu z terapią klomipraminą- pomimo początkowo wyższej skuteczności SD u pacjentów psychotycznych, po epizodzie snu obserwowali u nich większe pogorszenie stanu psychicznego w porównaniu z pozostałymi chorymi.

Deprywacja snu może być przyczyną indukcji stanu maniakalnego lub hipomaniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w przypadku ChAD z szybką zmianą faz (Wehr i wsp. 1982). Z drugiej strony mania prowadzi do redukcji czasu snu w ciągu doby (Wehr i wsp. 1987; Barbini i wsp. 1996). Dedukując, stan mieszany w przebiegu ChAD jest przeciwwskazaniem do zastosowania deprywacji snu. SD może wyzwolić napad padaczkowy- w przypadku współwystępowania padaczki nie należy również stosować SD.

Do działań niepożądanych deprywacji snu poza wyżej wymienionymi można zaliczyć: zwiększenie drażliwości, niepokoju, skarg somatycznych (Kahn-Greene i wsp. 2007), poczucie ogólnego wyczerpania fizycznego, zaburzenia funkcji poznawczych (Alhola i Polo-Kantola 2007). Natomiast chroniczny niedobór snu na poziomie biologicznym powoduje zaburzenia hormonalne i metaboliczne (Copinschi 2005), zwiększenie apetytu oraz ryzyka otyłości i cukrzycy (Taheri i wsp. 2004).

## **2.2. Skuteczność deprywacji snu w leczeniu depresji**

Według dostępnej literatury skuteczność SD nie jest zależna od etiologii zaburzeń depresyjnych, chociaż Sydor wykazał większą skuteczność pozbawienia snu w leczeniu zespołów depresyjnych pochodzenia endogennego niż psychogenne (Sydor i wsp. 1978, Sydor 1985). Procedura ta może zredukować nasilenie objawów negatywnych w schizofrenii. Wiek chorego nie powinien wywierać wpływu na efekt terapeutyczny deprywacji snu, jednak płeć może mieć znaczenie- u kobiet obserwowano nieco słabsze działanie SD w leczeniu depresji niż u mężczyzn (Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999, Corsi-Cabrera i wsp. 2003). W badaniu przeprowadzonym przez Sydora i wsp. w Klinice Psychiatrii w Poznaniu (1978) wykazano korzystniejsze efekty SD u pacjentów, którzy nie przekroczyli 40. roku życia, o

krótszym przebiegu choroby (poniżej 5 lat) oraz brak zależności efektu terapeutycznego deprywacji snu od rodzaju i głębokości zespołu depresyjnego, płci oraz czasu trwania fazy.

Pozbawienie snu przejawia podobną skuteczność u pacjentów z depresją niezależnie od ich leczenia farmakologicznego. Efekt przeciwdepresyjny farmakoterapii jest szybszy, gdy leczenie rozpoczyna się łącznie z SD oraz z drugiej strony pogorszenie po SD i następującym epizodzie snu regeneracyjnego występuje rzadziej u pacjentów leczonych farmakologicznie (Hastings i wsp. 2008, Leibenluft i Wehr 1992). Liczne badania potwierdziły przyspieszenie i potencjalizację działania LPD (trójpierścieniowych oraz nowej generacji) przez SD. Najwięcej doniesień na temat efektywnego łączenia farmakoterapii z SD można znaleźć jednak w odniesieniu do terapii litem (Wirz-Justice i wsp. 2013, Hastings i wsp. 2008).

Badania na temat zastosowania SD w terapii depresji posiadają liczne ograniczenia, jednak dwudziestotygodniowe randomizowane badanie, sprawdzające skuteczność terapii dodanych do leczenia duloksetyną, wykazało znacznie wyższe wskaźniki remisji u pacjentów leczonych chronobiologicznie za pomocą SD, BLT i stabilizacji czasu snu w porównaniu do grupy, w której zastosowano wysiłek fizyczny (61,9% w porównaniu z 37,9%) (Martiny i wsp. 2015). Inne kontrolowane randomizowane badanie wykazało szybszą redukcję objawów depresji u pacjentów leczonych TSD ze stabilizacją czasu snu i BLT podczas farmakoterapii w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali jedynie leki. Osoby leczone w sposób zintegrowany osiągały większe poczucie skuteczności, lepszą ciągłość snu nocnego oraz rzadziej spały w ciągu dnia (Kragh i wsp. 2017).

Utrwalenie działania przeciwdepresyjnego SD jest możliwe dzięki farmakoterapii, ale również za pomocą BLT oraz SPA (przesunięciu cyklu snu i czuwania w kierunku godzin wcześniejszych zgodnie z powyżej przedstawionymi schematami). Neumeister i wsp. (1996) wykazali utrwalenie działania przeciwdepresyjnego SD w wyniku BLT. Trzy lata później (Riemann i wsp. 1999) zbadali wpływ SPA oraz opóźnienia fazy snu (SPD- *sleep phase delay*) na stabilizację efektu terapeutycznego SD w leczeniu depresji. SPA okazało się być zamiennie skuteczniejszą metodą od SPD.

Wu i wsp. (2009) porównali bezpośrednio rezultaty zintegrowanego leczenia depresji (łąającego farmakoterapię z TSD, SPA i BLT) oraz wyłącznie farmakologicznego. Objawy depresyjne uległy istotnie większej redukcji w grupie pacjentów leczonych w sposób

zintegrowany w porównaniu z leczonymi jedynie farmakologicznie. Efekty utrzymywały się nie mniej niż 7 tygodni.

### **2.3. Deprywacja snu w terapii depresji lekoopornej**

Istnieją doniesienia na temat zastosowania SD w terapii depresji lekoopornej. Benedetti i wsp. w 2005 roku opisali poprawę u 44% osób z TRD w przebiegu ChAD w wyniku wielokrotnej TSD w połączeniu z BLT, która utrzymywała jedynie u 17% z nich w ciągu kolejnych dziewięciu miesięcy. Dziewięć lat później ten sam badacz wykazał, że powtarzająca się TSD w połączeniu z terapią litem i BLT może obniżać tendencje samobójcze w TRD wśród pacjentów z ChAD; niezależnie od poprawy zaobserwowanej u 70% badanych w pierwszym tygodniu, która utrzymała się u 55% z nich przez miesiąc (Benedetti i wsp. 2014). Echizenya i wsp. (2013), którzy w swoich badaniach stosowali pojedynczą TSD, trzy dni z SPA i dodatkowo poranną BLT, uzyskali poprawę utrzymywania do końca badania (20 dni) u 62% pacjentów z TRD. Badania wstępne przeprowadzone w Klinice Psychiatrii dorosłych w Poznaniu pozwoliły zaobserwować odpowiedź terapeutyczną u 67% i 48% osób z TRD w wyniku zastosowania TSD z SPA w trakcie leczenia psychofarmakologicznego (Dopierała i wsp. 2015, Kurczewska i wsp. 2018).

### **2.4. Przyspieszenie fazy snu jako metoda utrwalająca efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu**

Przyspieszenie fazy snu (przesunięcie cyklu snu i czuwania) jest metodą chronoterapii depresji zwykle stosowaną w celu utrwalenia efektu terapeutycznego SD (Wirz-Justice i wsp. 2013). Działanie SPA należy rozważać w kontekście przesunięcia faz snu w depresji i ich nieprawidłowej relacji z innymi fizjologicznymi rytмами okołodobowymi. Przesunięcie rytmu snu i czuwania w kierunku czasu wcześniejszego może zsynchronizować fazy snu z innymi rytмами biologicznymi oraz spowodować redukcję objawów depresyjnych w tym mechanizmie (Wehr i wsp. 1979). Sen o nieodpowiedniej porze po TSD zastosowanej w celu leczenia depresji niweluje jej efekt terapeutyczny, zwłaszcza jeśli trwa pomiędzy wczesnym rankiem a przedpołudniem (Riemann i wsp. 1993). Ryzyko nawrotu objawów po pomyślnej deprywacji snu można zmniejszyć kontrolując czas snu- poprzez unikanie przez osobę leczoną spania w wyżej wymienianym przedziale czasowym. Pacjenci, którzy uzyskują redukcję

nasilenia depresji w wyniku SD, wykazują spontaniczne przesunięcie cyklu sen-czuwanie w kierunku godzin wcześniejszych (Benedetti i wsp. 2007). Zwiększenie i utrzymanie skuteczności deprivacji snu przez SPA wydaje się więc praktyczne i zostało odnotowane w wielu badaniach (Benedetti i wsp. 2001, Berger i wsp. 1997, Voderholzer i wsp. 2003, Wu i wsp. 2009, Echizenya i wsp. 2013).

### **3. Mechanizmy przeciwdepresyjnego działania deprivacji snu**

Deprivacja snu wpływa wielowymiarowo na czynniki patogenetyczne zaburzeń depresyjnych. Modyfikuje ekspresję genów, przekąźnictwo monoaminergiczne, neuroplastyczność, aktywność wybranych struktur mózgu, funkcjonowanie układu endokrynnego i odpornościowego- może znaleźć zastosowanie w kontekście wielu hipotez depresji.

#### **3.1. Deprivacja snu a aktywność genów**

Rozpoczynając od poziomu subkomórkowego- działanie przeciwdepresyjne SD jest prawdopodobnie związane z resetowaniem nieprawidłowego funkcjonowania genów zegarowych, które stanowią „wewnętrzny zegar biologiczny”. Sen regeneracyjny zaś reaktywuje te nieprawidłowości (Bunney i wsp. 2015). Bunney i Bunney (2013) opisali wzrost ekspresji wybranych genów zegarowych u chorych z depresją, u których udało się uzyskać efekt terapeutyczny w wyniku SD i istotne obniżenie ich ekspresji u osób bez poprawy. Conti i wsp. (2007) na modelu zwierzęcym wykazali zmiany transkrypcyjne genów zachodzące w 7 regionach mózgu na skutek leczenia przeciwdepresyjnego. Terapia elektrowstrząsowa (ECT- *electroconvulsive therapy*) i SD, które pozwalają uzyskać szybki efekt terapeutyczny, wywołały zmiany transkrypcji genów związanych głównie z przekąźnictwem katecholaminergicznym, a leczenie fluoksetyną- serotoninergicznym. ECT i SD, ale nie leczenie fluoksetyną, powodowały zwiększenie transkrypcji genów kodujących białka biorące udział w plastyczności synaptycznej hipokampa. Massart i wsp. (2014) na modelu zwierzęcym wykazali, że SD modyfikuje obraz epigenetyczny kory mózgu poprzez zmiany metylacji i hydroksymetylacji DNA genów zaangażowanych w regulację synaptyczną z udziałem neureksyn i neuroligin.

#### **3.2. Deprivacja snu a neuroprzekąźnictwo**

SD wzmacnia przekąźnictwo serotoninergiczne (Salomon i wsp. 1994). Odpowiedź przeciwdepresyjna na SD wydaje się być zależna od polimorfizmu promotora genu transportera serotoniny (5-HTTLPR - *5-HTT-linked polymorphic region*). Pacjenci, którzy są



homozygotami dla długiej wersji 5-HTTLPR wykazują znacznie lepszy nastrój po TSD niż ci, którzy są heterozygotami lub homozygotami dla krótszego wariantu (Benedetti i wsp. 1999).

W wyniku zastosowania SD w leczeniu depresji dochodzi również do wzmocnienia przekąźnictwa noradrenergicznego (NA) i dopaminergicznego (DA) (Muller i wsp. 1993, Ebert i wsp. 1996, Ebert i Berger 1998). Niższe stężenie kwasu homowanilinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym przed SD może korelować z lepszą odpowiedzią terapeutyczną (Gerner i wsp. 1979). Respondenci wykazują większe zajęcie receptorów dopaminowych D2 w porównaniu z osobami bez efektu przeciwdepresyjnego w wyniku SD (Ebert i wsp. 1994). Wykazano, że wydalanie metabolitów NA 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG- *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol*) (Amin i wsp. 1980) i siarczanu MHPG (Muller i wsp. 1993) wzrasta po SD proporcjonalnie do odpowiedzi terapeutycznej (Matussek i wsp. 1977). Polimorfizm genu rs4680 kodującego katecholo-O-metylotransferazę (COMT- *catechol-O-methyltransferase*), która inaktywuje noradrenalinę i dopaminę, wpływa na efekt terapeutyczny SD w depresji. Większa aktywność COMT związana z wariantem homozygotycznym Val/Val genu rs4680 jest skorelowana z mniejszą redukcją objawów depresyjnych w wyniku SD (Benedetti i wsp. 2007). Powyższe odkrycia w pewien sposób potwierdzają hipotezę o głównej roli katecholamin w działaniu przeciwdepresyjnym chronoterapii.

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na funkcję układu glutaminianergicznego w patogenezie chorób afektywnych. Zaobserwowano, iż zastosowanie antagonisty receptora NMDA- ketaminy, a także SD, które powodują szybką redukcję objawów depresyjnych, wpływa na wzrost wydzielania glutaminianu, glutaminy i kwasu gamma-aminomasłowego w obrębie mózgowia, mierzonego za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego. W przypadku deprivacji snu wpływ ten jest inny u chorych z depresją (w zależności od płci oraz objawów wegetatywnych) w porównaniu z osobami zdrowymi (Murck i wsp. 2009). Ostatnio wykazano istotny związek między działaniem przeciwdepresyjnym ketaminy, stosowanej w leczeniu TRD, a zmianą wzoru aktywności dobowej, czasu snu wolnofalowego oraz paradoksalnego (Duncan i wsp. 2017, Duncan i wsp. 2017). Hefti i wsp. w 2013 roku opisali zwiększoną ekspresję 5. metabotropowego receptora glutaminianu (mGluR5- *metabotropic glutamate receptor 5*) w mózgu u zdrowych mężczyzn po TSD. Uwzględniając zmniejszenie gęstości mGluR5 u pacjentów w ciężkim epizodzie depresji, uzasadnione są dalsze badania, sprawdzające zaangażowanie powyższego mechanizmu w działanie przeciwdepresyjne deprivacji snu. W 2018 roku Benedetti i wsp. opisali związek między genotypem AA dla

Homer ss7713917A>G (związanym z plastycznością synaptyczną, w której pośredniczy glutaminian) a gorszą odpowiedzią przeciwdepresyjną na TSD z BLT.

### **3.3. Wpływ deprywacji snu na neuroplastyczność**

Sen odgrywa istotną rolę w plastyczności mózgu. Chroniczne zaburzenia snu powodują zwiększenie podatności na stres oraz manifestację zaburzeń psychicznych, co jest związane ze zmniejszeniem stężenia neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF- *Brain Derived Neurotrophic Factor*) (Giese i wsp. 2014, Schmitt i wsp. 2016). Jednorazowa SD jako ostry stresor może wpływać odmiennie na wydzielanie BDNF i jest to zależne od stanu psychicznego. Podczas gdy opisuje się brak wpływu lub obniżenie stężenia BDNF w wyniku SD u osobników zdrowych (Gorgulu i Caliyurt 2009, Saadati i wsp. 2014), wielokrotnie odnotowano szybki wzrost poziomów BDNF w surowicy krwi pacjentów z depresją w wyniku zastosowania SD skorelowany z redukcją objawów depresyjnych (Schmitt i wsp. 2016, Giese i wsp. 2014, Gorgulu i Caliyurt 2009, Taishi i wsp. 2001). Kinaza syntazy glikogenu 3 $\beta$  (GSK3- $\beta$ - *glycogen synthase kinase 3-beta*) wpływa na funkcjonowanie SCN- pełni istotną rolę w regulacji rytmów dobowych oraz procesach neuroplastyczności. Polimorfizm promotora genu kodującego GSK3- $\beta$  wiąże się z różnym wiekiem manifestacji pierwszych objawów ChAD oraz odpowiedzią przeciwdepresyjną na TSD- homozygoty allelu -50T/C wykazują późniejszy początek choroby oraz lepsze efekty leczenia depresji metodą TSD (Benedetti i wsp. 2004).

### **3.4. Deprywacja snu a aktywność wybranych obszarów mózgu**

Efekt przeciwdepresyjny SD jest związany ze zmianami metabolicznymi i funkcjonalnymi w obrębie OUN u osób z depresją, co zostało wielokrotnie udokumentowane. Pacjenci uzyskujący poprawę w wyniku zastosowania SD wykazywali wyjściowo znacznie podwyższony metabolizm w obrębie przyśrodkowo-oczołowej kory przedczołowej oraz przednio-brzuszej części kory zakrętu obręczy, w porównaniu z pacjentami bez poprawy oraz z grupą kontrolną. Po SD aktywność tych obszarów mózgu ulegała normalizacji (tempo metabolizmu glukozy i przepływu krwi zmniejszyły się) (Wu i wsp. 1999), zaś grzbietowo-boczna kora przedczołowa wykazywała zwiększenie aktywności (Wu i wsp. 2008), z czym była skorelowana poprawa kliniczna. U osób z objawami depresji obserwuje się zmniejszenie

aktywności splotu grzbietowego (DN- *dorsal nexus*), czyli grzbietowo-przyśrodkowej kory przedczołowej. Wykazano, że u zdrowych osób SD obniża obustronnie łączność funkcjonalną pomiędzy tylną oraz przednią częścią zakrętu obręczy, a zwiększa łączność między DN oraz odległymi obszarami grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, co może stanowić istotny mechanizm działania przeciwdepresyjnego SD (Bosh i wsp. 2013).

### **3.5. Wpływ deprywacji snu na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza**

Stężenie kortyzolu w surowicy człowieka fluktuuje w cyklach dobowych, ze szczytem w godzinach rannych (pomiędzy 6:00 i 8:00) i spadkiem w późnych godzinach nocnych (pomiędzy 23:00 a 4:00). Rytm ten jest kontrolowany przez OUN oraz zależny od czasu snu i czuwania. W wydzielaniu kortyzolu występuje pewna chwiejność, która zostaje nasilona przez stres psychiczny i fizyczny, niewłaściwą higienę snu oraz liczne choroby. Czynniki stresowe powoduje wzrost stężenia kortyzolu w ciągu kilku minut, co jest poprzedzone wydzielaniem kortykoliberyny (CRH- *corticotropin-releasing hormone*) przez podwzgórze oraz hormonu adenokortykotropowego (ACTH- *adrenocorticotropic hormone*) przez przysadkę (Angeli i wsp. 1978, Hucklebridge i wsp. 2005).

Pacjenci depresyjni prezentują ogólne wzmożone wydzielanie kortyzolu w ciągu doby oraz przyspieszenie jego wydzielania w godzinach nocnych (Koenigsberg i wsp. 2004). Cykle circadianne sekrecji kortyzolu cechują się u nich zwiększoną zmiennością oraz są mniej zależne od *Zeitgebers* (Peeters i wsp. 2006, Stetler i wsp. 2004).

U zdrowych ludzi stwierdzono zmniejszenie porannego stężenia kortyzolu oraz wydzielania kortyzolu w ciągu dnia po zastosowaniu TSD w porównaniu z wcześniej wykonanymi pomiarami po przespanej nocy. Efekt ten można wytłumaczyć modyfikacją aktywności SCN, które w normalnych warunkach w czasie snu nocnego wpływają na intensyfikację wydzielania kortyzolu do wczesnych godzin porannych (Klumpers i wsp. 1999). Vgontzas i wsp (1999) wiążą zmniejszenie wydzielania kortyzolu po TSD z większą ilością snu NREM podczas następnej nocy, który wpływa hamująco na aktywność HPA, w przeciwieństwie do zaburzeń snu (większej ilości snu REM), które powodują jej pobudzenie. Uwzględniając nadmierne pobudzenie osi HPA w depresji (Song i Leonard 2000), powyższe mechanizmy wymagałyby oceny wśród depresyjnych chorych.

W czasie SD obserwuje się stymulację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz podwzgórze-przysadka-tarczycy (Pereira i Andersen 2014). Voderholzer i wsp. w 2004 roku opisali znaczący wzrost stężenia kortyzolu w czasie bezsennej nocy u pacjentów z depresją nieleczonych farmakologicznie. W pierwszej połowie dnia po SD jedynie chorzy, którzy uzyskali efekt przeciwdepresyjny, posiadali wyższe stężenia kortyzolu w surowicy krwi w porównaniu ze stanem wyjściowym. Obniżenie się poziomów kortyzolu do stanu wyjściowego pokrywało się czasowo z pogorszeniem stanu psychicznego pacjentów. Stwierdzono, że krótkoterminowy wpływ TSD na oś HPA może różnić się od długoterminowych skutków. Wyższy poziom kortyzolu po TSD prawdopodobnie przejściowo poprawia ujemne sprzężenie zwrotne z podwzgórzem lub oddziałuje z innymi układami, pośrednicząc lub przyczyniając się do odpowiedzi klinicznej. W badaniu własnym obserwowaliśmy znamienne obniżenie porannego wydzielania kortyzolu w czasie 14 dni u pacjentów leczonych TSD z SPA z powodu depresji lekoopornej, niezależnie od efektu terapeutycznego, co wydaje się korzystne z punktu widzenia podwyższonej aktywności HPA w depresji (Kurczewska i wsp. 2018).

### **3.6. Wpływ deprivacji snu na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-tarczycy**

Stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi są kontrolowane przez kilka mechanizmów, najważniejszym jest sprzężenie zwrotne osi podwzgórze-przysadka-tarczycy (HPT- *hypothalamic-pituitary-thyroid axis*). Wydzielana przez jądra nadwzrokowe i przykomorowe tyreoliberyna (TRH- *thyrotropin-releasing hormone*) aktywuje wydzielanie przez przedni płat przysadki hormonu tyreotropowego (TSH- *thyroid-stimulating hormone*), a uwalnianie TSH jest zależne od poziomów hormonów tarczycy na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Wiadomo, że wydzielanie TSH jest pulsacyjne oraz charakteryzuje się rytmem dobowym. Jego zwiększenie rozpoczyna się zazwyczaj około godziny 21:00, a poziom TSH osiąga swoją maksymalną wartość między 02:00 a 4:00, a najniższy między 16:00 a 20:00 (Moeller i wsp. 2007, Persani i wsp. 1995). Stres hamuje wydzielanie TRH, a dopamina, somatostatyna i glikokortykosteroidy hamują wydzielanie TSH przez przysadkę (Danzi i Klein 2004).

W trakcie bezsennej nocy dochodzi do pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-tarczycy, co prawdopodobnie przyczynia się do utrzymania stanu czuwania i posiada zasadnicze znaczenie dla fizjologii deprivacji snu. Dochodzi do zwiększenia aktywności układu współczulnego przez anatomiczne połączenie z gruczołem tarczycowym (Pereira i Andersen

2014). W badaniach *in vitro* wykazano działanie TRH promujące czuwanie (Broberger i McCormick 2005), u ludzi obniżanie się stężenia TSH w surowicy jest ściśle związane z zasypianiem, a wyższe poziomy TSH korelują ujemnie z ilością snu (Kok i wsp. 2005).

U osób z depresją również obserwuje się wzrost aktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca w czasie bezsennej nocy, jednak związek między efektem przeciwdepresyjnym a zmianami aktywności tej osi nie został mocno ugruntowany (Baumgartner i wsp. 1990a, 1990b, Kasper i wsp. 1988, Parekh i wsp. 1998). Udowodniono, że zastosowanie tyroksyny (T4) może skutecznie utrwalić poprawę kliniczną indukowaną SD (Southmayd i wsp. 1992). U pacjentów uzyskujących efekt terapeutyczny w wyniku TSD w leczeniu TRD opisano zmniejszony wychwyty trijodotyroniny (T3) oraz „tymczasowe złagodzenie tego stanu” w wyniku TSD (David i wsp. 2000). Powyższe wyniki sugerują, że zmiany funkcji tarczycy są etiologicznie istotne dla działania przeciwdepresyjnego deprywacji snu oraz jej skuteczność może być większa u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy.

### **3.7. Deprywacja snu a wydzielanie prolaktyny**

Prolaktyna (PRL) wydzielana jest przez przedni płat przysadki, ale również błonę doczesną, komórki śródbłonka naczyń, skórę, gruczoł krokowy, komórki układu immunologicznego (głównie limfocyty T). Poza stymulacją laktacji, posiada ponad 300 różnych funkcji wpływających na utrzymanie homeostazy w organizmie (Freeman i wsp. 2000). Nazywana jest jednym z „hormonów stresu”, ponieważ wiele fizycznych i emocjonalnych stresorów wywołuje jej wydzielanie do krwiobiegu (Reichlin 1988), co wpływa na redukcję reakcji lękowych (Torner i wsp. 2001). PRL hamuje aktywność osi HPA (Cook 1997, Torner i wsp. 2001), pobudza wydzielaniem m. in. interleukiny (IL) 1-beta, IL-6, czynnika martwicy nowotworów (TNF- *tumor necrosis factor*) i interferonu gamma (IFN- $\gamma$ ) (Tseng i wsp. 1997, Fojtíková i wsp. 2010, Wu 2014). U kobiet z depresją w okresie klimakterium, stężenia PRL wydają się korelować z nasileniem objawów depresyjnych (Słopeń i wsp. 2015). U pacjentów z ciężką depresją leczonych elektrowstrząsami, farmakoterapią lub psychoterapią wysoka odpowiedź prolaktyny na fenfluraminę (PRF- *prolactin response to fenfluramine*) jest predyktorem dobrego efektu terapeutycznego (Porter i wsp. 2003).

U człowieka stężenie PRL w osoczu jest wyższe w czasie snu i niższe w czasie czuwania. Prolaktyna bierze udział w regulacji ilości snu REM poprzez jego stymulację.

Dopamina wywiera hamujący wpływ na wydzielanie PRL i wykazuje okołodobowe zmiany stężeń odwrotne do PRL, ponadto jej wydzielanie ulega zwiększeniu podczas ekspozycji na światło (Freeman i wsp. 2000).

U chorych z depresją w trakcie TSD dochodzi do obniżenia stężeń PRL, jednak nie wykazano związku pomiędzy efektami terapeutycznymi SD a zmianami zachodzącymi w wydzielaniu PRL (Kasper i wsp. 1988).

### **3.8. Wpływ deprywacji snu na układ odpornościowy**

SD wpływa na układ odpornościowy. Przewlekłe zaburzenia snu mogą powodować zwiększenie wydzielania cytokin prozapalnych. Jednorazowa SD wpływa odmiennie na układ odpornościowy osób zdrowych oraz pacjentów depresyjnych, u których obserwuje się wyższe stężenia cytokin prozapalnych. Voderholzer i wsp. (2012) opisali zmiany stężeń wybranych cytokin zachodzące w wyniku zastosowania TSD. Bezsenna noc powodowała wzrost wydzielania interleukiny 6 w całej grupie badanej. W wyniku snu regeneracyjnego jej stężenia powracały do poziomu wyjściowego u chorych z depresją, a pozostawały podniesione wśród osób zdrowych. Poziomy stężenie antagonisty receptora IL-1 (IL-1RA) wyjściowo były wyższe u depresyjnych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną. Podczas TSD obserwowano wzrost IL-1RA u osób z efektem terapeutycznym, w grupie kontrolnej w wyniku snu, zaś u pacjentów bez efektu przeciwdepresyjnego TSD nie obserwowano istotnych zmian stężeń IL-1R. W badaniu własnym w okresie 14 dni obserwowaliśmy wzrost stężeń IL-1RA na poziomie tendencji statystycznej oraz istotne zwiększenie przeciwzapalnej IL-10 i IL-1 $\beta$  w surowicy krwi chorych z odpowiedzią terapeutyczną na TSD z SPA leczonych z powodu TRD (Kurczewska i wsp. 2018).

## **4. Deprywacja snu a koncepcja allostazy w depresji**

### **4.1. Koncepcja allostazy**

Koncepcję allostazy, znajdującą zastosowanie w naukach biologicznych, opisano po raz pierwszy w 1988 roku (Sterling i Eyer). Została rozwinięta przez McEwana i Stellar (1993) dając podłoże do badań nad stresem i jego konsekwencjami. Pozwala wyjaśnić podłoże i etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej (Ferensztajn i Rybakowski 2012, Ferensztajn i wsp. 2014).

Allostazę definiuje się jako stan stabilności środowiska wewnętrznego osiągniany przez szereg zmian wielokładowych zachodzących w odpowiedzi na destabilizujące zmiany środowiskowe oraz czynniki patogenetyczne (McEwen i Wingfield 2003). Przejawia się ona nierównowagą w zakresie pierwszorzędowych mediatorów allostazy np. zwiększonym i zaburzonym wydzielaniem kortyzolu w ciągu doby przy przewlekłe podwyższonych stężeniach cytokin prozapalnych w depresji.

Przedłużający się stan allostazy wiąże się z pewnym kosztem ponoszonym przez organizm, co określa się obciążeniem allostatycznym (*AL- allostatic load*). Termin ten ma na celu wyjaśnienie skumulowanych, wielokładowych strat fizjologicznych ponoszonych przez organizm w celu utrzymania względnego wewnętrznego stanu równowagi (Seeman i wsp. 2001). Jeśli AL przekracza zdolności energetyczne organizmu lub dostarcza energii nadmiernej względem poboru, dochodzi do manifestacji objawów przeciążenia allostatycznego (*AO- allostatic overload*). Istnieją doniesienia potwierdzające efekty procesów AL u osób z zaburzeniami afektywnymi- występuje u nich wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, otyłości, insulinooporności i cukrzycy (Karlamañgla i wsp. 2002).

### **4.2. Mechanizmy i markery obciążenia allostatycznego**

W utrzymaniu allostazy biorą udział układ neuroendokryny, autonomiczny układ nerwowy oraz układ immunologiczny. Jako mediatory allostazy uznaje się m. in. wytwarzane przez nie substancje, czyli hormony osi HPA, katecholaminy i cytokiny (McEwen 2003a). Podczas stresu wykazują one przez krótki czas działanie protekcyjne, jednak ich przedłużająca się zwiększona aktywność prowadzi do spadku wrażliwości receptorów, uszkodzenia tkanek i

organów (McEwen 1998). Kolejnymi markerami allostazy są: parametry stresu oksydacyjnego, aktywność czynników neurotrofowych i zmiany neuroobrazowe.

W odpowiedzi na stres dochodzi do aktywacji osi HPA. We współpracy z układem współczulnym, prowadzi to do wydzielania adrenaliny z nadnerczy, odpowiedzialnej za szybką reakcję. Z kory nadnerczy zostają wydzielone glikokortykosteroidy (GKS), głównie kortyzol, których działanie jest bardziej długotrwałe. GKS nasilają działanie katecholamin, a zwiększenie stężeń GKS, zwłaszcza w nocy, jest wykładnikiem allostazy i AL. Ich utrzymujące się wysokie stężenia powodują atrofię struktur neuronalnych, zmniejszenie proliferacji komórek w zakręcie zębatym, zniesienie stabilności kolców dendrytycznych, co skutkuje upośledzeniem mechanizmów plastyczności i zmianami strukturalnymi (McEwen 1999, McEwen 2003, Liston i Gan 2011 ).

Cytokiny należą do mediatorów reakcji stresowej. Wyróżnia się cytokiny prozapalne: IL-1, IL-2, IL-6, TNF oraz przeciwzapalne: IL-4 i IL-10.

Mózg jest kontrolerem trzech głównych układów allostycznych. Wpływa na behawioralną i fizjologiczną reakcję na stres i z drugiej strony sam w sobie jest celem mediatorów allostazy.

#### **4.3. Teoria allostazy a etapy przebiegu chorób afektywnych i lekooporność**

Przewlekły stan zapalny w organizmie odgrywa istotną rolę w patogenezie ChAD i ChAJ. Jego nasilenie zwiększa się w kolejnych stadiach choroby, co jest związane ze zwiększającym się prawdopodobieństwem wystąpienia lekooporności.

W ChAD obserwuje się zwiększone stężenia osoczkowe IL-6, TNF- $\alpha$ , białek ostrej fazy (CRP- *C-reactive protein*), składników dopełniacza oraz immunologicznej odpowiedzi komórkowej (Brietzke i wsp. 2009). We wczesnych stadiach choroby dochodzi do zwiększenia stężeń prozapalnej IL-6, TNF- $\alpha$  i przeciwzapalnej IL-10, a w późniejszych etapach utrzymują się podwyższone stężenia IL-6, TNF- $\alpha$  przy obniżeniu poziomu IL-10, co wskazuje na wyczerpanie mechanizmów adaptacyjnych (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Dodatkowo dochodzi do nasilenia stresu oksydacyjnego (Ferensztajn i Rybakowski 2012).



W ChAJ występuje również przewlekły stan zapalny, z przewagą odpowiedzi komórkowej. W osoczu chorych obserwuje się zwiększone stężenia IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  oraz rozpuszczalnego receptora dla IL-2. Nasilenie odpowiedzi zapalnej koreluje z liczbą przebytych epizodów depresji- poziomy IL-1 i TNF- $\alpha$  są wyższe u chorych, którzy przebyli trzy epizody lub więcej. Nasilenie procesu zapalnego wpływa na zmniejszenie neuroplastyczności, zwiększa neurotoksyczność, produkcję wolnych rodników, niszczenie mieliny i śródbłonna oraz śmierć komórek (Ferensztajn i wsp. 2014, Copeland i wsp. 2012, Dowlati i wsp. 2010).

W przebiegu ChAD oraz ChAJ wykazano nadmierną aktywność osi HPA z upośledzeniem mechanizmu sprzężenia zwrotnego, która objawia się podwyższonymi stężeniami kortyzolu z zaburzeniem rytmu dobowego wydzielania, dysfunkcją receptorów GKS, nadmiernym wydzielaniem CRH (Gibbons i McHugh 1962, Meas i wsp. 1993, Carroll 1982, Rybakowski i Twardowska 1999). Dysfunkcja osi HPA może utrzymywać się nawet w czasie remisji, ale wówczas występuje większe ryzyko nawrotu choroby (Vieta i wsp. 1997). Post i wsp. (2012) zaproponowali aby zwiększone stężenia kortyzolu były uznawane za neurobiologiczny czynnik progresji ChAD oraz ChAJ.

W ostatnim czasie pojęcie etapów przebiegu (ang. *staging*), powszechnie stosowane w odniesieniu do chorób onkologicznych, jest coraz częściej używane w kontekście ChAD i ChAJ. Fava i Keller w 1993. roku po raz pierwszy zaproponowali określenie etapów przebiegu zaburzeń afektywnych, co zostało ugruntowane na podstawie badań manifestacji objawów klinicznych w zależności od czynników neurobiologicznych (Ferensztajn i Rybakowski 2012, Ferensztajn i wsp. 2014).

Najnowszy model *stagingu* ChAD (Kapczinski i wsp. 2009), opierający się na zjawisku allostazy i AL przedstawiono w Tabeli 1. Wg niego na każdym etapie przebiegu zaburzenia zaleca się ukierunkowane strategie terapeutyczne, które mogą zahamować progresję choroby, lecz wraz z jej postępem wykazują się coraz mniejszą skutecznością (Ferensztajn i Rybakowski 2012).

Model *stagingu* ChAJ przedstawiono w Tabeli 2. (Fava i Tossani 2007). Zakłada on przebieg zaburzenia o charakterze progresyjnym oraz zasadność stosowania ukierunkowanych terapii w celu poprawy rokowania (Ferensztajn i wsp. 2014).

**Tabela 1.** Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wg modelu Kapczinskiego i wsp. (2009)

<b>Etap przebiegu choroby</b>	<b>Objawy kliniczne, czynniki towarzyszące</b>	<b>Markery</b>
<b>Faza latencji</b>	Hipersomnia, hiperfagia, sezonowość objawów, spowolnienie psychoruchowe, labilność nastroju, drażliwość, hipertymiczne i cyklotymiczne cechy temperamentu, występowanie ChAD w rodzinie	-
<b>Stadium 1.</b>	Hipomania lub mania, następnie remisja objawowa, brak zaburzeń funkcji poznawczych	↑ TNF- $\alpha$ ↑ 3-nitrotyrozyna
<b>Stadium 2.</b>	Możliwa szybka zmiana faz, współwystępowanie uzależnień, zaburzeń lękowych i osobowości, możliwe obniżenie poziomu wykonywanych zadań w testach neuropsychologicznych bez klinicznych wykładników upośledzenia poznawczego	↑ TNF- $\alpha$ ↑ 3-nitrotyrozyna ↓ BDNF
<b>Stadium 3.</b>	Pomiędzy epizodami znaczące subkliniczne objawy i/lub zaburzenia funkcji poznawczych, skrócenie okresów eutymii, zwiększenie liczby epizodów, zwiększony stopień współlistniejących uzależnień, zaburzeń lękowych, ryzyka prób samobójczych, narastanie lekooporności	↑↑ TNF- $\alpha$ ↑↑ 3-nitrotyrozyna ↑ GR ↑ GST ↓↓ BDNF ↑ IL-6 ↑↓ IL-10
<b>Stadium 4.</b>	Cechy jak w stadium III oraz nasilenie zaburzeń poznawczych, postępująca inwalidyzacja	↑↑ TNF- $\alpha$ ↑ IL-6 ↓↓ BDNF ↑ GR ↑ GST

Skróty użyte w tabeli: ↑- wzrost stężenia osoczkowego, ↓- spadek stężenia osoczkowego, TNF- $\alpha$ - czynnik martwicy nowotworów alfa, BDNF- czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego GR- reduktaza glutationowa, GST- transferaza S-glutationowa, IL- interleukina

**Tabela 2.** . Etapy przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej wg modelu Favy i Tossaniego (2007)

Etap przebiegu choroby	Charakterystyka
<b>Stadium 1.</b>	Obecne czynniki ryzyka (faza 1a- prodromalna) lub objawy subdepresyjne takie jak lęk, niepokój, drażliwość, anhedonia, zaburzenia snu (faza 1b)
<b>Stadium 2.</b>	Wystąpienie po raz pierwszy w życiu objawów spełniających kryteria epizodu depresyjnego
<b>Stadium 3.</b>	Obecna remisja (faza 3a) lub objawy rezydualne o charakterze dystymii (faza 3b)
<b>Stadium 4.</b>	Nawrót objawów depresji (faza4b), przy wcześniejszej obecności objawów rezydualnych wystąpienie „podwójnej depresji” (faza 4b)
<b>Stadium 5.</b>	Przewlekły przebieg choroby- długość epizodu depresji >2lat

#### 4.4. Chronoterapia a obciążenie allostatyczne w depresji

Wyrazem homeostazy organizmu jest jego zsynchronizowanie wewnętrzne oraz zewnętrzne, za co odpowiadają SCN, geny zegarowe oraz higieniczny tryb życia. Zaburzenia rytmów circadianalnych prowadzą do stanu nasilonego AL, co skutkuje fizjologicznymi, neurologicznymi i behawioralnymi nieprawidłowościami (McEwan 2006).

Istnieje wiele dowodów na to, że liczne czynniki, takie jak zaburzenia neurologiczne i psychiczne, farmakoterapia, praca zmianowa, starszy wiek etc., osłabiają współdziałanie wewnętrznego zegara biologicznego z zewnętrznymi wyznacznikami czasu (*Zeitgebers*), prowadząc do okołodobowej dysregulacji wewnętrznych i zewnętrznych cykli (m.in. Beynon i wsp. 2009, Wulff i wsp. 2010, Coogan i wsp. 2011), co jest szkodliwe dla procesów psychologicznych i fizjologicznych.

Liczne badania wykazały asocjację pomiędzy polimorfizmami genów zegarowych a występowaniem ChAD i ChAJ (Lamont i wsp. 2007). Zwykle pierwszym objawem zaburzeń rytmów okołodobowych są zaburzenia snu. Stanowią one czynnik etiologiczny lub prodromalny depresji (Perlis i wsp. 1997). Nasilenie objawów depresyjnych koreluje ze stopniem desynchronizacji rytmów circadianalnych (Hasler i wsp. 2010), a poprawa kliniczna wiąże się z ich normalizacją (Bunney i Bunney 2012). Ponadto stwierdzono istotne zależności pomiędzy stężeniami biomarkerów zapalnych i objawami depresji (Motivala i wsp. 2005). Wzrost stężeń markerów stanu zapalnego u osób z depresją może być w dużej mierze wynikiem zaburzeń snu, będących klinicznym wykładnikiem zaburzeń rytmów circadianalnych (Motivala i wsp. 2005). Dysregulacja cyklu snu i czuwania, architektury i czasu snu nocnego stanowią objawy rezydualne, które mogą uniemożliwić osiągnięcie wysokiej jakości remisji oraz opóźniają powrót do zdrowia z ChAJ (Lam 2008). W przebiegu ChAD zaburzenia snu obserwuje się bardzo wcześnie- jeszcze przed pojawieniem się pierwszego epizodu choroby. Około 70% pacjentów w remisji ChAD doświadcza zaburzeń snu (Harvey 2008). W porównaniu z osobami zdrowymi śpią dłużej, ich sen jest częściej przerywany i mniej efektywny, a dzienna aktywność jest obniżona (Geoffroy i wsp. 2014).

Chroniczny niedobór snu współwystępuje powszechnie z cukrzycą, otyłością, miażdżycą i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego (Ayas i wsp. 2003). Wywołuje reakcję zapalną- zwiększenie liczby leukocytów i neutrofilii, osoczowych stężeń cytokin i białka C-reaktywnego (Mullington i wsp. 2009). Zaburzenia snu

i innych fizjologicznych rytmów dobowych występują w depresji, co może tłumaczyć częstsze niż w populacji ogólnej występowanie chorób towarzyszących i zwiększonej umieralności wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi.

Metody chronoterapeutyczne leczenia depresji mają na celu synchronizację rytmów okołodobowych, a ich mechanizmy działania są odmienne od farmakoterapii. BLT oraz symulacja świtu poprzez pobudzenie światłoczułych komórek siatkówki wydzielających melanosynę, powodują supresję wydzielania melatoniny w godzinach porannych, przyspieszenie jej sekrecji w ciągu doby o około 35 minut, a tym samym modulację działania SCN (Golden i wsp. 2005, Terman i wsp 1989, Terman i Terman 1999, Terman i Terman 2006). Jednym z domniemanych mechanizmów działania terapeutycznego SD jest „resetowanie faz” rytmów dobowych, co z kolei może przeciwdziałać desynchronii okołodobowej przyczyniającej się do depresji. W trakcie bezsennej nocy dochodzi do krótkotrwałego pobudzenia osi HPA i podwzgórze-przysadka-tarczyca (Pereira i Andersen 2014) oraz modyfikacji nieprawidłowego funkcjonowania genów zegarowych (Bunney i wsp. 2013, Bunney i wsp. 2015). Redukcja objawów depresyjnych wiąże się ze zwiększeniem aktywności w ciągu dnia oraz przyspieszeniem faz snu, co potwierdzono w badaniach aktygraficznych (Benedetti i wsp. 2007). Modulacja funkcjonowania dobowego, wpływa na działanie układu hormonalnego i immunologicznego, a tym samym AL. W badaniu własnym u pacjentów z TRD uzyskujących poprawę w wyniku TSD z SPA w potencjalizacji leczenia farmakologicznego wykazaliśmy istotny spadek stężeń porannego kortyzolu oraz wzrost poziomów IL-1 $\beta$  i przeciwzapalnej IL-10 w czasie 14 dni (Kurczewska i wsp. 2018).

Skuteczność leczenia psychiatrycznego zależy od pory podawania leków, co jest związane z ich efektami klinicznymi, mechanizmami działania i farmakokinetyką

Wyraźne działanie chronoterapeutyczne wykazuje agomelatyna- syntetyczny analog melatoniny, agonista receptorów melatoninergicznych typu 1. oraz 2., antagonistą receptora serotoninergicznego 5-HT<sub>2C</sub> oraz w mniejszym stopniu 5-HT<sub>2B</sub>. Podobnie do melatoniny przyspiesza wystąpienie fazy snu, wydłuża sen wolnofalowy, co wpływa na normalizację rytmów okołodobowych (Grabowski i Nowicki 2012).

W świetle teorii allostaty normalizacja rytmów okołodobowych prezentuje się jako jeden z głównych celów procesu terapeutycznego depresji. Pacjenci z zaburzeniami afektywnymi, również w okresach remisji, winni utrzymywać higieniczny tryb życia, w tym

regularny, zgodny z cyklem słonecznym czasu snu, w celu niwelacji objawów rezydualnych oraz prewencji wystąpienia kolejnych epizodów choroby.

## **5. Założenia i cel pracy**

Celem przeprowadzonego badania było sprawdzenie skuteczności całkowitej deprivacji snu z przyspieszeniem fazy snu w potencjalizacji leczenia farmakologicznego depresji lekoopornej oraz wykazanie różnic klinicznych i neurobiologicznych pomiędzy osobami uzyskującymi a nieuzyskującymi efektu terapeutycznego w wyniku zastosowanej terapii zintegrowanej. Zidentyfikowanie ww. czynników może mieć wartość predykcyjną oraz pozwolić lepiej zrozumieć mechanizmy działania terapeutycznego TSD z SPA w TRD, co wpłynie na uzasadnienie częstszego zastosowania chronoterapii w subpopulacji pacjentów z depresją lekooporną.

### **5.1. Hipotezy badawcze**

1) Zastosowanie całkowitej deprivacji snu z przyspieszeniem fazy snu w potencjalizacji farmakoterapii depresji lekoopornej będzie zwiększać skuteczność leczenia.

2) Poprawa kliniczna będzie związana ze zmianami stężeń markerów biologicznych w kolejnych dniach terapii.

3) Osoby uzyskujące poprawę kliniczną będą różnić się pod względem czynników klinicznych i biologicznych od osób poprawy nie uzyskujących.

## 6. Metodyka badań

### 6.1. Opis badanej grupy

Badanie przeprowadzono w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, zostało ono zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (uchwała nr 777/15, załącznik nr 1). Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu (załącznik nr 2). Kryterium włączenia do badania stanowiło nasilenie depresji  $\geq 16$  punktów w Skali Depresji Hamiltona (HDRS- *Hamilton Depression Rating Scale*) (Hamilton 1960), pomimo zastosowania co najmniej dwóch kuracji lekami przeciwdepresyjnymi o odmiennym mechanizmie działania w adekwatnych dawkach przez odpowiednio długi okres czasu. Wszyscy pacjenci 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 i inne choroby neurologiczne, choroby autoimmunologiczne, ciężkie choroby somatyczne, choroby infekcyjne w okresie badania i 4 tygodnie przed nim, ciąża, ostre objawy psychotyczne, współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych. Celem wykluczenia w/w przeprowadzono badanie somatyczne i podstawowe badania laboratoryjne. Dolną granicę wieku ustalono dla 18 lat, a górną dla 70. roku życia.

W badaniu uczestniczyły 43 osoby (28 kobiet, 15 mężczyzn) w wieku od 22 do 70 ( $48 \pm 13$ ) lat, hospitalizowane z powodu depresji lekoopornej w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej ( $n=26$ ) lub jednobiegunowej ( $n=17$ ). Średni czas trwania choroby wynosił  $12 \pm 9$  lat, a trwającego epizodu depresyjnego  $8 \pm 7$  miesięcy.

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). Leczenie farmakologiczne było modyfikowane przy przyjęciu do szpitala, a czas hospitalizacji przed wykonaniem TSD z SPA wynosił od 10 do 30 dni (średnio  $18 \pm 6$  dni). Wieczorem przed bezsennością nocą pacjenci nie otrzymywali wieczornych dawek leków, które mogłyby powodować senność. Podczas dni z SPA czas administracji leków był dostosowany do czasu aktywności i snu (przesunięty w kolejnych dniach o 5, 3 i 1 godzinę wcześniej).



Najczęściej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym była wenlafaksyna (30 osób), następnie mirtazapina (11 osób), paroksetyna (11 osób), trazodon (8 osób), bupropion (6 osób), sertralina (6 osób), fluoksetyna (4 osoby), reboksetyna (3 osoby), escitalopram (2 osoby), fluwoksamina (2 osoby), mianseryna (2 osoby), amitryptylina (1 osoba) i klomipramina (1 osoba). Najczęściej stosowanym lekiem normotymicznym była kwetiapina (35 osób), następnie lit (27 osób), olanzapina (8 osób), lamotrygina (5 osób), karbamazepina (4 osoby), walproiniany (4 osoby) oraz klozapina (2 osoby).

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w Tabeli 3.

**Tabela 3.** Charakterystyka badanej grupy

Lp.	Wiek	Płeć	Diagnoza	Czas trwania choroby (lata)	Początek choroby (rok życia)	Czas trwania TRD (miesiące)	Leki przeciwdepresyjne stosowane w czasie badania	Leki normotymiczne stosowane w czasie badania
1	52	M	ChAD	28	24	5	klomipramina, trazodon	karbamazepina, kwetiapina
2	55	M	ChAD	1	54	5	wenlafaksyna	lit, olanzapina
3	46	M	ChAD	10	36	5	mirtazapina, wenlafaksyna	kwetiapina, lit
4	22	K	ChAD	6	16	5	wenlafaksyna	kwetiapina, lit
5	29	K	ChAD	3	26	5	fluoksetyna, paroksetyna, trazodon	klozapina, kwetiapina, lit
6	61	K	ChAJ	9	52	5	paroksetyna, wenlafaksyna	lit, olanzapina
7	42	K	ChAJ	12	30	5	mirtazapina, paroksetyna wenlafaksyna	kwetiapina, olanzapina
8	47	M	ChAJ	3	44	7	wenlafaksyna	lit, kwetiapina, olanzapina
9	60	K	ChAD	10	50	5	wenlafaksyna	kwetiapina, lit
10	41	M	ChAJ	20	21	36	paroksetyna, wenlafaksyna	kwetiapina
11	56	M	ChAJ	9	47	7	bupropion, mirtazapina	lamotrygina, lit, kwetiapina
12	47	K	ChAJ	2	45	6	escitalopram, mirtazapina, wenlafaksyna	kwetiapina
13	34	M	ChAJ	2	32	6	trazodon, wenlafaksyna	kwetiapina
14	69	K	ChAJ	31	38	24	bupropion, mirtazapina, wenlafaksyna	kwetiapina
15	67	K	ChAJ	3	64	18	fluwoksamina	kwetiapina
16	55	M	ChAJ	12	43	28	mirtazapina, wenlafaksyna	kwetiapina, lit
17	45	M	ChAD	7	38	12	wenlafaksyna	lit, kwetiapina
18	35	K	ChAD	14	21	10	amitryptylina, fluoksetyna, wenlafaksyna	kwetiapina

Lp.	Wiek	Płeć	Diagnoza	Czas trwania choroby (lata)	Początek choroby (rok życia)	Czas trwania TRD (miesiące)	Leki przeciwdepresyjne stosowane w czasie badania	Leki normotymiczne stosowane w czasie badania
19	56	K	ChAJ	2	54	5	wenlafaksyna	kwetiapina, lit
20	56	M	ChAD	5	51	5	mirtazapina, wenlafaksyna	walproiniany
21	66	M	ChAD	10	56	6	fluoksetyna, trazodon, wenlafaksyna	kwetiapina, lit
22	59	K	ChAD	22	37	8	sertralina, trazodon	kwetiapina, lit
23	28	K	ChAD	1,5	26,5	5	bupropion, sertralina	kwetiapina, lamotrygina
24	62	K	ChAJ	20	42	12	mianseryna, wenlafaksyna	lit, kwetiapina
25	49	K	ChAJ	8	41	6	trazodon, paroksetyna, wenlafaksyna	kwetiapina, lit
26	24	M	ChAD	1	23	5	sertralina	lit, olanzapina, walproiniany
27	60	K	ChAJ	1	59	5	mirtazapina, wenlafaksyna	kwetiapina
28	44	K	ChAD	12	32	9	mirtazapina, paroksetyna, wenlafaksyna	lamotrygina, lit, kwetiapina
29	51	K	ChAJ	10	41	12	paroksetyna	lamotrygina, kwetiapina
30	51	K	ChAD	13	38	24	bupropion, mirtazapina, paroksetyna, sertralina	kwetiapina
31 *	35	M	ChAD	16	19	5	reboksetyna, wenlafaksyna	arypiprazol, kwetiapina, walproiniany
32	57	M	ChAD	20	37	9	mirtazapina, wenlafaksyna	karbamazepina, lit
33	66	K	ChAD	18	48	10	paroksetyna, reboksetyna, wenlafaksyna	kwetiapina, olanzapina
34	65	K	ChAD	40	25	5	mianseryna, wenlafaksyna	karbamazepina, kwetiapina, lit

Lp.	Wiek	Płeć	Diagnoza	Czas trwania choroby (lata)	Początek choroby (rok życia)	Czas trwania TRD (miesiące)	Leki przeciwdepresyjne stosowane w czasie badania	Leki normotymiczne stosowane w czasie badania
35	70	K	ChAD	11	59	5	bupropion, trazodon, wenlafaksyna	karbamazepina, kwetiapina, lit
36	49	K	ChAJ	35	14	8	bupropion, wenlafaksyna	kwetiapina
37	36	M	ChAJ	16	20	5	reboksetyna, sertralina	klozapina, lit
38	63	K	ChAD	14	49	5	sertralina	kwetiapina, lit
39	43	M	ChAD	18	25	5	fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna	arypiprazol, lamtrygina, lit, kwetiapina
40	37	K	ChAD	6	31	12	escitalopram, trazodon	lit, olanzapina
41	42	K	CHAD	18	24	6	wenlafaksyna	lit, olanzapina, walproiniany
42	23	K	ChAD	3	20	9	paroksetyna, wenlafaksyna	lamtrygina, lit, kwetiapina
43	28	K	ChAD	1	27	5	wenlafaksyna	kwetiapina, lit

Skróty użyte w tabeli: ChAD- choroba afektywna dwubiegunowa, ChAJ- choroba afektywna jednobiegunowa, K- kobieta, M- mężczyzna, TRD- depresja lekooporna (*treatment-resistant depression*); \* pacjent nr 31 nie ukończył badania z powodu rozwinięcia objawów maniakalnych po zastosowaniu jednorazowej TSD

## 6.2. Postępowanie chronoterapeutyczne

### 6.2.1. Zastosowany schemat deprywacji snu z przesunięciem fazy snu

U badanych osób zastosowano:

- jednorazową całkowitą deprywację snu (przez 35 godzin, od 7:00 dnia 0. do 18:00 dnia 1.);
- przesunięcie czasu snu i czuwania w kierunku godzin wcześniejszych:
  - 1. dnia o 5 godzin (sen w godzinach 18:00 – 02:00)
  - 2. dnia o 3 godziny (sen w godzinach 20:00 – 04:00)
  - 3. dnia o 1 godzinę (sen w godzinach 22:00 – 06:00)

Schemat ten został przedstawiony wcześniej na Ryc. 2.

Pacjenci podczas TSD oraz po wybudzeniu w czasie SPA przebywali pod nadzorem dyżurujących pielęgniarek w świetlicy oddziałowej, gdzie mogli czytać książki, grać w gry planszowe, oglądać telewizję, korzystać z laptopów, spożywać przekąski.

Po przeprowadzonej interwencji chronoterapeutycznej zalecono utrzymanie przesunięcia czasu snu i czuwania (sen nocny w godzinach 22:00 – 06:00) oraz przestrzeganie zasad higieny snu, czyli prostych rekomendacji, które mogą poprawić jakość oraz zmodyfikować czas trwania snu poprzez regulację przyzwyczajeń, zachowań, warunków środowiskowych. Jako autora koncepcji higieny snu uznaje się Petera Hauri, który w 1977 roku opisał zestaw zasad sprzyjających poprawie snu nocnego (Gigli i Valente 2013). Obecnie zalicza się do nich:

- codzienny, regularny czas zasypiania i wstawania z łóżka,
- przebywanie w łóżku wyłącznie w czasie przeznaczonym na spanie,
- zapewnienie optymalnych warunków spania (dot. temperatury, wygody, ograniczenia światła i hałasu),
- unikanie oglądania telewizji, pracy na komputerze, używania telefonów komórkowych w łóżku,
- unikanie rozmyślania i zamartwiania się w łóżku,
- usunięcie zegarka z przestrzeni przeznaczonej na spanie,
- zaniechanie prób „spania na siłę”,
- niestosowanie drzemek w ciągu dnia,
- unikanie wykonywania czynności stresujących na kilka godzin przed spaniem,
- unikanie intensywnego wysiłku fizycznego w na 3-4 godziny przed spaniem,

- unikanie picia alkoholu, kawy, herbaty, dużej ilości jakichkolwiek płynów oraz palenia tytoniu w godzinach wieczornych,
- unikanie spożywania ciężkostrawnych, pikantnych i słodkich posiłków na 2 godziny przed planowanym snem,
- ograniczenie przyjmowania kofeiny w ciągu dnia (Grabowski 2011, Kawalec i Pawlas 2013).

### **6.3. Metody oceny klinicznej**

Objawy depresji były oceniane za pomocą 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (Hamilton 1960, załącznik nr 3), według której uzyskanie:

- 0-7 punktów oznacza remisję,
- 8-12 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów depresyjnych,
- 13-17 punktów oznacza umiarkowane nasilenie objawów depresyjnych,
- 18-29 punktów oznacza ciężkie nasilenie objawów depresyjnych,
- 30-52 punktów oznacza bardzo ciężkie nasilenie objawów depresyjnych.

Oceny dokonywano przed zastosowaniem TSD oraz 1., 2., 3., 7. i 14. dnia po TSD w godzinach popołudniowych. Średnie nasilenie depresji dla całej grupy badanych chorych (n=43) przed zastosowaniem TSD z SPA wynosiło 22,1±4,9 punktów.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jako poprawę w leczeniu depresji uznaje się redukcję objawów o co najmniej 50%, jako częściową poprawę- redukcję od 25% do 50% (MacQueen i wsp. 2017, Rush i wsp. 2006). W przeprowadzonym badaniu jako kryterium poprawy klinicznej uznano redukcję o  $\geq 50\%$  punktów w HDRS, a remisji osiągnięcie  $\leq 7$  punktów w HDRS utrzymujące się do 14. dnia badania.

### **6.4. Metody oceny neurobiologicznej**

W celu oznaczenia stężeń poszczególnych cytokin i hormonów w surowicy pacjenci mieli 4-krotnie pobieraną krew:

- w dniu poprzedzającym TSD (30 minut po przebudzeniu),
- po bezsennej nocy (o godzinie 7:30),

- siódmego dnia po TSD (30 minut po przebudzeniu),
- czternastego dnia po TSD (30 minut po przebudzeniu).

Krew pobierano na czczo, z żyły odłokciowej, w ilości 10 ml do probówki „na skrzep”.

Po okresie 1-godzinnej inkubacji, surowicę odwirowano, rozdzielono i przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ , do czasu wykonania oznaczeń.

Z powodu rozwinięcia przez jednego z pacjentów objawów zespołu maniakalnego, ocena neurobiologiczna dotyczyła 42 osób. Stężenia CRH oraz dopaminy zmierzono u pacjentów używając 2 z 4 pobranych próbek (uzyskanych przed TSD oraz 14. dnia po TSD). Poziomy kortyzolu, prolaktyny, TSH, wolnej trijodotyroniny (fT3- *free triiodothyronine*), wolnej tyroksyny (fT4- *free thyroxine*), IL-10 oraz interferonu gamma (IFN-  $\gamma$ ) zbadano we wszystkich pobranych próbkach.

Oznaczenia przeprowadzono metodą immunoenzymatyczną ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) w Pracowni Endokrynologii Molekularnej Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Marka Niedzielę.

#### **6.4.1. Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza**

##### **6.4.1.1. Kortykoliberyna**

Oznaczenia stężeń CRH wykonano przy użyciu zestawu Human corticotropin releasing hormone (CRH) ELISA Kit (nr kat. 201-12-1001), firmy Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, zgodnie z zaleceniami producenta. Zestaw umożliwił ocenę stężenia CRH w badanych próbkach za pomocą testu ELISA metodą podwójnego wiązania (*sandwich ELISA*). Do studzienek płytek opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti-CRH, poza przygotowaniem pustego i standardowego miejsca, w obszarach testowych dodawano po 40 $\mu\text{l}$  surowicy, 10 $\mu\text{l}$  przeciwciała anti-CRH oraz 50 $\mu\text{l}$  Streptawidyny HRP. Inkubowano przez 60 minut w temperaturze  $37^{\circ}\text{C}$  i pięciokrotnie płukano. Następnie dodawano po 50 $\mu\text{l}$  roztworów Chromogenu A i Chromogenu B i inkubowano przez 10 minut w  $37^{\circ}\text{C}$ . Reakcję zatrzymywano dodając po 50 $\mu\text{l}$  Stop Solution. Do płukania mikropłytek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikropłytek

ELX 800 firmy BioTek przy długości fali 450 nm w czasie 15 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Czulość testu wynosiła 0,327 ng/l, a zakres wartości odczytu mieścił się w przedziale 0,5 ng/l-150 ng/l.

#### **6.4.1.2. Kortyzol**

Stężenia kortyzolu badano za pomocą testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) przy użyciu zestawu Cortisol ELISA (nr kat. EIA-1887), DRG Instruments GmbH (Germany, Marburg), zgodnie z zaleceniami producenta. Do studzienek płytek pokrytych przeciwciałami anti-kortyzolowymi dozowano po 20µl standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie dodawano 200µl koniugatu enzymu (kortyzolu z peroksydazą chrzanową), mieszano i inkubowano w temperaturze pokojowej przez 60 minut i trzykrotnie płukano. Dodawano 100µl roztworu substratu (tetrametylobenzydiny) i inkubowano przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Reakcję zatrzymywano dodając 100µl Stop Solution. Do płukania mikropłytek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikropłytek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali  $450 \pm 10$  nm w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzserijna stanowiła odpowiednio CV 8,1%, i CV 7,7%. Czulość testu wynosiła 2,5 ng/ml, zakres dynamiczny 2,5 – 800 ng/ml, a wartości referencyjne 50 – 230 ng/ml w godzinach 8:00 – 10:00 i 30 – 150 ng/ml o godzinie 4:00.

#### **6.4.2. Oś podwzgórze-przysadka tarczyca**

##### **6.4.2.1. Tyreotropina**

Oznaczenia stężeń tyreotropiny wykonano przy użyciu testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) za pomocą zestawu TSH ELISA 2nd Generation (nr kat. TF E-2000), Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG Instruments GmbH (Niemcy, Nordhorn), zgodnie z zaleceniami producenta. Do studzienek płytek opłaszczonych przeciwciałem anti-TSH dozowano po 25µl standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie inkubowano przez 10 minut w temperaturze pokojowej i dodawano po 100µl koniugatu enzymu (przeciwciał anti-TSH z



peroksydazą chrzanową). Tak przygotowany materiał mieszano i inkubowano w temperaturze pokojowej przez 90 minut. Po pięciokrotnym płukaniu dodawano 100µl roztworu substratu (tetrametylobenzydyny) i inkubowano przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Reakcję zatrzymywano dodając po 100µl Stop Solution. Do płukania mikroplótek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikroplótek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali  $450 \pm 10$  nm w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzeryjna stanowiła odpowiednio CV 3,47%, i CV 5,94%. Czulość testu wynosiła 0,06 mIU/l, zakres dynamiczny 0,06 – 15 mIU/l i wartości referencyjne 0,35- 4,94 mIU/l.

#### **6.4.2.2. Trijodotyronina**

Oznaczenia stężeń FT3 wykonano za pomocą testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) przy użyciu zestawu FT3 ELISA 2nd Generation (nr kat. TF E-2100), Labor Diagnostika Nord GmbH &Co. KG Instruments GmbH (Niemcy, Nordhorn), zgodnie z zaleceniami producenta. Do studzienek plótek opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti-FT3 dozowano po 25µl standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie dodawano po 100µl koniugatu enzymu (FT3 z peroksydazą chrzanową), mieszano i inkubowano w temperaturze 37°C przez 60 minut. Po 3-krotnym płukaniu rozcieńczonym buforem dodawano po 150µl roztworu substratu (tetrametylobenzydyny) i inkubowano przez 10-15 minut w temperaturze 37°C. Reakcję zatrzymywano dodając po 50µl Stop Solution. Do płukania mikroplótek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikroplótek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali  $450 \pm 10$  nm w czasie 20 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzeryjna stanowiła odpowiednio CV 6,73%, i CV 8,2%. Czulość testu wynosiła 0,3 pg/ml, a wartości referencyjne  $44,0 \pm 3,7$  pg/ml.

### **6.4.2.3. Tyroksyna**

Stężenia fT4 wykonano za pomocą testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) przy użyciu zestawu FT4 ELISA 2nd Generation (nr kat. TF E-2200), Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG Instruments GmbH (Niemcy, Nordhorn), zgodnie z zaleceniami producenta. W studzienkach płytek opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti-fT4 umieszczano po 25µl standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie dodawano 100µl koniugatu enzymu (fT4 z peroksydazą chrzanową), mieszano i inkubowano w temperaturze 37°C przez 60 minut. Po 3-krotnym płukaniu rozcieńczonym buforem dodawano 150µl roztworu substratu (tetrametylobenzydyny) i inkubowano przez 10-15 minut w temperaturze 37°C. Reakcję zatrzymywano dodając po 50µl Stop Solution. Do płukania mikroplatek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikroplatek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali 450 nm w czasie 20 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnętrzna i zewnętrzna stanowiła odpowiednio CV 4,67% i CV 11,23%. Czulość testu wynosiła 0,1 ng/dl, a wartości referencyjne 0,7 – 2,2 ng/dl.

### **6.4.3. Układ odpornościowy**

#### **6.4.3.1. Interleukina 10**

Oznaczenia stężeń interleukiny 10 wykonano przy użyciu zestawu Human Interleukin 10 (IL-10) ELISA Kit (nr kat. 201-12-0103C), firmy Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, zgodnie z zaleceniami producenta. Zestaw umożliwił ocenę stężenia IL-10 w badanych próbkach za pomocą testu metodą podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA)?. Do studzienek płytek opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti-IL-10, poza przygotowaniem pustego i standardowego miejsca, w obszarach testowych dodawano po 50µl prób surowicy oraz 50µl odczynnika znakowanego enzymem (peroksydazą chrzanową). Po wymieszaniu inkubowano przez 60 minut w temperaturze 37°C i 5-krotnie płukano. Następnie dodawano 50µl roztworów Chromogenu A i Chromogenu B, inkubowano przez 10 minut w 37°C. Reakcję zatrzymywano dodając 50µl Stop Solution. Do płukania mikroplatek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikroplatek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali 450 nm

w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzserijna stanowiła odpowiednio CV<8%, i CV<11%. Czulość testu wynosiła 1,142 pg/ml.

#### **6.4.3.2. Interferon gamma**

Oznaczenia stężeń interferonu gamma (IFN-  $\gamma$ ) wykonano z zastosowaniem testu metodą podwójnego wiązania (sandwich ELISA) zestawem Human Interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) ELISA Kit (nr kat. 201-12-0106C), firmy Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd, zgodnie z zaleceniami producenta. Do studzienek płytek opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti- IL-1 $\beta$ , dodawano po 50 $\mu$ l kontroli, standardu i prób surowicy oraz po 50 $\mu$ l odczynnika znakowanego enzymem (peroksydazą chrzanową). Tak przygotowany materiał mieszano i inkubowano przez 60 minut w temperaturze 37°C i 5-krotnie płukano. Następnie dodawano 50 $\mu$ l roztworów Chromogenu A i Chromogenu B i inkubowano przez 10 minut w 37°C. Reakcję zatrzymywano dodając po 50 $\mu$ l Stop Solution. Do płukania mikropłytek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikropłytek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali 450 nm w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzserijna stanowiła odpowiednio CV<8%, i CV<11%. Czulość testu wynosiła 1,832 pg/ml.

#### **6.4.4. Dopamina**

Stężenia dopaminy badano za pomocą testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) przy użyciu zestawu Dopamine Research ELISA TM (nr kat. BA E-5300), Labor Diagnostika Nord GmbH &Co. KG Instruments GmbH (Niemcy, Nordhorn), zgodnie z zaleceniami producenta. Do studzienek płytek pokrytych przeciwciałami anti-dopaminowymi dawковано po 100 $\mu$ l standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie dodawano 50 $\mu$ l przygotowanego zabarwionego roztworu przeciwciał anti-dopaminowych, mieszano i inkubowano w temperaturze 2-8°C przez 15-20 godzin. Następnie 4-krotnie płukano i dodawano 100 $\mu$ l skoniugowanego enzymu (przeciwciał anti-dopaminowych z peroksydazą) i inkubowano przez 30 minut w temperaturze 20-25°C na wytrząsarce. Płukano 4-krotnie i dodano 100  $\mu$ l

chromogennego substratu tetrametylobenzydyny z buforem i peroksydazą wodorową. Tak przygotowany materiał inkubowano na wytrząsarce przez 20-30 minut w temperaturze 20-25°C. Reakcję zatrzymywano dodając 100µl Stop Solution. Do płukania mikropłytek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikropłytek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali 450 nm w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Czułość testu wynosiła 0,25 ng/ml.

#### **6.4.5. Prolaktyna**

Oznaczenia stężeń prolaktyny wykonano przy użyciu testu podwójnego wiązania (*sandwich* ELISA) za pomocą zestawu Prolactin ELISA (nr kat. EIA-1291), DRG Instruments GmbH (Niemcy, Marburg), zgodnie z zaleceniami producenta. W studzienkach płytek pokrytych przeciwciałami anty-PRL umieszczano po 25µl standardu, kontroli i próbek surowicy, następnie dodawano 100µl koniugatu enzymu (przeciwciał anty-prolaktynowych z peroksydazą chrzanową), mieszano i inkubowano w temperaturze pokojowej przez 30 minut oraz pięciokrotnie płukano. Dodawano 100µl roztworu substratu (tetrametylobenzydyny) i inkubowano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Reakcję zatrzymywano dodając po 50µl Stop Solution. Do płukania mikropłytek zastosowano płuczkę automatyczną ETI-System Washer firmy DiaSorin. Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikropłytek ELX 800 firmy BioTek przy długości fali  $450 \pm 10$  nm w czasie 10 min od zakończenia reakcji. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen 5 przy użyciu krzywej 4 PL. Precyzja metody wewnątrz- i zewnątrzserijna stanowiła odpowiednio CV 5,87%, i CV 5,90 %. Czułość testu stanowiła 0,35 ng/ml, jego zakres dynamiczny 0,35 – 200 ng/ml, a wartości referencyjne  $6,44 \pm 5,50$  ng/ml u mężczyzn i  $14,27 \pm 5,88$  ng/ml u kobiet.

#### **6.5. Metodyka obliczeń statystycznych**

Obliczenia statystyczne zostały wykonane przez doktorantkę przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA (StatSoft) for Windows, wersja 10.

Dane do analizy pochodziły ze skali interwałowej. Za pomocą testu Shapiro-Wilka wykazano ich brak zgodności z rozkładem normalnym, dlatego do obliczeń użyto testów

nieparametrycznych. Do porównania badanych pacjentów uzyskujących (R- *responders*) i nieuzyskujących poprawy klinicznej (N-R- *non-responders*), mężczyzn oraz kobiet, pacjentów z ChAD oraz z ChAJ, zastosowano test Manna-Whitney'a. Zmiany stężeń badanych odczynników w kolejnych dniach sprawdzono za pomocą testu Wilcoxon. W celu zbadania zależności pomiędzy zmiennymi stosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana ( $r_s=0$ - brak korelacji;  $0 < r_s < 0,1$ - korelacja nikła;  $0,1 < r_s < 0,3$ - korelacja słaba;  $0,3 < r_s < 0,5$ - korelacja przeciętna;  $0,5 < r_s < 0,7$ -korelacja wysoka;  $0,7 < r_s < 0,9$ -korelacja bardzo wysoka;  $0,9 < r_s < 1$ - korelacja niemal pełna,  $r_s=1$ - korelacja pełna). Testy były analizowane na poziomie istotności  $p < 0,05$ , jako tendencję statystyczną uznano wartości  $0,05 < p < 0,1$ , poza porównaniem następujących kolejno po sobie pomiarów testem Wilcoxon, gdzie zastosowano poprawkę Bonferroniego (dla 3 kolejnych porównań  $\alpha = \frac{0,05}{3} = 0,017$ , a dla 5 związanych porównań  $\alpha = \frac{0,05}{5} = 0,01$ ).

## 7. Wyniki

### 7.1. Skuteczność TSD z SPA w badanej grupie pacjentów z TRD

Wyniki uzyskane w HDRS w podanych dniach terapii przez poszczególnych pacjentów przedstawiono w Tabeli 4. Poprawę kliniczną, definiowaną jako utrzymująca się do końca badania redukcja o  $\geq 50\%$  punktów w HDRS, uzyskano u 18 z 43 osób (41,8%), a remisję ( $\leq 7$  punktów w HDRS do 14. dnia) u 12 chorych (27,9%). U dwóch pacjentów (4,7%) obserwowano obniżenie o  $\geq 50\%$  nasilenia objawów depresji w pierwszej dobie po TSD, jednak nie utrzymało się ona do ostatniego (14.) dnia badania. Jeden chory (2,3%) rozwinął objawy maniakalne w wyniku TSD- z tego powodu został zdyskwalifikowany z kontynuacji badania i nie podlegał dalszej analizie. Badanie ukończyły 42 osoby i dalsze przedstawione analizy dotyczą tej grupy. Rozkład wyników sprawdzono pod względem normalności testem Shapiro-Wilka- ze względu na ich konfigurację do analizy użyto testu nieparametrycznych.

Istotność zmian nasilenia depresji w poszczególnych dniach dla grupy osób, które ukończyły badanie ( $n=42$ ) oraz osobno osób z poprawą kliniczną ( $n=18$ ) i bez poprawy ( $n=24$ ) zweryfikowano za pomocą testu Wilcoxon (porównując wartości z ze stanem wyjściowym  $p<0,05$ ) z poprawką Bonferroniego (porównując powiązane kolejne po sobie pomiary  $\alpha = \frac{0,05}{5} = 0,01$ ).

Średnie nasilenie depresji mierzone 17-punktową skalą depresji Hamiltona w poszczególnych dniach terapii dla całej grupy osób, które ukończyły badanie przedstawiono w Tabeli 5. Przed rozpoczęciem badania w grupie osób, które je ukończyły ( $n=42$ ) wynosiło  $21,8 \pm 5,0$  punktów w HDRS, zmieniło się znacząco 1. (17,0 $\pm$ 6,5;  $\alpha<0,001$ ) oraz 2. dnia po TSD (15,2 $\pm$ 7,2;  $\alpha<0,001$ ). Średnie wyniki od 1. do 14. dnia po TSD różniły się istotnie od wartości wyjściowej (1. dzień: 17,0 $\pm$ 6,5,  $p<0,001$ ; 2. dzień: 15,2 $\pm$ 7,2,  $p<0,001$ ; 3. dzień: 14,3 $\pm$ 7,6,  $p<0,001$ ; 7. dzień: 13,7 $\pm$ 7,8,  $p<0,001$ ; 14. dzień: 13,2 $\pm$ 8,3,  $p<0,001$ ).

Punktację uzyskaną w skali Hamiltona w poszczególnych dniach terapii dla grup R i N-R przedstawiono w Tabeli 6. oraz na Wykresie 1. W grupie R nasilenie depresji przed zastosowaniem procedur chronoterapeutycznych wynosiło 21,6 $\pm$ 4,0, zmniejszyło się istotnie 1. (14,6 $\pm$ 4,3;  $\alpha<0,001$ ), 2. (10,6 $\pm$ 4,9;  $\alpha=0,001$ ) i 3. dnia badania (10,6 $\pm$ 4,9;  $\alpha =0,003$ ). Wszystkie wartości uzyskane w kolejnych dniach różniły się od wyjściowej (1. dzień: 14,6 $\pm$ 4,3;  $p<0,001$ ;

2. dzień:  $10,6 \pm 4,9$ ,  $p < 0,001$ ; 3. dzień:  $8,4 \pm 5,0$ ,  $p < 0,001$ ; 7. dzień:  $7,4 \pm 4,4$ ;  $p < 0,001$ ; 14. dzień:  $5,8 \pm 3,5$ ,  $p < 0,001$ ).

W grupie N-R średnia punktacja w HDRS przed zastosowaniem TSD z SPA wynosiła  $22,0 \pm 5,7$ , zmniejszyła się istotnie 1. dnia po TSD ( $18,8 \pm 7,3$ ;  $\alpha = 0,001$ ). Wszystkie wartości uzyskane w kolejnych dniach różniły się od wyjściowej (1. dzień:  $18,8 \pm 7,3$ ,  $p = 0,001$ ; 2. dzień:  $18,6 \pm 6,7$ ,  $p < 0,001$ ; 3. dzień:  $18,7 \pm 6,2$ ,  $p < 0,001$ ; 7. dzień:  $18,5 \pm 6,2$ ,  $p < 0,001$ ; 14. dzień:  $18,8 \pm 6,1$ ,  $p < 0,001$ ).

Różnice pomiędzy grupami R i N-R zbadano testem Manna-Whitney'a, gdzie jako poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ . Przed wprowadzeniem TSD z SPA średnie wartości w HDRS nie różniły się, ale już 1. dnia po TSD można było zaobserwować istotne różnice rozbieżności między R i N-R ( $14,6 \pm 4,3$  vs  $18,8 \pm 7,3$ ;  $p = 0,03$ ), co nasilało się wraz z kolejnymi dniami badania (2. dnia:  $10,6 \pm 4,9$  vs  $18,6 \pm 6,7$ ,  $p < 0,001$ ; 3. dnia:  $8,4 \pm 5,0$  vs  $18,7 \pm 6,2$ ,  $p < 0,001$ ; 7. dnia:  $7,4 \pm 4,4$  vs  $18,5 \pm 6,2$ ,  $p < 0,001$ ; 14. dnia:  $5,8 \pm 3,5$  vs  $18,8 \pm 6,1$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabela 4.** Wyniki uzyskane w 17-punktowej skali depresji Hamiltona w podanych dniach terapii przez poszczególnych pacjentów

Lp.	Poprawa kliniczna	Dzień badania					
		-1	1	2	3	7	14
1	N-R	16	15	14	13	10	10
2	R	23	16	15	11	12	2
3	N-R	36	33	30	30	31	31
4	R	26	13	3	2	0	0
5	N-R	16	5	6	10	11	13
6	R	23	13	6	4	1	10
7	N-R	20	16	14	15	17	17
8	N-R	16	14	14	15	14	15
9	R	16	4	4	4	5	7
10	R	24	18	18	17	15	5
11	N-R	24	20	20	20	18	18
12	N-R	24	18	22	12	12	17
13	N-R	16	12	13	19	18	15
14	N-R	16	9	10	10	14	16
15	R	16	11	6	0	12	2
16	N-R	30	30	29	31	30	30
17	N-R	19	19	18	18	17	14
18	N-R	19	19	18	18	19	19
19	R	22	16	14	17	9	5
20	R	16	8	7	7	5	5
21	R	24	13	6	3	7	7
22	R	24	17	11	9	9	8
23	R	16	16	8	7	6	7
24	R	16	12	8	5	1	1
25	N-R	18	12	12	12	10	10
26	R	18	13	12	10	7	4
27	R	25	15	10	7	2	2



Lp.	Poprawa kliniczna	Dzień badania					
		-1	1	2	3	7	14
28	N-R	30	30	30	30	30	30
29	R	25	18	20	15	10	10
30	N-R	22	24	23	22	21	22
31 *	Objawy manii	28	-	-	-	-	-
32	R	24	22	13	12	12	12
33	N-R	32	20	22	20	18	20
34	N-R	21	20	22	21	20	21
35	N-R	20	6	6	12	12	12
36	N-R	16	16	16	17	17	18
37	N-R	20	19	19	18	19	18
38	R	23	18	15	12	10	7
39	N-R	28	28	25	25	26	27
40	N-R	22	20	18	15	14	14
41	R	27	20	15	10	10	10
42	N-R	25	25	25	25	25	25
43	N-R	22	22	20	20	20	19

Skróty użyte w tabeli: R- osoba uzyskująca poprawę kliniczną (*responder*), N-R- osoba bez poprawy klinicznej (*non-responder*)

**Tabela 5.** Wyniki uzyskane w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) w grupie osób, które ukończyły badanie (n=42)

<b>Dzień badania</b>	<b>Punkcja w HDRS</b>
<b>-1</b>	21,8±5,0 (22,0)
<b>1</b>	17,0±6,5 (16,5) * ^
<b>2</b>	15,2±7,2 (14,5) * ^
<b>3</b>	14,3±7,6 (14,0) ^
<b>7</b>	13,7±7,8 (12,0) ^
<b>14</b>	13,2±8,3 (12,5) ^

Wartości podano jako średnie ± odchylenie standardowe (mediany).

^ Różnica w stosunku do dnia -1,  $p < 0.05$  (test Wilcoxona)

\* Różnica w stosunku do poprzedniego pomiaru  $\alpha < 0.01$  (test Wilcoxona z poprawką Bonferroniego)

**Tabela 6.** Wyniki uzyskane w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) w grupie chorych, którzy uzyskali poprawę kliniczną (R- *responders*, n=18) i jej nie uzyskali (N-R- *non-responders*, n=24)

Dzień badania	Punktacja uzyskana w HDRS	
	R (n=18)	N-R (n=24)
-1	21,6±4,0 (23,0)	22,0±5,7 (20,5)
1	14,6±4,3 (15,5) * ^	18,8±7,3 (19,0) ▪ * ^
2	10,6±4,9 (10,5) * ^	18,6±6,7 (18,5) ▪ ^
3	8,4±5,0 (8,0) * ^	18,7±6,2 (18,0) ▪ ^
7	7,4±4,4 (8,0) ^	18,5±6,2 (18,0) ▪ ^
14	5,8±3,5 (6,0) ^	18,8±6,1 (18,0) ▪ ^

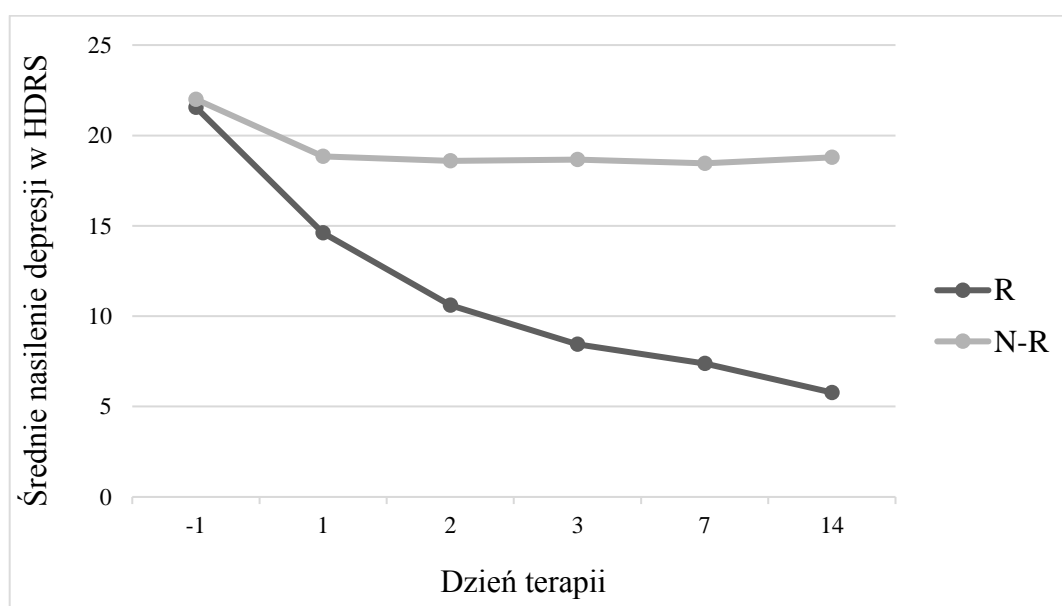
Wartości podano jako średnie ± odchylenie standardowe (mediany).

▪ Różnica w stosunku do grupy R,  $p < 0,05$  (test Manna-Whitneya)

^ Różnica w stosunku do dnia -1,  $p < 0,05$  (test Wilcoxon)

\* Różnica w stosunku do poprzedniego pomiaru  $\alpha < 0,01$  (test Wilcoxon z poprawką Bonferroniego)

**Wykres 1.** Średnie nasilenie depresji w skali Hamiltona (HDRS- *Hamilton Depression Rating Scale*) w kolejnych dniach terapii w grupie osób, które uzyskały poprawę kliniczną (R- *responders*, n=18), oraz jej nie uzyskały (N-R- *non-responders*, n=24)



## 7.2. Czynniki kliniczne związane ze skutecznością TSD z SPA w badanej grupie pacjentów z TRD

Charakterystykę badanych osób z podziałem na grupę osób z poprawą (R- *responders*) i bez poprawy (N-R- *non-responders*) przedstawiono w Tabeli 7.1., a z podziałem na osoby z remisją i bez remisji objawów depresyjnych w Tabeli 7.2. Grupy te porównano pod względem czynników klinicznych za pomocą testu Manna-Whitneya- wykazano, że na poziomie tendencji statystycznej ( $p=0,05$ ) osoby z poprawą kliniczną posiadały późniejszy początek choroby ( $42,0 \pm 14,6$  vs  $33,5 \pm 11,0$  rok życia), a u osób z remisją czas trwania choroby był krótszy ( $6,7 \pm 7,0$  vs  $13,6 \pm 9,9$ ;  $p=0,012$ ).

Zastosowano współczynnik korelacji rangowej Spearmana w celu sprawdzenia zależności pomiędzy nasileniem depresji w skali Hamiltona w poszczególnych dniach, redukcją punktacji w HDRS (zdefiniowaną jako różnica punktów między stanem wyjściowym a końcowym), wiekiem aktualnym oraz początku choroby, czasem trwania choroby, długością badanego epizodu TRD. Okazało się, że długość epizodu TRD była skorelowana z czasem trwania choroby ( $r_s=0,31$ ,  $p=0,048$ ), a nasilenie depresji 1., 3., 7., i 14. dnia po TSD było odwrotnie proporcjonalne do wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby. Punkty uzyskane przez pacjentów 2. dnia po TSD na poziomie tendencji statystycznych były odwrotnie proporcjonalne do wieku początku choroby i aktualnego ( $r_s=-0,30$ ,  $p=0,05$  i  $r_s=-0,28$ ,  $p=0,07$ ) oraz proporcjonalne do czasu trwania TRD ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,07$ ). Obserwowano również tendencję statystyczną między nasileniem depresji 14. dnia badania a czasem trwania choroby ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,07$ ). Redukcja nasilenia depresji w czasie 14 dni badania była tym większa im późniejszy był początek choroby ( $r_s=0,38$ ,  $p=0,01$ ). W Tabeli 8. podano zmienne, ich współczynniki korelacji rang Spearmana oraz poziomy istotności.

Za pomocą testu Manna-Whitneya porównano redukcję nasilenia depresji w HDRS w wyniku zastosowanej terapii, zdefiniowaną jako różnica punktów między stanem wyjściowym a końcowym, w zależności od płci (K i M), diagnozy (ChAD i ChAJ) i przyjmowanych leków. Zmniejszenie nasilenia depresji w wyniku TSD z SPA w czasie farmakoterapii TRD nie było statystycznie istotnie zależne od płci, diagnozy oraz stosowanego leczenia farmakologicznego poza kwetiapiną. W Tabeli 9. przedstawiono redukcję nasilenia depresji mierzonego za pomocą HDRS w czasie 14 dni badania w zależności od leczenia farmakologicznego najczęściej stosowanymi substancjami (kwetiapiną, wenlafaksyną, litem) w grupie osób, które ukończyły badanie ( $n=42$ ). Okazało się, że chorzy, którzy w trakcie badania otrzymywali kwetiapię ( $n=$

34) uzyskali mniejszą redukcję nasilenia depresji, od osób jej nieotrzymujących (n=8)-  
7,35±7,55 vs 13,88±3,94 punktów w HDRS; p=0,02.

**Tabela. 7.1.** Charakterystyka grupy osób, które ukończyły badanie z podziałem na pacjentów z poprawą kliniczną (R- *responders*) i bez poprawy (N-R- *non-responders*)

Zmienna	Grupa R	Grupa N-R
Liczba osób w grupie, n=42 (100%)	18 (43%)	24 (57%)
Kobiety, n=27 (100%)	12 (44%)	15 (56%)
Mężczyźni, n=15 (100%)	6 (40%)	9 (60%)
Osoby z ChAD, n=25 (100%)	11 (44%)	14 (56%)
Osoby z ChAJ, n=17 (100%)	7 (41%)	10 (59%)
Wiek	51,7 ± 14,2	46,6 ± 12,7
Czas trwania choroby (lata)	9,6 ± 7,6	13,1 ± 10,7
Początek choroby (rok życia)	42,0 ± 14,6	33,5 ± 11,0 <sup>'''</sup>
Długość obecnego epizodu TRD (miesiące)	8,7 ± 7,7	9,2 ± 6,6

<sup>'''</sup> Różnica w stosunku do grupy R, p=0,05 (test Manna-Whitneya)

**Tabela. 7.2.** Charakterystyka grupy osób, które ukończyły badanie z podziałem na pacjentów z remisją oraz bez remisji objawów depresyjnych

Zmienna	Osoby z remisją	Osoby bez remisji
Liczba osób w grupie, n=42 (100%)	12 (29%)	30 (71%)
Kobiety, n=27 (100%)	7 (26%)	20 (74%)
Mężczyźni, n=15 (100%)	5 (33%)	10 (67%)
Osoby z ChAD, n=25 (100%)	7 (28%)	18 (72%)
Osoby z ChAJ, n=17 (100%)	5 (29%)	12 (71%)
Wiek	49,8 ± 16,5	48,4 ± 12,3
Czas trwania choroby (lata)	6,7 ± 7,0	13,6 ± 9,9 *
Początek choroby (rok życia)	43,0 ± 16,8	34,8 ± 10,9
Długość obecnego epizodu TRD (miesiące)	9,3 ± 9,3	8,8 ± 6,1

\* Różnica w stosunku do osób z remisją, p<0,05 (test Manna-Whitneya)

Skróty użyte w Tabelach 7.1 i 7.2: ChAD- choroba afektywna dwubiegunowa, ChAJ- choroba afektywna jednobiegunowa

**Tabela 8.** Statystyczne zależności między wyszczególnionymi zmiennymi a nasileniem depresji lub redukcją nasilenia depresji mierzonymi 17-punktową skalą Hamiltona w grupie badanej (n=42)

Porównywane zmienne	Współczynnik korelacji $r_s$	Poziom istotności p
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & wiek (lata)	-0,028	0,860
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & czas trwania chowoby (lata)	0,092	0,562
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & początek choroby (rok życia)	0,007	0,963
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & czas trwania TRD (miesiące)	0,078	0,623
Nasilenie depresji w HDRS 1. dnia po TSD & wiek (lata)	<b>-0,263</b>	<b>0,093</b>
Nasilenie depresji w HDRS 1. dnia po TSD & czas trwania choroby (lata)	0,225	0,152
Nasilenie depresji w HDRS 1. dnia po TSD & początek choroby (rok życia)	<b>-0,328</b>	<b>0,034</b>
Nasilenie depresji w HDRS 1. dnia po TSD & czas trwania TRD (miesiące)	0,252	0,108
Nasilenie depresji w HDRS 2. dnia po TSD & wiek (lata)	-0,254	0,105
Nasilenie depresji w HDRS 2. dnia po TSD & czas trwania chowoby (lata)	0,193	0,220
Nasilenie depresji w HDRS 2. dnia po TSD & początek choroby (rok życia)	<b>-0,300</b>	<b>0,053</b>
Nasilenie depresji w HDRS 2. dnia po TSD & czas trwania TRD (miesiące)	<b>0,280</b>	<b>0,072</b>
Nasilenie depresji w HDRS 3. dnia po TSD & wiek (lata)	<b>-0,281</b>	<b>0,071</b>
Nasilenie depresji w HDRS 3. dnia po TSD & czas trwania chowoby (lata)	0,190	0,227
Nasilenie depresji w HDRS 3. dnia po TSD & początek choroby (rok życia)	<b>-0,332</b>	<b>0,032</b>

Porównywane zmienne	Współczynnik korelacji $r_s$	Poziom istotności $p$
Nasilenie depresji w HDRS 3. dnia po TSD & czas trwania TRD (miesiące)	0,216	0,170
Nasilenie depresji w HDRS 7. dnia po TSD & wiek (lata)	-0,240	0,125
Nasilenie depresji w HDRS 7. dnia po TSD & czas trwania chowoby (lata)	0,221	0,160
Nasilenie depresji w HDRS 7. dnia po TSD & początek choroby (rok życia)	<b>-0,329</b>	<b>0,033</b>
Nasilenie depresji w HDRS 7. dnia po TSD & czas trwania TRD (miesiące)	<b>0,305</b>	<b>0,049</b>
Nasilenie depresji w HDRS 14. dnia po TSD & wiek (lata)	-0,195	0,215
Nasilenie depresji w HDRS 14. dnia po TSD & czas trwania choroby (lata)	<b>0,282</b>	<b>0,070</b>
Nasilenie depresji w HDRS 14. dnia po TSD & początek choroby (rok życia)	<b>-0,322</b>	<b>0,037</b>
Nasilenie depresji w HDRS 14. dnia po TSD & czas trwania TRD (miesiące)	0,196	0,213
Redukcja nasilenia depresji w HDRS (różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową) & wiek (lata)	0,228	0,147
Redukcja nasilenia depresji w HDRS (różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową) & czas trwania chowoby (lata)	-0,227	0,149
Redukcja nasilenia depresji w HDRS (różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową) & początek choroby (rok życia)	<b>0,383</b>	<b>0,012</b>
Redukcja nasilenia depresji w HDRS (różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową) & czas trwania TRD (miesiące)	-0,210	0,183

Przedstawiono korelacje rang Spearmana ( $0,1 < r_s < 0,3$ - korelacja słaba;  $0,3 < r_s < 0,5$ - korelacja przeciętna;  $p < 0,05$ - zależności istotne statystycznie;  $0,05 < p < 0,1$ - tendencja statystyczna). Skrót użyty w tabeli: TRD- depresja lekooporna (*treatment-resistant depression*), TSD- całkowita deprivacja snu (*total sleep deprivation*), HDRS- skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*)



**Tabela 9.** Redukcja nasilenia depresji mierzonego za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HDRS- *Hamilton Depression Rating Scale*) w czasie 14 dni badania w zależności od leczenia farmakologicznego najczęściej stosowanymi substancjami w grupie osób, które ukończyły badanie (n=42)

	<b>Redukcja nasilenia depresji w HDRS w czasie 14 dni badania</b> (różnica punktów między stanem początkowym a końcowym)	
<b>Lek(i)</b>	<b>W grupie przyjmującej wymieniony(e) lek(i)</b>	<b>W grupie nieprzyjmującej wymienionego(ych) leku(ów)</b>
<b>Lit</b>	8,73±7,41 (8,00), n=27	8,76±7,64 (9,00), n=15
<b>Kwetiapina</b>	7,35±7,55 (5,50), n=34	13,88±3,94 (13,50) ▪ , n=8
<b>Wenlafaksyna</b>	8,87±8,04 (8,00), n=30	8,46±5,98 (8,00), n=12
<b>Lit + kwetiapina</b>	7,52±7,49 (5,00), n=21	9,30±7,40 (11,0), n= 21
<b>Lit + wenlafaksyna</b>	8,89±7,97 (8,00), n=18	8,38±7,17 (7,50), n=24
<b>Kwetiapina + wenlafaksyna</b>	7,38±8,18 (5,00), n=24	10,22±6,15 (11,50), n=18

Wartości podano jako średnie ± odchylenia standardowe (mediany), n=liczba osób

▪ Różnica w stosunku do grupy przyjmującej lek(i), p<0,05 (test Manna-Whitneya)

### **7.3. Czynniki neurobiologiczne a poprawa kliniczna w wyniku zastosowania TSD z SPA w leczeniu TRD**

Stężenia badanych markerów biologicznych w grupach R i N-R przedstawiono w Tabelach 10., 11., 12. i 13. Wartości porównywano pomiędzy grupami testem Manna-Whitneya (jako istotne uznano  $p < 0,05$ ), zaś ich zmiany w obrębie obu grup w kolejnych dniach terapii za pomocą testu Wilcoxon (jako istotne porównując wartości ze stanem wyjściowym uznano  $p < 0,05$ , a dla następujących po sobie porównań zastosowano poprawkę Bonferroniego  $\alpha = \frac{0,05}{3} = 0,017$ ).

Za pomocą testu rang Spearmana zbadano korelacje stężeń markerów z nasileniem depresji w HDRS w poszczególnych dniach terapii oraz korelacje różnicy końcowej i początkowej wartościami stężeń z redukcją nasilenia depresji w czasie 14. dni, co przedstawiono w Tabeli 14.

#### **7.3.1. Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza**

Wykazano, że wyjściowe nasilenie depresji było skorelowane z pobudzeniem osi HPA- na poziomach tendencji statystycznych początkowe stężenia CRH oraz kortyzolu były skorelowane dodatnio z wyjściową punktacją uzyskaną przez pacjentów w HDRS w całej badanej grupie ( $r_s = 0,30$ ,  $p = 0,05$  i  $r_s = 0,28$ ,  $p = 0,07$ ) (Tabela 14.).

##### **7.3.1.1. Kortykoliberyna**

Stężenia CRH nie różniły się statystycznie pomiędzy grupami R ( $n = 18$ ) i N-R ( $n = 24$ ) (Tabela 10.). Na poziomie tendencji statystycznej początkowe stężenia CRH były skorelowane z wyjściową punktacją uzyskaną przez pacjentów w HDRS ( $r_s = 0,30$ ,  $p = 0,05$ ). Czternastego dnia badania nie obserwowano żadnych korelacji. Różnica pomiędzy średnimi stężeniami CRH z dnia -1 oraz 14. nie była skorelowana z redukcją nasilenia depresji w HDRS w tym czasie (Tabela 14.).

### 7.3.1.2. Kortyzol

Stężenia kortyzolu nie różniły się statystycznie między grupami R i N-R, jednak zmiana stężeń kortyzolu w czasie 14. dni na poziomie statystycznej tendencji była większa w grupie R ( $-42,09 \pm 61,22$  vs  $10,24 \pm 72,66$  ng/ml;  $p=0,06$ ). Jedynie w tej grupie obserwowano redukcję porannego wydzielania kortyzolu- jego poziomy dnia 1. i 7. po TSD różniły się od siebie na poziomie tendencji statystycznej ( $231,18 \pm 110,41$  vs  $193,90 \pm 63,93$  ng/ml;  $\alpha=0,07$ ), a dnia 7. i 14. były statystycznie istotnie niższe od stanu wyjściowego ( $193,90 \pm 63,93$  i  $187,76 \pm 68,77$  vs  $229,86 \pm 76,03$  ng/ml;  $p=0,04$  i  $p=0,02$ ) (Tabela 11.). Redukcja nasilenia depresji w HDRS w czasie 14. dni była odwrotnie proporcjonalna do różnicy stężeń między stanem końcowym a wyjściowym ( $r_s = -0,33$ ,  $p=0,03$ ), czyli proporcjonalna do redukcji porannego wydzielania kortyzolu w czasie badania w całej grupie ( $n=42$ ). Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS i wyjściowe stężenia kortyzolu były proporcjonalne względem siebie na poziomie tendencji statystycznej ( $r_s=0,28$ ,  $p=0,07$ ) (Tabela 14.).

### 7.3.2. Oś podwzgórze-przysadka-tarczyca

Korelacja rang Spearmana wykazała, że stężenia TSH 1. dnia po TSD były odwrotnie proporcjonalne do nasilenia depresji w skali Hamiltona przed TSD oraz w pierwszej dobie po niej ( $r_s=-0,33$ ,  $p=0,03$  i  $r_s=-0,33$ ,  $p=0,03$ ) (Tabela 14.), co wskazuje na zależność między mniejszą reaktywnością osi HPT a nasileniem objawów depresyjnych.

#### 7.3.2.1. Tyreotropina

Stężenia tyreotropiny nie różniły się statystycznie między grupami. Jedynie w grupie N-R obserwowano znamienny wzrost wartości 1. dnia w stosunku do stanu wyjściowego ( $2,11 \pm 1,41$  vs  $1,58 \pm 0,90$   $\mu$ IU/ml;  $p=0,03$ ) i ich spadek 7. dnia na poziomie tendencji statystycznej ( $1,46 \pm 0,88$   $\mu$ IU/ml;  $\alpha=0,04$ ) (Tabela 12). Według korelacji rang Spearmana, jak wcześniej wspomniano, stężena TSH 1. dnia po TSD były odwrotnie proporcjonalne do nasilenia depresji w skali Hamiltona przed oraz bezpośrednio rano po TSD ( $r_s=-0,33$ ,  $p=0,03$  i  $r_s=-0,33$ ,  $p=0,03$ ) (Tabela 14.).

### **7.3.2.2. Trijodotyronina**

Stężenia fT3 nie różniły się statystycznie między grupami R i N-R. W kolejnych dniach badania obserwowano fluktuację poziomów stężeń w obydwu grupach. W grupie R poziom fT3 był niższy rano 1. dnia bezpośrednio po TSD w porównaniu ze stanem wyjściowym ( $0,95 \pm 0,86$  vs  $2,61 \pm 0,41$  pg/ml;  $\alpha < 0,001$ ), podniósł się 7. dnia ( $2,39 \pm 0,62$  pg/ml;  $\alpha < 0,001$ ) i uległ obniżeniu dnia 14. ( $1,21 \pm 0,90$  pg/ml;  $\alpha < 0,001$ ). Stężenia ostatniego dnia badania były istotnie niższe niż początkowe ( $p < 0,001$ ). W grupie N-R 1. dnia po TSD stężenia były niższe niż wyjściowe ( $0,91 \pm 0,66$  vs  $2,61 \pm 0,30$  pg/ml;  $\alpha < 0,001$ ), uległy podwyższeniu 7. dnia ( $2,66 \pm 0,41$  pg/ml;  $\alpha < 0,001$ ) i spadły dnia 14. ( $1,13 \pm 1,62$  pg/ml;  $\alpha = 0,001$ ), by różnić się ostatecznie z  $p < 0,001$  względem stanu sprzed interwencji chronoterapeutycznej (Tabela 12.). Nie było żadnych istotnych korelacji między stężeniami fT3 i ich fluktuacjami a nasileniem depresji i jej redukcją w HDRS (Tabela 14.).

### **7.3.2.3. Tyroksyna**

Nie wykazano żadnych istotnych różnic w stężeniach fT4 między R i N-R. Poziomy tego hormonu w żadnej z grup nie zmieniały się istotnie w czasie terapii (Tabela 12.) oraz nie były skorelowane z nasileniem depresji w skali Hamiltona (Tabela 14.).

## **7.3.3. Układ odpornościowy**

Zaobserwowano zależność między statusem układu odpornościowego a intensywnością objawów depresji- punktacja uzyskana przez pacjentów w HDRS w poszczególnych dniach badania była odwrotnie proporcjonalna do stężeń przeciwzapalnej IL-10 i proporcjonalna do działającego prozapalnie IFN- $\gamma$  (Tabela 14.), co dokładnie opisano poniżej.

### **7.3.3.1. Interleukina 10.**

Nie ustalono statystycznych różnic w stężeniach IL-10 między R i N-R w kolejnych dniach badania, jednak różnica między wartością wyjściową a końcową u R wynosiła  $3,10 \pm 5,45$ , a u N-R  $-0,51 \pm 8,78$  pg/ml ( $p = 0,02$ ). Analizując zmiany stężeń w każdej z grup

osobno, jedynie w grupie R obserwowano na poziomie tendencji statystycznej wyższe poziomy stężenia IL-10 czternastego dnia po TSD w porównaniu z wartością wyjściową ( $34,83 \pm 16,91$  vs  $31,74 \pm 15,78$  pg/ml;  $p=0,06$ ) (Tabela 13.). W całej grupie badanych wyjściowe stężenia IL-10 były skorelowane ujemnie z początkowym nasileniem depresji w HDRS ( $r_s=-0,40$ ;  $p=0,009$ ) i nasileniem depresji 1. ( $r_s=-0,48$ ;  $p=0,001$ ), 2. ( $r_s=-0,45$ ;  $p=0,003$ ) oraz 3. dnia ( $r_s=-0,31$ ;  $p=0,049$ ) po TSD. Stężenia IL-10 uzyskane 1. dnia po TSD były odwrotnie proporcjonalne do sumy punktów w HDRS otrzymanych przed TSD ( $r_s=-0,35$ ;  $p=0,02$ ), oraz 1. ( $r_s=-0,35$ ;  $p=0,02$ ) i 2. ( $r_s=-0,32$ ;  $p=0,04$ ) dnia po niej. Poziomy IL-10 siódmego dnia badania były skorelowane ujemnie do wartości uzyskanych w HDRS pierwszego ( $r_s=-0,33$ ;  $p=0,03$ ) i 2. dnia ( $r_s=-0,35$ ;  $p=0,02$ ) po TSD. Wartości stężeń z 14. dnia były również odwrotnie proporcjonalne do punktów uzyskanych przez pacjentów w skali Hamiltona 1. ( $r_s=-0,33$ ;  $p=0,03$ ), 2. ( $r_s=-0,33$ ;  $p=0,03$ ) oraz na poziomie tendencji statystycznej 3. dnia badania ( $r_s=-0,30$ ,  $p=0,056$ ) (Tabela 14.).

### **7.3.3.2. Interferon gamma**

Średnie wartości stężeń IFN- $\gamma$  nie różniły się między R i N-R w kolejnych dniach terapii, jednak jedynie u R pierwszego dnia po TSD obserwowano istotny ich spadek w stosunku do stanu wyjściowego ( $21,90 \pm 9,59$  vs  $39,85 \pm 39,08$  pg/ml;  $p=0,03$ ) (Tabela 13.). Wyjściowe nasilenie depresji w skali Hamiltona w całej grupie było proporcjonalne do początkowych wartości stężeń IFN- $\gamma$  ( $r_s=0,39$ ;  $p=0,01$ ) oraz na poziomie tendencji statystycznej odwrotnie proporcjonalne do różnicy między końcowym a początkowym stężeniem IFN- $\gamma$  ( $r_s=-0,30$ ;  $p=0,05$ ). Stężenia IFN- $\gamma$  pierwszego dnia po TSD były proporcjonalne do punktów uzyskanych w HDRS przez pacjentów ostatniego (14.) dnia badania ( $r_s=0,34$ ;  $p=0,03$ ) oraz na poziomach tendencji statystycznych 1. ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,07$ ) 3. ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,08$ ) i 7. dnia ( $r_s=0,28$ ;  $p=0,07$ ) (Tabela 14.).

### **7.2.3. Dopamina**

Nie obserwowano statystycznych różnic w stężeniach dopaminy między grupami R i N-R przed zastosowaniem TSD z SPA oraz ostatniego dnia badania. Jednak czternastego dnia po TSD w grupie R obserwowano wyższe poziomy dopaminy w porównaniu ze stanem

wyjściowym na poziomie tendencji statystycznej ( $3,17 \pm 4,36$  vs  $1,13 \pm 1,22$  pg/ml;  $p=0,08$ ) (Tabela 10.). Ponadto nasilenie depresji w całej grupie ( $n=42$ ) 1., 2. i 3. dnia po TSD było skorelowane negatywnie z poziomami stężeń dopaminy 14. dnia badania ( $r_s=-0,35$ ,  $p=0,02$ ;  $r_s=-0,33$ ,  $p=0,03$  i  $r_s=-0,34$ ,  $p=0,03$ ) (Tabela 14.).

#### **7.2.4. Prolaktyna**

Stężenia prolaktyny nie różniły się statystycznie między grupami R i N-R w wykonanych pomiarach. Analizując zmiany wartości stężeń w trakcie badania w każdej z grup osobno, obserwowano fluktuacje. W grupie R stężenie PRL było istotnie niższe bezpośrednio rano po TSD (1. dzień badania) w stosunku do stanu wyjściowego ( $7,19 \pm 3,83$  vs  $9,96 \pm 5,33$  ng/ml,  $\alpha=0,001$ ), na poziomach tendencji statystycznych zwiększyło się 7. dnia ( $10,08 \pm 4,64$  ng/ml;  $\alpha=0,017$ ) i uległo obniżeniu 14. dnia ( $8,94 \pm 4,86$  ng/ml;  $\alpha=0,049$ ). Jednak wartości początkowa i końcowa nie różniły się statystycznie. W grupie N-R stężenie PRL obniżyło się znacznie 1. dnia po TSD ( $9,45 \pm 8,25$  vs  $3,47 \pm 12,98$  ng/ml;  $\alpha=0,002$ ) i zwiększyło się 7. dnia ( $13,02 \pm 17,98$  ng/ml;  $\alpha=0,04$ ) na poziomie tendencji statystycznej. Stężenia początkowe i końcowe nie różniły się istotnie (Tabela 11.). W analizie Spearmana ( $n=42$ ) nie obserwowano zależności między stężeniami prolaktyny a nasileniem depresji w HDRS i ich zmianami w czasie 14 dni badania (Tabela 14.).

**Tabela 10.** Średnie stężenia hormonu kortykotropowego oraz dopaminy w zależności od poprawy klinicznej na dzień przed i 14 dni po całkowitej deprivacji snu

Dzień badania	CRH (ng/l)		Dopamina (pg/ml)	
	R	N-R	R	N-R
<b>-1</b> (stan wyjściowy)	47,13 ± 47,90 (24,29)	65,84 ± 63,46 (24,65)	1,13 ± 1,22 (0,69)	1,99 ± 3,15 (0,26)
<b>14</b>	42,79 ± 41,79 (24,14)	68,58 ± 64,46 (24,03)	3,17 ± 4,36 (0,81)	2,44 ± 4,48 (0,31) <sup>'''</sup>
<b>Różnica między wartością końcową a wyjściową</b>	-4,43 ± 37,18 (0,44)	2,75 ± 16,34 (0,00)	2,04 ± 4,05 (0,03)	0,44 ± 3,40 (0,00)

Wartości podano jako średnie ± odchylenia standardowe (mediany).

R- osoby z poprawą kliniczną (*responders*, n=18), N-R- osoby bez poprawy klinicznej (*non-responders*, n=24), CRH- hormon kortykotropowy (*corticotropin-releasing hormone*)

▪ Różnica w stosunku do grupy R, p<0,05 (test Manna-Whitneya)

^ Różnica w stosunku do dnia -1, p<0,05 (test Wilcoxon)

''' Różnica w stosunku do grupy R, p=0,08 (tendencja statystyczna; test Manna-Whitneya)

**Table 11.** Średnie stężenia kortyzolu oraz prolaktyny w zależności od poprawy klinicznej na dzień przed oraz 1., 7. i 14. dnia po całkowitej deprivacji snu

Dzień badania	kortyzol (ng/ml)		prolaktyna (ng/ml)	
	R	N-R	R	N-R
<b>-1</b> (stan wyjściowy)	229,86 ± 76,03 (208,80)	211,45 ± 68,46 (199,73)	9,96 ± 5,33 (8,31)	13,47 ± 12,98 (8,52)
<b>1</b>	231,18 ± 110,41 (211,82)	196,40 ± 66,93 (202,67)	7,19 ± 3,83 (5,44) ^ *	9,45 ± 8,25 (7,15) ^ *
<b>7</b>	193,90 ± 63,93 (191,98) ^ °	205,07 ± 64,81 (204,62)	10,08 ± 4,64 (8,07) °	13,02 ± 17,98 (7,65) °
<b>14</b>	187,76 ± 68,77 (204,90) ^	221,69 ± 48,77 (220,57)	8,94 ± 4,86 (7,09) °	12,52 ± 19,08 (8,29)
<b>Różnica między wartością końcową a wyjściową</b>	-42,09 ± 61,22 (-24,48)	10,24 ± 72,66 (-10,62) '''	-1,02 ± 3,23 (-044)	-0,95 ± 11,72 (-1,33)

Wartości podano jako średnie ± odchylenia standardowe (mediany).

R- osoby z poprawą kliniczną (*responders*, n=18), N-R- osoby bez poprawy klinicznej (*non-responders*, n=24)

''' Różnica w stosunku do grupy R, p=0,06 (tendencja statystyczna; test Manna-Whitneya)

^ Różnica w stosunku do dnia -1, p<0,05 (test Wilcoxona)

\* Różnica s stosunku do poprzedniego pomiaru,  $\alpha < 0,017$  (test Wilcoxona z poprawką Bonferroniego)

° Różnica s stosunku do poprzedniego pomiaru,  $0,017 < \alpha \leq 0,07$  (tendencja statystyczna; test Wilcoxona z poprawką Bonferroniego)



**Table 12.** Średnie stężenia TSH, fT3 oraz fT4 w zależności od poprawy klinicznej na dzień przed oraz 1., 7. i 14. dnia po całkowitej deprivacji snu

Dzień badania	TSH ( $\mu$ IU/ml)		fT3 (pg/ml)		fT4 (ng/dl)	
	R	N-R	R	N-R	R	N-R
<b>-1</b> (stan wyjściowy)	1,71 $\pm$ 1,15 (1,50)	1,58 $\pm$ 0,90 (1,56)	2,61 $\pm$ 0,41 (2,59)	2,61 $\pm$ 0,30 (2,54)	0,94 $\pm$ 0,18 (0,95)	0,96 $\pm$ 0,21 (0,92)
<b>1</b>	1,66 $\pm$ 0,91 (1,53)	2,11 $\pm$ 1,41 <sup>^</sup> (1,95)	0,95 $\pm$ 0,86 (0,75) <sup>^</sup> *	0,91 $\pm$ 0,66 (0,94) <sup>^</sup> *	0,83 $\pm$ 0,31 (0,82)	0,96 $\pm$ 0,38 (0,83)
<b>7</b>	1,71 $\pm$ 1,19 (1,63)	1,46 $\pm$ 0,88 (1,52) <sup>°</sup>	2,39 $\pm$ 0,62 (2,56) *	2,66 $\pm$ 0,41 (2,52) *	0,90 $\pm$ 1,8 (0,88)	0,95 $\pm$ 0,26 (0,91)
<b>14</b>	1,51 $\pm$ 1,09 (1,29)	1,58 $\pm$ 1,20 (1,37)	1,21 $\pm$ 0,90 (1,04) * <sup>^</sup>	1,13 $\pm$ 1,62 (0,71) * <sup>^</sup>	0,85 $\pm$ 0,51 (0,71)	0,95 $\pm$ 0,73 (0,76)
<b>Różnica między wartością końcową a wyjściową</b>	-0,20 $\pm$ 0,63 (-0,06)	-0,13 $\pm$ 0,95 (-0,18)	-1,40 $\pm$ 0,92 (-1,61)	-1,57 $\pm$ 1,48 (-1,72)	-0,12 $\pm$ 0,53 (-0,28)	-0,09 $\pm$ 0,67 (-0,24)

Wartości podano jako średnie  $\pm$  odchylenia standardowe (mediany).

R- osoby z poprawą kliniczną (*responders*, n=18), N-R- osoby bez poprawy klinicznej (*non-responders*, n=24), TSH- hormon tyreotropowy

<sup>^</sup> Różnica w stosunku do dnia -1, p<0,05 (test Wilcoxon)

\* Różnica s stosunku do poprzedniego pomiaru,  $\alpha$ <0,017 (test Wilcoxon z poprawką Bonferroniego)

<sup>°</sup> Różnica s stosunku do poprzedniego pomiaru,  $\alpha$ =0,04 (tendencja statystyczna; test Wilcoxon z poprawką Bonferroniego)

**Table 13.** Średnie stężenia IL-10 oraz IFN- $\gamma$  w zależności od poprawy klinicznej na dzień przed oraz 1., 7. i 14. dnia po całkowitej deprivacji snu

Dzień badania	IL-10 (pg/ml)		IFN- $\gamma$ (pg/ml)	
	R	N-R	R	N-R
<b>-1</b> (stan wyjściowy)	31,74 $\pm$ 15,78 (30,74)	28,45 $\pm$ 11,83 (30,95)	39,85 $\pm$ 39,08 (30,34)	32,64 $\pm$ 18,38 (27,80)
<b>1</b>	49,95 $\pm$ 88,63 (32,56)	29,20 $\pm$ 13,36 (33,63)	21,90 $\pm$ 9,59 (20,55) ^	32,18 $\pm$ 19,45 (27,43)
<b>7</b>	32,50 $\pm$ 15,48 (36,77)	47,00 $\pm$ 79,33 (30,25)	25,26 $\pm$ 14,05 (19,39)	50,43 $\pm$ 60,86 (30,44)
<b>14</b>	34,83 $\pm$ 16,91 (37,18) $\times$	27,94 $\pm$ 14,13 (29,13)	33,17 $\pm$ 39,80 (25,22)	48,28 $\pm$ 55,83 (29,06)
<b>Różnica między wartością końcową a wyjściową</b>	3,10 $\pm$ 15,45 (4,49)	-0,51 $\pm$ 8,78 (-0,72) $\blacksquare$	-6,64 $\pm$ 62,94 (1,43)	15,64 $\pm$ 63,86 (-2,38)

Wartości podano jako średnie  $\pm$  odchylenia standardowe (mediany).

R- osoby z poprawą kliniczną (*responders*, n=18), N-R- osoby bez poprawy klinicznej (*non-responders*, n=24), IL-10- interleukina 10., IFN- $\gamma$ -interferon gamma

$\blacksquare$  Różnica w stosunku do grupy R, p<0,05 (test Manna-Whitneya)

^ Różnica w stosunku do dnia -1, p<0,05 (test Wilcoxona)

$\times$  Różnica w stosunku do dnia -1, p=0,06 (tendencja statystyczna; test Wilcoxona)

**Tabela 14.** Zależności statystycznie między wartościami stężeń lub różnicą wartości stężeń (między końcową a wyjściową) markerów biologicznych a nasileniem depresji lub redukcją nasilenia depresji (w czasie 14. dni) mierzonymi 17-punktową skalą Hamiltona w grupie badanej (n=42)

Porównywane zmienne	Współczynnik korelacji $r_s$	Poziom istotności $p$
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & wyjściowe stężenie CRH	0,302	0,052
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & wyjściowe stężenie kortyzolu	0,278	0,074
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & stężenie TSH 1. dnia badania	-0,327	0,034
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & wyjściowe stężenie IL-10	-0,400	0,009
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & stężenie IL-10 1. dnia badania	-0,348	0,024
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & wyjściowe stężenie IFN- $\gamma$	0,388	0,011
Wyjściowe nasilenie depresji w HDRS & różnica między końcowym a początkowym stężeniem IFN- $\gamma$	-0,304	0,050
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie dopaminy 14. dnia badania	-0,351	0,023
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie TSH 1. dnia badania	-0,334	0,031
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & wyjściowe stężenie IL-10	-0,484	0,001
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 1. dnia badania	-0,353	0,022
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 7. dnia badania	-0,331	0,032
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 14. dnia badania	-0,328	0,034
Nasilenie depresji 1. dnia badania w HDRS & stężenie IFN- $\gamma$ 1. dnia badania	0,281	0,071
Nasilenie depresji 2. dnia badania w HDRS & stężenie dopaminy 14. dnia badania	-0,331	0,032
Nasilenie depresji 2. dnia badania w HDRS & wyjściowe stężenie IL-10	-0,445	0,003
Nasilenie depresji 2. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 1. dnia badania	-0,315	0,042
Nasilenie depresji 2. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 7. dnia badania	-0,351	0,023
Nasilenie depresji 2. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 14. dnia badania	-0,348	0,024
Nasilenie depresji 3. dnia badania w HDRS & stężenie dopaminy 14. dnia badania	-0,336	0,030
Nasilenie depresji 3. dnia badania w HDRS & wyjściowe stężenie IL-10	-0,305	0,049
Nasilenie depresji 3. dnia badania w HDRS & stężenie IL-10 14. dnia badania	-0,297	0,056
Nasilenie depresji 3. dnia badania w HDRS & stężenie IFN- $\gamma$ 1. dnia badania	0,277	0,076
Nasilenie depresji 7. dnia badania w HDRS & stężenie IFN- $\gamma$ 1. dnia badania	0,284	0,068

Porównywane zmienne	Współczynnik korelacji $r_s$	Poziom istotności $p$
Nasilenie depresji 14. dnia badania w HDRS & stężenie IFN- $\gamma$ 1. dnia badania	0,335	0,030
Redukcja nasilenia depresji w HDRS (różnica pomiędzy wartością wyjściową a końcową) & różnica między końcowym a początkowym stężeniem kortyzolu	-0,332	0,031

Z uwagi na mnogość analizowanych zmiennych w tabeli przedstawiono jedynie zależności istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) oraz tendencje statystyczne ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Zastosowano korelację rang Spearmana ( $0,1 < r_s < 0,3$ - korelacja słaba;  $0,3 < r_s < 0,5$ - korelacja przeciętna).

Skróty użyte w tabeli: CRH- kortykoliberyna (*corticotropin-releasing hormone*), HDRS- skala depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*), IFN-  $\gamma$ - interferon gamma, IL- interleukina, PRL-prolaktyna, , TSH- hormon tyreotropowy (*thyroid-stimulating hormon*), fT3- wolna trijiodotyronina (*free triiodothyronine*), fT4- wolna tyroksyna (*free thyroxine*)

## 8. Omówienie

### 8.1. Skuteczność deprivacji snu w leczeniu depresji

W przedstawionym badaniu wykazano wyraźny korzystny efekt potencjalizacji leczenia farmakologicznego depresji lekoopornej całkowitą deprivacją snu z przyspieszeniem fazy snu. Nie zarejestrowano poważnych skutków ubocznych, a z działań niepożądanych najczęściej odnotowano zmęczenie i drażliwość w pierwszej połowie dnia po TSD. Badanie ukończyły 42 z 43 (98%) osób, gdyż 1 pacjent pierwszego dnia po TSD rozwinął objawy zespołu maniakalnego i został zdyskwalifikowany z dalszej części badania. Trwałą poprawę kliniczną, utrzymującą się do ostatniego dnia badania, obserwowano u 18 z 43 osób (42%), a remisję u 12 chorych (28%). Dwóch pacjentów (5%) przejawiało poprawę w pierwszej dobie badania, jednak nie utrzymała się ona do 14. dnia, a tym samym nie spełnili oni założonych kryteriów poprawy klinicznej. W grupie osób, które uzyskały kryteria efektu klinicznego, istotną redukcję nasilenia objawów depresyjnych obserwowano w czasie pierwszych 3 dni po TSD, która utrzymała się do ostatniego dnia badania. W grupie N-R nastąpiła mniejsza, ale statystycznie znacząca redukcja objawów depresyjnych 1. dnia po TSD i wyniki w HDRS ostatniego dnia badania były również istotnie niższe niż przed terapią.

Według najnowszej dostępnej meta-analizy na temat skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego deprivacją snu (Boland i wsp. 2017), obejmującej 66 niezależnych doniesień opisanych w latach 1974 - 2016, poprawę kliniczną można było zaobserwować u 45-50% chorych. Obliczono, że rezultaty nie były istotnie zależne od rodzaju przeprowadzonej deprivacji snu, charakteru badanej grupy (ChAD vs ChAJ), stosowanej psychofarmakoterapii, użytej definicji poprawy klinicznej, wieku oraz płci. Wcześniej przeprowadzona metaanaliza (Wu i Bunney 1990) wykazała skuteczność przeciwdepresyjną deprivacji snu na poziomie 40-60% i wydaje się, że analiza przeprowadzona przez Boland i wsp. zapewniła bardziej precyzyjną ocenę. W obecnie opisywanym badaniu skuteczność zastosowanej TSD z SPA okazała się mniejsza niż można byłoby oczekiwać w odniesieniu do najnowszej meta-analizy, jednak należy zaznaczyć, iż terapię przeprowadzono u pacjentów lekoopornych.

Istnieje niewiele doniesień opisujących skuteczność chronoterapii w TRD. Benedetti i wsp. (2005) wykazali poprawę u 44% chorych z lekooporną depresją dwubiegunową w wyniku powtarzanej TSD i BLT, która utrzymała się jedynie u 17% w czasie kolejnych 9 miesięcy. Ten sam badacz kilka lat później (Benedetti i wsp. 2014) wykazał poprawę kliniczną u 70%

pacjentów z TRD w przebiegu ChAD po zastosowaniu powtarzanej TSD, BLT i terapii litem; poprawa utrzymała się u 55% z nich w czasie kolejnego miesiąca. Echizenya i wsp. (2013) wykorzystując metodę integrującą TSD z SPA oraz BLT, wykazali poprawę u 62% pacjentów z TRD, która była stabilna do końca badania (przez 20 dni). Trzy lata temu w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu zaproponowano użycie metody TSD z SPA w terapii TRD, co nie wymaga specjalistycznego sprzętu, w przeciwieństwie do metod zawierających BLT i mogłoby znaleźć szerokie zastosowanie również w psychiatrycznej opiece ambulatoryjnej. Przeprowadzono dotychczas 2 badania pilotażowe, w których stosowano TSD z SPA u pacjentów z TRD w przebiegu ChAD oraz ChAJ (Dopierała i wsp. 2015, Kurczewska i wsp. 2018). W pierwszym z nich, gdzie badana grupa nie była liczna, skuteczność metody sięgała 67%, w drugim natomiast 48%. W obecnym badaniu szybką i trwałą poprawę kliniczną uzyskano u niemal 42% pacjentów. Dla porównania skuteczność leczenia TRD terapią elektrowstrząsową sięga 50-70%, ale jest to metoda niezaprzeczalnie bardziej inwazyjna (Pużyński 2007, Bauer i wsp. 2007).

Według dostępnych doniesień, SD wykazuje podobną skuteczność niezależnie od formy zaburzeń depresyjnych, etiologii, wieku oraz leczenia psychofarmakologicznego (Boland i wsp. 2017, Leibenluft i Wehr 1992, Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999, Wirz-Justice i wsp. 2013). Na przełomie lat 70. i 80 w Klinice Psychiatrii w Poznaniu udowodniono jednak wyższą skuteczność SD u pacjentów z depresją endogenną, poniżej 40 roku życia i z przebiegiem choroby poniżej 5 lat (Sydor i wsp. 1978, Sydor 1985). Niektóre doniesienia sugerują silniejsze działanie terapeutyczne deprivacji snu u pacjentów z depresją dwubiegunową (Hemmeter i wsp. 2010) oraz w terapii depresji u mężczyzn (Corsi-Cabrera i wsp. 2003), jednak najnowsza metaanaliza tego nie potwierdziła (Boland 2017). Benedetti i wsp. (2004) opisali późniejszy początek objawów ChAD oraz lepsze działanie przeciwdepresyjne TSD u pacjentów posiadających wersję homozygotyczną allelu -50T/C genu kodującego GSK3- $\beta$ . W niniejszym badaniu osoby z poprawą kliniczną posiadały późniejszy początek choroby, a u osób z remisją czas trwania choroby był znamienne krótszy. Nasilenie depresji w skali Hamiltona 2. dnia po TSD było tym większe im dłużej trwał epizod TRD, 3. dnia odwrotnie proporcjonalne do aktualnego wieku chorych, a 7. dnia proporcjonalne do czasu trwania choroby. Redukcja nasilenia depresji obejmująca cały okres badania była zależna od wieku początku choroby- tym większa im wiek był późniejszy. Dnia 1., 2., 3., 7. oraz 14. po TSD punktacja uzyskana przez pacjentów w HDRS była odwrotnie proporcjonalna do wieku chorych z początku choroby oraz czasu trwania choroby. Na podstawie uzyskanych

wyników można przypuszczać, że późniejszy początek oraz krótszy czas trwania choroby mogą być czynnikami predykcyjnymi poprawy klinicznej potencjalizacji leczenia farmakologicznego przez TSD z SPA w depresji lekoopornej. Redukcja nasilenia depresji w obecnym badaniu nie była statystycznie zależna od płci, diagnozy oraz stosowanego leczenia farmakologicznego poza kwetiapiną, które wpływało na zmniejszenie redukcji nasilenia depresji w HDRS.

Zaletami metody łączącej TSD z SPA jest mała inwazyjność, bezpieczeństwo, prostota zastosowania oraz niewielki odsetek znaczących działań niepożądanych, w tym zmiany fazy na maniakalną w ChAD, co miało miejsce w niniejszym badaniu. 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, tym bardziej, iż wraz z wiekiem skuteczność metody nie ulega zmniejszeniu. Przede wszystkim, co wykazano w niniejszym badaniu, TSD z SPA pozwala osiągnąć szybki efekt przeciwdepresyjny i warto rozważyć jej zastosowanie w przypadku depresji, gdy długotrwałe leczenie farmakologiczne nie przynosi spodziewanych rezultatów.

## **8.2. Czynniki neurobiologiczne i mechanizmy terapeutycznego działania TSD z SPA w kontekście uzyskanych wyników**

Do mechanizmów działania chronoterapeutycznego deprivacji snu w depresji można zaliczyć: regulację funkcjonowania genów zegarowych, zmianę transkrypcji genów związanych z przekaźnictwem katecholaminergicznym oraz plastycznością synaptyczną hipokampa, wzmocnienie przekaźnictwa serotonergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego, modyfikację działania układu glutaminianergicznego, zwiększenie wydzielania BDNF, regulację metabolizmu i funkcjonalności wybranych obszarów mózgu, krótkotrwałe pobudzenie osi HPA oraz adaptację jej działania, pobudzenie osi podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz modyfikację funkcjonowania układu immunologicznego (Dopierała i Rybakowski 2015, Kurczewska i wsp. 2018, Wirz-Justice i wsp. 2013). Do tej pory przeprowadzono niewiele badań na temat zastosowania oraz wpływu na czynniki neurobiologiczne metod chronoterapeutycznych zawierających deprivację snu w terapii depresji lekoopornej.

W niniejszym badaniu wykazano zależność między nasileniem depresji a pobudzeniem osi HPA, mniejszą reaktywnością osi HPT oraz działaniem prozapalnym układu

odpornościowego. W grupie R obserwowano spadek porannego wydzielania kortyzolu, ale proporcjonalność tego spadku do redukcji nasilenia depresji w czasie 14. dni występowała w całej grupie. Stężenia TSH 1. dnia po deprivacji były odwrotnie proporcjonalne do wyjściowego nasilenia depresji oraz wyników uzyskanych w HDRS 1. dnia. W obu grupach obserwowano fluktuacje poziomów ft3 (spadek 1. dnia, wzrost 7. i spadek 14. dnia) i 14. dnia były one istotnie niższe niż przed terapią, co nie było w żaden sposób skorelowane z nasileniem depresji. Stężenia IL-10 były ujemnie skorelowane z nasileniem depresji 1., 2. i 3. dnia po TSD. W grupie R obserwowano istotny spadek stężeń IFN- $\gamma$  bezpośrednio po TSD. Wyjściowe nasilenie depresji było proporcjonalne do poziomów IFN- $\gamma$  z tego samego dnia, a punkty uzyskane 14. dnia badania do stężeń IFN- $\gamma$  oznaczonych 1. po TSD. Wyniki uzyskane w HDRS były ujemnie skorelowane 1., 2., i 3. dnia badania ze stężeniami dopaminy z 14. dnia, co świadczy o wzmacnianiu przez TSD z SPA aktywności dopaminergicznej. Poziomy prolaktyny ulegały obniżeniu bezpośrednio po TSD w grupie R i N-R oraz wracały do stanu wyjściowego do końca badania.

Kortyzol wzmacnia odpowiedź humoralną przy jednoczesnej supresji reakcji komórkowej, której nadmierna aktywacja może prowadzić do uszkodzenia tkanek. Glukokortykoidy obniżają poziomy IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- $\gamma$  IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , ale zwiększają ekspresję IL-10, IL-4, TGF- $\beta$  (Elenkov 2004, Petrovsky 2001). Poziomy prozapalnych cytokin, takich jak IL-1, IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , są w podwyższone podczas depresji, co koreluje ze zwiększoną liczbą leukocytów, monocytów, neutrofilii i niektórych substratów komórek T i B (Raison i wsp. 2006, Miller i wsp. 2009, Song i Leonard 2000).

Nadmierne pobudzenie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza obserwowane w depresji prawdopodobnie ma na celu utrzymanie względnej równowagi immunologicznej w organizmie i powoduje obciążenie allostacyjne. Maes i wsp. (1993) opisali związek nadaktywności i upośledzenia sprzężenia zwrotnego osi HPA w depresji ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych, zwłaszcza IL-2 i IL-1 $\beta$ .

Voderholzer i wsp. (2004) wykazali pobudzenie osi HPA podczas bezsennej nocy oraz w pierwszej połowie dnia u depresyjnych pacjentów z poprawą kliniczną nieleczonych farmakologicznie- zasugerowali, że to pobudzenie może prowadzić do poprawy funkcjonowania ujemnego sprzężenia zwrotnego z podwzgórzem, które jest upośledzone w depresji. W innym badaniu u zdrowych osób stwierdzono hamujące działanie TSD na kortyzolową odpowiedź na przebudzenie (CAR- *cortisol awakening response*) i wydzielanie



kortyzolu w ciągu dnia, co motywowano regulacją aktywności SCN oraz zwiększoną ilością głębokiego snu w kolejnych nocach (Klumpers i wsp. 2015, Vgontzas i wsp. 1999). Do tej pory nie zbadano wpływu TSD na aktywność osi HPA w kolejnych dobach po interwencji chronoterapeutycznej u chorych z depresją, poza badaniem pilotażowym przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, w którym zastosowano TSD z SPA w celu potencjalizacji leczenia farmakologicznego TRD. Opisano niższe stężenia kortyzolu wyjściowo w grupie osób, które uzyskały poprawę kliniczną oraz rano po TSD w grupie osób bez poprawy. W obydwu grupach obserwowano obniżenie porannych stężeń kortyzolu w czasie 14. dni badania (Kurczewska i wsp. 2018).

W obecnie prezentowanej pracy badawczej nie oceniano 24-godzinnego profilu wydzielania kortyzolu i CRH, ani ich stężeń podczas bezsennej nocy. Próbkę surowicy pobrano o 7:30 po nocy pozbawionej snu oraz 30 minut po przebudzeniu w pozostałe dni, ponieważ w tym czasie CAR najczęściej osiąga maksimum (Wüst i wsp. 2000). Stężenia CRH były skorelowane na poziomie tendencji statystycznej z wyjściowym nasileniem depresji w całej badanej grupie. Poziomy kortyzolu w kolejnych dniach badania oraz wyjściowo nie różniły się istotnie między grupą R i N-R, ale obniżenie stężeń kortyzolu w kolejnych dniach badania obserwowano jedynie w grupie R, w przeciwieństwie do wyników uzyskanych w badaniu pilotażowym (Kurczewska i wsp. 2018). Redukcja nasilenia depresji w HDRS była proporcjonalna do zmniejszenia porannego wydzielania kortyzolu w czasie 14. dni badania w całej grupie. Opisane zmiany w wydzielaniu kortyzolu i ich związek z nasileniem objawów depresyjnych mogą być spowodowane modyfikacją aktywności SCN oraz poprawą snu nocnego, jak sugerowano w badaniach przeprowadzonych wśród osób zdrowych (Klumpers i wsp. 2015, Vgontzas i wsp. 1999).

Glikokortykoidy zwiększają wydzielanie IL-10, jednak IL-10 działa dwójako-pośrednio wzmacnia lub hamuje działanie osi HPA. Cytokina ta może stymulować uwalnianie CRH i ACTH odpowiednio w podwzgórzu i przysadce mózgowej, hamować indukowaną przez IL-1 produkcję ACTH w przysadce, zmniejszać stymulowany przez TNF wzrost ACTH w osoczu lub blokować inhibicję zachodzącą przez IFN- $\gamma$  wydzielania ACTH. Działanie IL-10 może wpływać na wytwarzania glikokortykosteroidów zarówno tonicznie, jak i po zaistnieniu stresorów (Smith i wsp 1999). IL-10 jest nazywana czynnikiem hamującym syntezę cytokin (CSIF- *cytokine synthesis inhibitory factor*)- hamuje aktywność limfocytów Th1, zmniejsza ekspresję antygenów MHC klasy II i cząsteczek kostymulujących na makrofagach, wpływa na

zmniejszenie wydzielania prozapalnych cytokin takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Opp i wsp. 1995), IL-6 (Conti i wsp. 2017), IL-12 (Aste-Amezaga i wsp. 1998) i IFN- $\gamma$  (Varma i wsp. 2001), co wydaje się korzystne w kontekście teorii zapalnej depresji oraz występującego obciążenia allostatycznego. Gazal i wsp. (2015) wykazali wyższe stężenia IL-10 u pacjentów z późniejszym początkiem zaburzeń depresyjnych, a spadek stężeń tej cytokiny prawdopodobnie korelował z progresją choroby. W badaniach przeprowadzonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu zaobserwowano istotnie wyższe poziomy IL-10 u pacjentów z ChAD w remisji po epizodzie maniakalnym w porównaniu do zdrowych osób i pacjentów z utrzymującą się remisją (Remlinger-Molenda i wsp. 2012, Remlinger-Molenda i wsp. 2012). Ketamina stosowana w terapii TRD, powodując szybki efekt przeciwdepresyjny, hamuje aktywność limfocytów B i zwiększa wydzielanie IL-10 (Simma i wsp. 2014). Leki przeciwdepresyjne (Kenis i Maes 2002) oraz lit (Rapaport i Manji 2001) mogą powodować zwiększenie produkcji tej cytokiny. Jednak ostatnio przeprowadzona metaanaliza (Köhler i wsp. 2017) wykazała, że poziom IL-10 zmniejsza się w większości przypadków jako efekt farmakologicznego leczenia przeciwdepresyjnego. Efekt ten uważa się za drugorzędny względem poprzedniego zmniejszenia reakcji prozapalnej. W badaniu pilotażowym przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu (Kurczewska i wsp. 2018) zaobserwowano wyraźny związek między poprawą kliniczną a wzrostem stężeń IL-10 w wyniku zastosowania TSD z SPA w potencjalizacji farmakoterapii TRD- stężenia tej cytokiny były znamienne wyższe ostatniego dnia badania u osób z poprawą w porównaniu ze stanem wyjściowym oraz w porównaniu ze stężeniami uzyskanymi tego dnia w grupie bez poprawy. W obecnie prezentowanej pracy badawczej nie wykazano istotnych różnic w wartościach stężeń między grupą R i N-R w poszczególnych dniach terapii, jednak jedynie w grupie R obserwowano zwiększenie wydzielania IL-10. Stężenia IL-10 w kolejnych dniach badania były odwrotnie proporcjonalne do nasilenia depresji w pierwszych trzech dniach bezpośrednio po TSD, co sugeruje, że wyższe stężenia tej cytokiny mogą być czynnikiem predykcyjnym działania przeciwdepresyjnego TSD z SPA w terapii TRD.

Ze względu na wyniki opisywane przez Gazal i wsp (2015), wskazujące na wyższe stężenia IL-10 u pacjentów z późniejszym początkiem zaburzeń depresyjnych oraz związek wyższych wskaźników poprawy klinicznej w wyniku TSD z SPA z późniejszym początkiem choroby i wyższymi stężeniami IL-10 w obecnie uzyskanych wynikach, dodatkowo na potrzeby omówienia sprawdzono korelację rang Spearmana między wiekiem początku choroby i stężeniami IL-10 w badanej grupie chorych. Wyjściowe stężenia tej cytokiny oraz jej stężenia

7. dnia po TSD okazały się być skorelowane z wiekiem początku choroby ( $r_s = 0,34$ ,  $p = 0,03$  i  $r_s = 0,39$ ,  $p = 0,01$ ), co potwierdza zależności opisane przez Gazal i wsp. (2015).

Interleukina-10 oraz glikokortykosteroidy wpływają na zmniejszenie syntezy IFN- $\gamma$  (Cubała i wsp. 2006, Varma i wsp. 2001). Powszechnie wiadomo, że terapia z zastosowaniem interferonu może powodować zmiany nastroju oraz behawioralne, które są analogiczne do objawów depresyjnych (Smith 1991). Zwiększona sekrecja IFN- $\gamma$  odgrywa istotną rolę w indukcji oraz przebiegu depresji (Cubała i wsp. 2006). W obecnie opisywanym badaniu zaobserwowaliśmy znamienne spadki stężeń IFN- $\gamma$  w pierwszej dobie po TSD jedynie w grupie R. Wyjściowa punktacja uzyskana w skali Hamiltona była proporcjonalna do wyjściowych stężeń tej cytokiny, a wartości uzyskane 14. dnia badania w HDRS do poziomów IFN- $\gamma$  z pierwszego dnia po TSD.

Zaobserwowane w niniejszej pracy badawczej spadki wartości stężeń kortyzolu i IFN- $\gamma$ , przy wzroście poziomów IL-10 w grupie R mogą mieć wpływ na zmianę metabolizmu tryptofanu- zmniejszenie jego przemiany szlakiem kinureninowym, a tym samym zwiększenie syntezy serotoniny. Podwyższony poziom glikokortykoidów aktywuje pyrolazę wątrobową, która metabolizuje tryptofan do kinureniny (Maes i wsp. 1990), dodatkowo przewaga kinureninowego szlaku metabolizmu tryptofanu w depresji posiada związek z wysokimi poziomami IFN- $\gamma$  przy jednocześnie niskich stężeniach IL-10. IFN- $\gamma$  indukuje działanie 2,3-dioksygenazy indoloaminy (IDO- *indoleamine 2,3-dioxygenase*) co wpływa na hamowanie proliferacji limfocytów T produkujących IL-10, a w układzie nerwowym przestawia szlak metabolizmu tryptofanu z serotoniny do kinureniny (Dantzer 2001).

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań na temat wpływu deprywacji snu w leczeniu depresji na układ immunologiczny. Benedetti i wsp. (2017) opisali związek między wyjściowymi stężeniami cytokin a reakcją na TSD z BLT u pacjentów z depresją, w której 62% pacjentów uzyskało efekt przeciwdepresyjny. Stężenia IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, białka chemotaktycznego monocytów-1 (MCP-1- *monocyte chemoattractant protein 1*), TNF- $\alpha$  były istotnie wyższe u osób niereagujących na leczenie. W obecnie opisywanej pracy badawczej nie stwierdzono znamiennych różnic w wyjściowych stężeniach IL-10 oraz IFN- $\gamma$  między grupą R i N-R. W badaniu pilotażowym przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu (Kurczewska i wsp.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w początkowych wartościach stężeń IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  pomiędzy osobami z poprawą i bez poprawy w wyniku zastosowania TSD z SPA w TRD. U osób z poprawą obserwowano

natomiast wzrost stężeń IL-10, IL-1 $\beta$  i IL-1RA. Voderholzer i wsp. (2012) zbadali wpływ TSD na stężenia IL-6 i IL-1RA u pacjentów z depresją i osób zdrowych. Zmiany poziomów tych czynników, jak wcześniej opisano, zachodziły w różny sposób w obu grupach, co potwierdza odmienny wpływ jednorazowej deprivacji snu na osoby zdrowe oraz z depresją.

Prolaktyna hamuje aktywność osi HPA i pobudza wydzielanie cytokin prozapalnych, w tym IFN- $\gamma$  (Tseng i wsp. 1997, Fojtíková i wsp. 2010, Wu 2014), a jej stężenia u ludzi rosną w czasie snu (Freeman i wsp. 2000). W trakcie deprivacji snu, również wśród osób z depresją, dochodzi do zmniejszenia wydzielania PRL w porównaniu z czasem normalnego snu nocnego. Stwierdzono, że spadek wydzielania prolaktyny w trakcie bezsennej nocy nie jest skorelowany z działaniem przeciwdepresyjnym SD (Kasper i wsp. 1988, Baumgartner i wsp. 1990), jednak dotychczas nie badano tej zależności wśród osób z depresją lekooporną. W obecnie opisywanym badaniu w obydwu grupach (R i N-R) obserwowano fluktuację stężeń PRL w wyniku interwencji chronoterapeutycznej. Rano 1. dnia po TSD stężenia PRL były niższe niż początkowo, jednak ostatniego dnia badania nie różniły się statystycznie od stanu wyjściowego. Nasilenie depresji i jego redukcja nie były skorelowane z wartościami stężeń PRL i ich fluktuacjami.

Dopamina jest głównym inhibitorem wydzielania prolaktyny oraz neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za napęd ruchowy, koordynację, napięcie mięśni, procesy emocjonalne i poznawcze, ponadto stanowi kluczowy element układu nagrody. W zaburzeniach depresyjnych obserwuje się dysregulację systemu dopaminergicznego o charakterze hipofunkcji (Dailly i wsp. 2004), co potwierdzono za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (Nusslock i Alloy 2017), a przejawia się anhedonią i zaburzeniami motywacji (Gryz i wsp. 2018). Obecnie w leczeniu depresji stosuje się między innymi leki, których głównym celem jest układ dopaminergiczny. Wśród nich należy wymienić bupropion i amineptynę (Murawiec i Jakima 2007, Li i wsp. 2002, Cooper i wsp. 1980). Tianeptyna, dobrze tolerowany i efektywny atypowy LPD, nie wpływa istotnie na ilość zewnątrzkomórkowej serotoniny w organizmie, ale wywiera słabe działanie na receptory opioidowe  $\mu$ , co tłumaczy zwiększone uwalnianie dopaminy w układzie limbicznym w czasie jej przyjmowania (Alamo i wsp. 2019). Długotrwałe stosowanie LPD z innych grup (m. in. fluoksetyny, sertraliny, dezypraminy, mianseryny) zwiększa neuroplastyczność okolicy hipokampa oraz kory czołowej, co przywraca prawidłowe funkcjonowanie dopaminergicznych obszarów limbicznych (Duman i wsp. 2016).

Wydzielanie DA odbywa się w cyklach dobowych i jest zależne od ekspozycji na światło (Castañeda i wsp. 2004, Gryz i wsp. 2018). Pobudzenie receptorów D2 przez dopaminę, wzmacnia efekt regulacji genów zegarowych. DA jest główną katecholaminą występującą w siatkówce, newralgiczną dla adaptacji neuronów na działanie światła. Ustalono fizjologiczne połączenie pomiędzy stymulacją świetlną, sygnalizacją dopaminy i regulacją molekularną zegara biologicznego (Korshunov i wsp. 2017). Deprywacja snu powoduje pobudzenie przekazywania dopaminergicznego i udowodniono, że jest to znamienne związane z jej działaniem przeciwdepresyjnym (Ebert i wsp. 1994, Amin i wsp. 1980, Muller i wsp. 1993, Matussek i wsp. 1977). W obecnym badaniu nie obserwowano istotnych różnic w stężeniach DA między grupami R i N-R, jednak występowała istotna zależność między nasileniem depresji w czasie pierwszych 3 dni po TSD a stężeniami DA ostatniego dnia dla całej ocenianej grupy - im mniejsze nasilenie depresji zanotowano bezpośrednio w wyniku interwencji chronoterapeutycznej tym wyższe były stężenia DA 14. dnia. Otrzymane wyniki sugerują istotny udział aktywności dopaminergicznej w działaniu przeciwdepresyjnym TSD z SPA w TRD.

Wśród złożonych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego deprywacji snu należy wspomnieć o funkcji osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Parkeh i wsp. (1998) opisali wzrost stężeń TSH, fT3 i fT4 rano bezpośrednio po TSD u wszystkich depresyjnych pacjentów, w porównaniu ze stanem wyjściowym, przy czym osoby z poprawą kliniczną uzyskały większy wzrost poziomów TSH. Baumgartner i wsp. (1990) stwierdzili wzrost porannych stężeń TSH, T3 i fT3 bez zmian w poziomach T4 w wyniku częściowej deprywacji snu, jednak zmiany stężeń hormonów nie były skorelowane z efektem przeciwdepresyjnym. Ten sam badacz w tym samym roku (Baumgartner i wsp. 1990) stwierdził wzrost rannego wydzielania TSH, T4, T3 i fT3 w wyniku całkowitej deprywacji snu. Pacjenci uzyskujący zmniejszenia nasilenia depresji posiadali wyjściowo wyższe stężenia T4, fT4 oraz rT3, a poprawa kliniczna była skorelowana ze wzrostem stężeń TSH. Kasper i wsp. (1988) stwierdzili wzrost nocnego wydzielania TSH w czasie bezsennej nocy, który nie był związany ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresyjnych wśród chorych. Orth i wsp. (2001) zbadali aktywność osi podwzgórze-przysadka-tarczyca w czasie deprywacji snu wśród osób z depresją w przebiegu ChAJ. Wykazali większy wzrost stężeń TSH wśród osób uzyskujących poprawę kliniczną i sugerowali występowanie u depresyjnych chorych łagodnej ulegającej kompensacji oporności tarczycy na działanie tyreotropiny niebędącej subkliniczną autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy. W 2000 roku zbadano wpływ TSD na funkcje tarczycy wśród chorych z TRD w trakcie leczenia

farmakologicznego, mierzono również wychwyty T3. Wykazano znaczący wzrost poziomów TSH i T3 w czasie bezsennej nocy bez istotnych zmian w stężeniach T4, co nie było skorelowane z poprawą kliniczną. Osoby, które uzyskały poprawę, przejawiały mniejszy wychwyty T3 w porównaniu z osobami bez poprawy, co może odzwierciedlać subkliniczną niedoczynność tarczycy. Stan ten prawdopodobnie ulega przejściowej poprawie przez wzrost wydzielania T3 w wyniku SD (David i wsp. 2000).

W obecnym badaniu obserwowano istotny wzrost stężeń TSH w pierwszej dobie po TSD jedynie w grupie N-R, ale wartości końcowe (z 14. dnia) nie różniły się statystycznie od początkowych w obu grupach. Poziomy tyreotropiny 1. dnia po deprywacji snu były odwrotnie proporcjonalne do punktów uzyskanych w HDRS wyjściowo oraz 1. dnia po TSD, co może świadczyć o związku między nasileniem depresyjnych objawów a mniejszą zdolnością do pobudzenia osi HPT. W obu grupach obserwowano fluktuację poziomów fT3 w czasie 2 tygodni badania. Pierwszego dnia po TSD stężenia fT3 były niższe niż wyjściowo, następnie 7. dnia wzrastały, by znów obniżyć się do 14. dnia badania. Wartości i zmiany stężeń fT3 nie były skorelowane z nasileniem i redukcją objawów depresji. Poziomy fT4 nie zmieniały się znacząco w czasie terapii z żadnej z grup, nie różniły się między grupami i nie były skorelowane z nasileniem depresji. Uzyskane wyniki są odmienne od otrzymanych we wcześniej przeprowadzonych badaniach. Wzrost TSH obserwowano w grupie N-R, a nie R, pomimo, iż im wyższe okazały się stężenia tyreotropiny 1. dnia po TSD tym mniejsze odnotowywano nasilenie depresji przed i bezpośrednio po TSD. Fluktuacje stężeń fT3 mogą być związane ze zwiększeniem zużycia T3 w celu podwyższenia metabolizmu tkankowego w czasie bezsennej nocy. Oceniając jednak fluktuacje fT3 w prezentowanym badaniu należy wziąć pod uwagę możliwość błędu pomiarowego, gdyż ten czynnik był oceniany metodą ELISA z podziałem na 4 tury (wg pobrań wykonanych w kolejnych dniach: przed, 1., 7. i 14. dnia po TSD).

### **8.3. Uzyskane wyniki a koncepcja allostazy**

Jak wcześniej wspomniano, allostaza jest to stan stabilności środowiska wewnętrznego osiągnięty w okolicznościach występowania niekorzystnych czynników środowiskowych oraz patogenetycznych, który przedłużając się prowadzi do obciążenia i ponoszenia wielokładowych strat fizjologicznych przez organizm.

Sterling (2004) zaproponował 6 wzajemnie powiązanych zasad leżących u podłoża allostazy:

1. Organizmy są skonstruowane tak, aby były wydajne.
2. Wydajność wymaga wzajemnych kompromisów.
3. Wydajność wymaga przewidywania przyszłych potrzeb.
4. Przewidywanie przyszłych potrzeb wymaga dostosowania sensora do zakresu wychwytywanych sygnałów.
5. Przewidywanie przyszłych potrzeb wymaga dostosowania działania efektora do zakresu oczekiwanego zapotrzebowania.
6. Potencjalne regulacje zależą od zachowania, przy jednoczesnym dostosowywaniu się mechanizmów nerwowych.

Działanie metod chronoterapeutycznych w zaburzeniach psychicznych odnosi się bezpośrednio do wyżej wymienionych zasad- chronoterapię w psychiatrii definiuje się jako kontrolowaną ekspozycję na bodźce środowiskowe, które wpływają na rytmy biologiczne, co skutkuje efektem terapeutycznym w zaburzeniach psychicznych.

Hormony, neuroprzekaźniki i cytokiny istotne z punktu widzenia patogenezы oraz leczenia zaburzeń afektywnych wydzielane są w rytmach dobowych, których dysregulacja prowadzi do allostazy i manifestacji objawów. Najważniejszym ośrodkiem kontrolującym rytmy circadianne są SCN, a ich funkcjonowanie ściśle zależy od wzorca ekspozycji na światło i snu (wydzielania melatoniny). Rytm snu i czuwania może zostać zaburzony przez stres, zmianę strefy czasowej, pracę zmianową oraz nieregularny tryb życia, o czym pacjenci z zaburzeniami afektywnymi powinni być edukowani. Normalizacja rytmów dobowych przejawia się jako jeden z głównych celów procesu terapeutycznego. Terapia zintegrowana zaburzeń afektywnych, łącząca farmakoterapię z chronoterapią, ale i również psychoterapią, może w większym zakresie zmniejszyć występujące u chorych obciążenie allostacyjne i zahamować tendencję do progresji choroby.

W niniejszym badaniu wykazano skuteczność TSD z SPA w terapii TRD na poziomie 42%, co było związane z późniejszym początkiem choroby i wyższymi stężeniami IL-10. Można przypuszczać, że u osób lepiej odpowiadających na TSD z SPA występowało mniejsze AL i większe zdolności kompensacyjne. W grupie R obserwowano tendencję do zmniejszenia sekrecji kortyzolu przy zwiększonym uwalnianiu przeciwzapalnej IL-10 w czasie 14. dni

badania oraz obniżenie wydzielania IFN- $\gamma$  w wyniku TSD, co wydaje się korzystne z punktu widzenia koncepcji allostazy w depresji.

#### **8.4. Ograniczenia badania**

Przeprowadzone badanie posiada ograniczenia, które należy podkreślić. Grupa podlegająca ocenie nie była jednorodna, ponieważ zaliczono do niej osoby a chorobą afektywną dwubiegunową i jednobiegunową. Dodatkowo problem stanowi brak grupy kontrolnej. Pacjenci, z powodu lekooporności depresji, otrzymywali złożone leczenie psychofarmakologiczne zawierające substancje przeciwdepresyjne oraz normotymiczne. Farmakoterapia była modyfikowana na początku hospitalizacji i należy uwzględnić jej wpływ na efekty terapii, a TSD z SPA traktować jako metodę potencjalizacji poprawiającą w sposób szybki, nieskomplikowany i bezpieczny skuteczność działania leków, co zostało wyraźnie wykazane.



## 9. Wnioski

1. Deprywacja snu z przyśpieszeniem cyklu snu i czuwania okazała się skuteczną i dobrze tolerowaną metodą potencjalizacji farmakoterapii depresji lekoopornej. Po 14 dniach u 42% pacjentów uzyskano poprawę kliniczną, a u 28% remisję.
2. Czynnikiem klinicznym związanym z większą poprawą stanu psychicznego u badanych pacjentów był późniejszy początek i krótszy czas trwania choroby.
3. U badanych osób z depresją lekooporną jej nasilenie przed procedurą deprywacji snu było związane z wykładnikami większego pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, mniejszej reaktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca oraz statusu prozapalnego układu odpornościowego.
4. U osób, które uzyskały poprawę kliniczną, w porównaniu z pozostałymi, obserwowano w czasie 14. dni badania zmniejszenie wydzielania kortyzolu, wzrost produkcji przeciwzapalnej interleukiny-10 oraz zmniejszenie stężenia interferonu-gamma. Zmiany te można interpretować jako korzystne w kontekście teorii allostazy.
5. U badanych pacjentów deprywacja snu z przyspieszeniem cyklu snu i czuwania powodowała zmiany aktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca, jednak nie obserwowano jednoznacznej zależności między zmianami stężeń hormonów a poprawą kliniczną.
6. U chorych biorących udział w badaniu nasilenie depresji w czasie pierwszych 3 dni po deprywacji snu było odwrotnie proporcjonalne do stężeń dopaminy uzyskanych 14. dnia. Może to wskazywać na istotny udział aktywności dopaminergicznej w działaniu przeciwdepresyjnym deprywacji snu z przyśpieszeniem cyklu snu i czuwania.
7. U badanych chorych obserwowano zmniejszenie wartości stężeń prolaktyny bezpośrednio po deprywacji snu, jednak ostatniego dnia badania nie różniły się one od stanu wyjściowego. Zmiany stężeń prolaktyny nie były związane z efektem przeciwdepresyjnym.
8. Zaburzenie rytmów dobowych może być jednym z czynników sprzyjających lekooporności depresji. Terapie zintegrowane, łączące farmakoterapię i chronoterapię, mogą powodować normalizację tych rytmów i w istotny sposób redukować obciążenie allostacyjne występujące w depresji lekoopornej.

## 10. Streszczenie

### 10.1. Streszczenie w języku polskim

Celem pracy była ocena skuteczności całkowitej deprivacji snu (TSD- *total sleep deprivation*) z przyspieszeniem fazy snu (SPA- *sleep phase advance*) w potencjalizacji farmakoterapii depresji lekoopornej (TRD- *treatment-resistant depression*) oraz wyznaczenie klinicznych i biologicznych czynników związanych z tą skutecznością.

Badaniem objęto 43 osoby (28 kobiet, 15 mężczyzn) w wieku  $48 \pm 13$  lat hospitalizowane z powodu TRD w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej ( $n=26$ ) lub jednobiegunowej ( $n=17$ ). Czas trwania choroby wynosił  $12 \pm 9$  lat, a trwającego epizodu TRD  $8 \pm 7$  miesięcy. Średni wynik w Skali Depresji Hamiltona (HDRS- *Hamilton Depression Rating Scale*) przed TSD wynosił  $22 \pm 5$  punktów. Czas hospitalizacji przed wykonaniem TSD z SPA wynosił  $18 \pm 6$  dni. Wszyscy pacjenci przyjmowali leki przeciwdepresyjne oraz normotymiczne. U badanych zastosowano jednorazową TSD i 3-dniowe przesunięcie cyklu snu i czuwania (kolejno o 5, 3 i 1 godzinę wcześniej). Ocenę nasilenia depresji za pomocą 17-punktowej HDRS przeprowadzono dzień przed oraz 1., 2., 3., 7. i 14. dnia po TSD. Jako kryterium poprawy klinicznej uznano redukcję o  $\geq 50\%$  punktów w HDRS, a remisji osiągnięcie  $\leq 7$  punktów w HDRS utrzymujące się do ostatniego (14.) dnia badania. Stężenia kortyzolu, prolaktyny, tyreotropiny (TSH- *thyroid-stimulating hormone*), wolnej trijodotyroniny (fT3- *free triiodothyronine*), wolnej tyroksyny (fT4- *free thyroxine*), interleukiny (IL) 10, oraz interferonu gamma (INF- $\gamma$ ) mierzono dzień przed oraz 1., 7. i 14. dnia po TSD. Poziomy kortykoliberyny (CRH) oraz dopaminy (DA) sprawdzano dzień przed TSD oraz 14. dnia badania. Krew pobierano rano (30 minut po przebudzeniu) i o godzinie 7:30 po bezsennej nocy. Stężenia wszystkich markerów sprawdzono za pomocą testu ELISA.

Badanie ukończyło 42 pacjentów, gdyż 1 chory w wyniku TSD rozwinął objawy zespołu maniakalnego. Poprawę kliniczną osiągnęło 18 z 43 osób (42 %), a remisję 12 (28%). Czynnikiem klinicznym związanym z większą poprawą kliniczną był późniejszy początek i krótszy czas trwania choroby. Początkowe nasilenie depresji było związane z wykładnikami większego pobudzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA- *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), mniejszej reaktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca (HPT- *hypothalamic-pituitary-thyroid axis*) oraz statusu prozapalnego układu odpornościowego. U osób, które uzyskały poprawę kliniczną, w porównaniu z pozostałymi, obserwowano w czasie

14. dni badania zmniejszenie wydzielania kortyzolu, wzrost produkcji przeciwzapalnej IL-10 oraz zmniejszenie stężenia INF- $\gamma$ . Zmiany te można interpretować jako korzystne w kontekście teorii allostazy. Procedura TSD+SPA powodowała zmiany aktywności osi HPT, jednak nie obserwowano jednoznacznej zależności między zmianami stężeń hormonów a poprawą kliniczną. Nasilenie depresji w czasie pierwszych 3 dni było odwrotnie proporcjonalne do stężeń dopaminy uzyskanych ostatniego dnia badania, co może wskazywać na istotny udział aktywności dopaminergicznej w działaniu przeciwdepresyjnym TSD+SPA. Obserwowano zmniejszenie wartości stężeń prolaktyny bezpośrednio po deprivacji snu, jednak ostatniego dnia badania nie różniły się one od stanu wyjściowego. Zmiany stężeń prolaktyny nie były związane z efektem przeciwdepresyjnym.

Uzyskane wyniki świadczą o skuteczności działania TSD z SPA w potencjalizacji leczenia farmakologicznego TRD oraz wskazują na czynniki kliniczne i biologiczne związane z tą skutecznością. Terapie zintegrowane, łączące farmakoterapię i chronoterapię, mogą powodować normalizację zaburzonych rytmów dobowych i w istotny sposób redukować obciążenie allostyczne występujące w depresji lekoopornej.

## 10.2. Streszczenie w języku angielskim

The aim of this study was to assess the efficacy of total sleep deprivation (TSD) with sleep phase advance (SPA) in augmentation of treatment-resistant depression (TRD) pharmacotherapy and to delineate clinical and biological factors connected such effectiveness.

The study comprised 43 hospitalized patients (28 females, 15 males), aged  $48 \pm 13$  years, diagnosed with an episode of TRD in the course of bipolar disorder ( $n = 26$ ) or recurrent depressive disorder ( $n = 17$ ). The average duration of the disease was  $12 \pm 9$  years, and of TRD episode was  $8 \pm 7$  months. The mean score in Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) before TSD was  $22 \pm 5$  points. Duration of hospitalization was  $18 \pm 6$  days before application of TSD with SPA. All patients were given one or more antidepressant and mood-stabilizing agent. Single TSD and three consecutive days with sleep-wake cycles shifted by 5 hours, 3 hours and 1h before were implemented. The severity of depressive symptoms was evaluated using the HDRS on the day before, and on 1st, 2nd, 3rd, 7th, 14th day after TSD. The criterion of therapeutic response was the reduction in the severity of depressive symptoms of  $\geq 50\%$  in HDRS, and remission the obtaining  $\leq 7$  points, maintained up to the last (14th) day of the study. Concentrations of cortisol, prolactin, thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), interleukin 10 (IL-10) and interferon gamma (INF- $\gamma$ ) were measured on the day before and on the 1st, 7th and 14th day after TSD. The levels of corticotropin (CRH) and dopamine (DA) were checked on the day before TSD and on the 14th day of the study. Fasting venous blood samples were collected in the morning (30 minutes after waking up) and at 7:30 after a sleepless night. The concentrations of all markers were estimated by the ELISA.

The study was completed by 42 patients, because 1 patient developed manic syndrome as a result of TSD. The clinical improvement was achieved by 18 of 43 people (42%) and remission of 12 (28%). The clinical factor associated with the greater efficacy of the method used was the later onset and shorter duration of the disease. The initial severity of depression was associated with the exponents of greater of the activity hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), lower reactivity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) and the pro-inflammatory status of immune system. Patients who achieved clinical improvement during 14 days of the study demonstrated a decrease in cortisol secretion, an increase in anti-inflammatory IL-10 production, and a decrease in INF- $\gamma$  concentration. These changes can be interpreted as beneficial in the context of the allostasis theory. The TSD + SPA procedure caused changes in the HPT activity, however, there was no clear relationship between changes in hormone levels

and clinical improvement. The severity of depression during the first 3 days after TSD was inversely proportional to the dopamine concentrations obtained on the last day of the study, which may indicate a significant contribution of dopaminergic activity in the TSD + SPA antidepressant effect. Reduction in the concentration of prolactin was observed immediately after sleep deprivation, however, on the last day of the study it did not differ from the initial state. Changes in prolactin concentrations were not associated with the antidepressant effect.

Obtained results suggest an efficacy of TSD with SPA in the augmentation of TRD pharmacological treatment and indicate the clinical and biological factors associated with this efficacy. Integrated therapies, combining pharmacotherapy and chronotherapy, can cause normalization of disturbed circadian rhythms and significantly reduce the allostatic load in treatment-resistant depression.

## 11. Piśmiennictwo:

1. Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: A review on Bipolar Disorder and circadian cycles. *J Affect Disord* 2015; 185: 219–229.
2. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012; 74: 246-260.
3. Albus H, Vansteensel MJ, Michel S, Block GD, Meijer JH.. A GABAergic mechanism is necessary for coupling dissociable ventral and dorsal regional oscillators within the circadian clock. *Curr Biol* 2005; 15: 886–893.
4. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3(5): 553–567.
5. Amin M., Khalid R, Khan P. Relationship between sleep deprivation and urinary MHPG levels. *Int. Pharmacopsychiatry* 1980; 15: 81–85.
6. Angeli A, Frajria R, Dogliotti L, Crosazzo C, Rigoli F i wsp. Differences between temporal patterns of plasma cortisol and corticosteroid-binding globulin binding capacity throughout the twenty-four hour day and the menstrual cycle. *J Endocrinol Invest* 1978; 1: 31-38.
7. Antle MC, Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci* 2005; 28: 145–151.
8. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006; 23(1-2): 21-37.
9. Arlington VA. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Publishing 2013.
10. Aste-Amezaga M, Ma X, Sartori A, Trinchieri G. Molecular mechanisms of the induction of IL-12 and its inhibition by IL-10. *J Immunol* 1998; 160(12): 5936-5944.
11. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 2001; 4: 732–738.
12. Avery D, Wildschiodtz G, Rafaelsen O. REM latency and temperature in affective disorder before and after treatment. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 463–470.

13. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE i wsp. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 205-209.
14. Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E. Sleep loss, a possible factor in augmentic manic episode. *Psychiatry Res* 1996; 65: 121–125.
15. Bartness TJ, Song CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *Journal of Biological Rhythms* 2001; 16: 196–204.
16. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 67-104.
17. Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H, Scholz P. Author information. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. I. Early morning levels of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol and testosterone. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 556–568.
18. Baumgartner A, Gräf KJ, Kürten I, Meinhold H. Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 1990; 24(4):281-292.
19. Baumgartner A, Reimann D, Berger M. Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. II. Longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH, and LH during sleep and sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 569–587.
20. Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, Fulgosi MC, Dallaspezia S i wsp. Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism. *J Affect Disord* 2010; 121(1-2): 68-72.
21. Benedetti F, Barbini B, Campori E, Fulgosi MC, Pontiggia A i wsp. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J Psychiatr Res* 2001; 35(6): 323-329.
22. Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11(6): 509-522.

23. Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, Colombo C, Dallaspazia S i wsp. 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.
24. 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.
25. Benedetti F, Dallaspazia S, Fulgosi MC, Barbini B, Colombo C i wsp. 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.
26. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Locatelli C, de Wit H i wsp. Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(8): 986-993.
27. Benedetti F, Poletti S, Locatelli C, Mazza E, Lorenzi C i wsp. A Homer 1 gene variant influences brain structure and function, lithium effects on white matter, and antidepressant response in bipolar disorder: A multimodal genetic imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 81: 88-95.
28. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C, Poletti S, Dallaspazia S i wsp. 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.
29. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B i wsp. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1450-1452.
30. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V i wsp. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neurosci Lett* 2004; 368(2): 123-126.
31. Benedetti F, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E.. Worsening of delusional depression after sleep deprivation: case reports. *J Psychiatr Res.* 1999; 33: 69–72.



32. Berger M, Vollmann J, Hohagen F, König A, Lohner H i wsp. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154(6): 870-872.
33. 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.
34. Beynon AL, Thome J, Coogan AN. Age and time of day influences on the expression of transforming growth factor-beta and phosphorylated SMAD3 in the mouse suprachiasmatic and paraventricular nuclei. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 392–399.
35. Boland EM, Rao H, Dinges DF, Smith RV, Goel N i wsp. Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(8): 1020-1034.
36. Bosch OG, Rihm JS, Scheidegger M, Landolt HP, Stämpfli P i wsp. 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.
37. Broberger C, McCormick DA. Excitatory effects of thyrotropin-releasing hormone in the thalamus. *J Neurosci* 2005; 25: 1664-1673.
38. Bryant DN, LeSauter J, Silver R, Romero MT.. Retinal innervation of calbindin-D28K cells in the hamster suprachiasmatic nucleus: ultrastructural characterization. *J Biol Rhythms* 2000; 15: 103–111.
39. Buijs RM, Chun SJ, Nijijima A, Romijn HJ, Nagai K. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *Journal of Comparative Neurology* 2001; 431: 405–423.
40. Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L i wsp. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *The Journal of Comparative Neurology* 2003; 464: 36–48.

41. 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.
42. Bunney BG, Bunney WE. Rapid-acting antidepressant strategies: mechanisms of action. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 695–713.
43. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, Stein R, Vawter MP i wsp. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20(1): 48-55.
44. Cagampang FR, Okamura H, Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 1994; 173: 185–188.
45. Cagampang FR, Yang J, Nakayama Y, Fukuhara C, Inouye ST.. Circadian variation of arginine-vasopressin messenger RNA in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24: 179–184.
46. Castañeda TR, de Prado BM, Prieto D, Mora F. Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *J Pineal Res* 2004; 36: 177–185.
47. Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148(12): 5648-5655.
48. Chiarugi V. Della pazzia in genere, e in ispecie. Trattato medico analitico con una centuria di osservazioni. Firenze 1794. [English translation- Mora G. On Insanity and Its Classification (1793–1794). Science History Publications, Canton 1987.]
49. Conti P, Caraffa AI, Kritas SK, Ronconi G, Lessiani G i wsp. Mast cell, pro-inflammatory and anti-inflammatory: Jekyll and Hyde, the story continues. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017; 31(2): 263-267.
50. Coogan AN, Papachatzaki MM, Clemens C, Baird A, Donev RM i wsp. 2011. Haloperidol alters circadian clock gene product expression in the mouse brain. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12(8): 638-644.

51. Cook CJ. Oxytocin and prolactin suppress cortisol responses to acute stress in both lactating and non-lactating sheep. *J Dairy Res* 1997; 64: 327-339.
52. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): Evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980; 215(1): 127–134.
53. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biol. Psychiatry* 2012; 71: 15-21.
54. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. *Essent Psychopharmacol.* 2005; 6(6): 341–347.
55. 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.
56. Cubała WJ, Godlewska B, Trzonkowski P, Landowski J. Wykładniki przewlekłej aktywacji prozapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol* 2006; 40(3): 431-444.
57. Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Progress in Hormone Research* 1999; 54: 97–132.
58. Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 Dec; 18(6): 601-607.
59. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: Where do we stand? *Brain. Behav. Immun* 2001; 15: 7-24.
60. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004; 29: 139-150.
61. David MM, Owen JA, Abraham G, Delva NJ, Southmayd SE i wsp. Thyroid function and response to 48-hour sleep deprivation in treatment-resistant depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4): 323-326.

62. de la Iglesia HO, Cambras T, Schwartz WJ, Díez-Noguera A. Forced desynchronization of dual circadian oscillators within the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol* 2004; 14: 796-800.
63. Dopierała E, Ferensztajn-Rochowiak E, Chłopočka-Woźniak, Rybakowski J. Całkowita deprivacja snu z przesunięciem cyklu sen-czuwanie w terapii depresji lekoopornej. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2015; 31(3-4): 207-219.
64. Dopierała E, Rybakowski J. Deprivacja snu jako metoda chronoterapii w leczeniu depresji. *Psychiatr Pol.* 2015; 49(3): 423-433.
65. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L i wsp. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446–457.
66. Dudek D. Postępowanie w depresji odpornej na leczenie. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M (red.), Via Medica, Gdańsk 2015, 67–75.
67. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat. Med.* 2016; 22(3): 238–249.
68. 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.
69. 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.
70. Ebert D, Albert R, Hammon G, Strasser B, May A i wsp. Eye-blink rate and depression. Is the antidepressant effect of sleep deprivation mediated by the dopamine system? *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 332-339.
71. Ebert D, Berger M. Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation. *Psychopharmacology* 1998;140: 1-10.

72. Ebert D, Feistel H, Kaschka W, Barocka A, Pirner A. Single photon emission computerized tomography assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in depression before and after sleep deprivation- preliminary results. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 880-885.
73. 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.
74. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138-146.
75. Evans JA, Leise TL, Castanon-Cervantes O, Davidson AJ. Dynamic interactions mediated by nonredundant signaling mechanisms couple circadian clock neurons. *Neuron* 2013; 80: 973-983.
76. Ferensztajn E, Rybakowski J. Koncepcja allostaty a neurobiologia choroby afektywnej dwubiegunowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012; 7(2): 65–75.
77. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53(8): 640-648.
78. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 225–230.
79. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B i wsp. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley Staging Method. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 177–184.
80. Fojtíková M, Cerná M, Pavelka K. A review of the effects of prolactin hormone and cytokine on the development and pathogenesis of autoimmune diseases. *Vnitr Lek* 2010; 56(5): 402-413.
81. Gazal M, Jansen K, Souza LD, Osés JP, Magalhães PV i wsp. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. *Braz J Psychiatr* 2015; 37(4): 296-302.

82. Geoffroy PA, Boudebessé C, Bellivier F, Lajnef M, Henry C i wsp. Sleep in remitted bipolar disorder: a naturalistic case-control study using actigraphy. *J Affect Disord* 2014; 158: 1-7.
83. Gerner RH, Post RM, Gillin JC, Bunney WE Jr. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *J Psychiatr Res* 1979; 15: 21-40.
84. Giedke H, Schwärzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6(5): 361-377.
85. 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.
86. Giese M, Beck J, Brand S, Muheim F, Hemmeter U i wsp. Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation. *J Psychiatr Res* 2014; 59: 1-7.
87. Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S i wsp. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry* 2014; 19(2): 151-152.
88. Gigli GL, Valente M. Should the definition of "sleep hygiene" be antedated of a century? A historical note based on an old book by Paolo Mantegazza, rediscovered. To place in a new historical context the development of the concept of sleep hygiene. *Neurol Sci* 2013; 34(5): 755-760.
89. Gillin JC. The sleep therapies of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983; 7: 351-364.
90. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM i wsp. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162(4): 656-662.
91. Gonzalez MM, Aston-Jones G. Circadian regulation of arousal: role of the noradrenergic locus coeruleus system and light exposure. *Sleep* 2006; 29: 1327-1336.

92. 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.
93. Grabowski K, Nowicki Z. Leki przeciwdepresyjne w terapii bezsenności pierwotnej. *Psychiatria* 2012; 9(3): 83-90.
94. Grabowski K. Terapia poznawczo-behawioralna bezsenności. *Psychiatria* 2011; 8(2): 53–63.
95. Gryz M, Lehner M, Wisłocka-Stanek A, Płaźnik A. Funkcjonowanie układu dopaminergicznego w warunkach stresu- poszukiwanie podstaw różnic indywidualnych, badania przedkliniczne. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(3): 459–470.
96. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
97. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* 2008; 165(7): 820–829.
98. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ, Germain A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry Res* 2010; 178: 205–207.
99. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of circadian time. *J Neuroendocrinol* 2008; 20(6): 812-819.
100. Hefti K, Holst SC, Sovago J, Bachmann V, Buck A i wsp. Increased metabotropic glutamate receptor subtype 5 availability in human brain after one night without sleep. *Biol Psychiatry* 2013; 73(2): 161-168.
101. Heimann H. Therapy-resistant depression: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974; 7: 139-144.
102. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: Gaspar M, Hielholz M (red): *Problems in Psychiatry in General Practice*, Lewiston, NY, Hogrefe a. Huber 1991: 97-106.

103. Hemmeter UM, Hemmeter-Spernal J, Krieg JC. Sleep deprivation in depression. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(7):1101-1115.
104. Hucklebridge F, Hussain T, Evans P, Clow A. The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 51-57.
105. Jac M, Sumova A, Illnerova H. C-Fos rhythm in subdivisions of the rat suprachiasmatic nucleus under artificial and natural photoperiods. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279(6): 2270-2276.
106. Jarema M. Standardy farmakologicznego leczenia niektórych zaburzeń psychicznych. ViaMedica, Gdańsk, 2015.
107. 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.
108. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur studies of successful aging. J Clin Epidemiol* 2002; 55: 696-710.
109. Kasper S, Sack DA, Wehr TA, Kick H, Voll G i wsp. Nocturnal TSH and prolactin secretion during sleep deprivation and prediction of antidepressant response in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 1988; 24: 631-641.
110. Kawalec A, Pawlas K. Czynniki środowiskowe wpływające na sen oraz zachowywanie higieny snu. *Probl Hig Epidemiol* 2013; 94(1): 1-5.
111. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5: 401-412.
112. Klumpers UM, Veltman DJ, van Tol MJ, Kloet RW, Boellaard R i wsp. Neurophysiological effects of sleep deprivation in healthy adults, a pilot study. *PLoS One* 2015; 10(1): e0116906.



113. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS i wsp. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 503–511.
114. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M i wsp. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(5): 4195-4206.
115. Kok SW, Roelfsema F, Overeem S, Lammers GJ, Frölich M i wsp. Altered setting of the pituitary-thyroid ensemble in hypocretin deficient narcoleptic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288, 892-899.
116. Korshunov KS, Blakemore LJ, Trombley PQ. Dopamine: A Modulator of Circadian Rhythms in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 91.
117. Kragh M, Martiny K, Videbech P, Møller DN, Wihlborg CS i wsp. Wake and light therapy for moderate-to-severe depression - a randomized controlled trial. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136(6): 559-570.
118. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM i wsp.. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications. *Journal of Clinical Investigation* 2002; 110: 1243–1250.
119. 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.
120. Kurczewska E, Ferencztajn-Rochowiak E, Jasińska-Mikołajczyk A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Augmentation of pharmacotherapy by sleep deprivation with sleep phase advance in treatment-resistant depression. *Pharmacopsychiatry*. 2018 Sep 10. doi: 10.1055/a-0695-9138.
121. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Buijs RM. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Research*. 2000; 871: 50–56.
122. Lam RW. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2008; 22(7): 13-18.

123. Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9: 333-342.
124. Leibenluft E, Wehr T. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149: 159-168.
125. Li SX-M, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology* 2002; 42(2): 181–190.
126. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M i wsp. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry* 2017; 62(1): 11-23.
127. Maes M, Jacobs MP, Suy E, Minner B, Leclercq C i wsp. Suppressant effects of dexamethasone on the availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 19-23.
128. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E i wsp. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993; 49: 11-27.
129. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF i wsp. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 2008; 31(4): 489-495.
130. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L i wsp. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009; 11: 701–710.
131. Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M i wsp. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 150–157.

132. Martiny K, Refsgaard E, Lund V, Lunde M, Thougard B i wsp. Maintained superiority of chronotherapeutics vs. exercise in a 20-week randomized follow-up trial in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131(6): 446-457.
133. Massart R, Freyburger M, Suderman M, Paquet J, El Helou J i wsp. The genome-wide landscape of DNA methylation and hydroxymethylation in response to sleep deprivation impacts on synaptic plasticity genes. *Transl Psychiatry* 2014; 4: 347.
134. Matussek N, Romisch P, Ackenheil M. MHPG excretion during sleep deprivation in endogenous depression. *Neuropsychobiology* 1977; 3: 23–29.
135. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav* 2003; 43: 2–15.
136. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism* 2003; 52: 10-16.
137. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 200–207.
138. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-179.
139. McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor, allostasis and allostatic load. *Metabolism* 2006; 55: 20-23.
140. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-122.
141. McEwen, BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2093–2101.
142. McGrath CL, Glatt SJ, Sklar P, Le-Niculescu H, Kuczenski R i wsp. Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 70.
143. Melrose S. Seasonal Affective Disorder: An Overview of Assessment and Treatment Approaches. *Depress Res Treat* 2015; 2015:178564.
144. Miller AH., Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 2009; 65: 732–741.

145. Mirsky HP, Liu AC, Welsh DK, Kay SA, Doyle FJ 3rd. A model of the cell-autonomous mammalian circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(27): 11107-11112.
146. Moeller LC, Alonso M, Liao X, Broach V, Dumitrescu A i wsp. Pituitary-thyroid set point and thyrotropin receptor expression in consomic rats. *Endocrinology* 2007; 148: 4727-4733.
147. Mora, G. Vincenzo Chiarugi (1759-1820) and his psychiatric reform in Florence in the late 18th century (on the occasion of the bi-centenary of his birth) *J Hist Med* 1959;14: 424-433.
148. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005; 67(2): 187-194.
149. 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: 16–20.
150. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 294-302.
151. Murawiec S, Jakima S. Bupropion- skuteczny lek przeciwdepresyjny o korzystnym profilu działania w sferze seksualnej . *Seksuologia Polska* 2007; 5(2): 83–88.
152. Murck H, Schubert MI, Schmid D, Schüssler P, Steiger A i wsp. 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.
153. Nagano M, Adachi A, Nakahama K, Nakamura T, Tamada M i wsp. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neurosci* 2003; 23: 6141–6151.
154. Neumeister A, Goessler R, Lucht M, Kapitany T, Bamas C i wsp. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996; 39(1): 16-21.

155. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA i wsp.. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 234–241.
156. Nusslock R, Alloy LB. Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective. *J. Affect. Disord.* 2017; 216: 3–16.
157. Opp MR, Smith EM, Hughes TK Jr. Interleukin-10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep. *J Neuroimmunol* 1995; 60(1-2): 165-168.
158. Orth DN, Shelton RC, Nicholson WE, Beck-Peccoz P, Tomarken AJ i wsp. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(1): 77-83.
159. Parekh PI, Ketter TA, Altshuler L, Frye MA, Callahan A i wsp. Relationships between thyroid hormone and antidepressant responses to total sleep deprivation in mood disorder patients. *Biol Psychiatry* 1998; 43(5): 392-394.
160. Pawłowski T, Kiejna A, Rybakowski J, Dudek D, Siwek M i wsp. Cechy dwubiegunowości u pacjentów z depresją lekooporną – wstępne wyniki badania TRES-DEP. *Psychiatr Pol* 2010; 44: 775–784.
161. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA. Diurnal mood variation in major depressive disorders. *Emotion* 2006; 6: 383–391.
162. Pereira JC Jr, Andersen ML. The role of thyroid hormone in sleep deprivation. *Med Hypotheses* 2014; 82(3): 350-355.
163. Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, Tu X, Kupfer DJ. Self-reported sleep disturbances as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 1997; 42: 209–212.
164. Persani L, Terzolo M, Asteria C, Orlandi F, Angeli A i wsp. Circadian variations of thyrotropin bioactivity in normal subjects and patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2722–2728.

165. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM i wsp. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J. Clin. Psychopharmacol* 2005; 25: 336–341.
166. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 2001; 79(4): 350-357.
167. Pflug B, Tolle R. Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int Pharmacopsychiatry* 1971; 6: 187-196.
168. Pflug B, Tolle R. Therapy of endogenous depression using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences. *Nervenarzt* 1971; 42: 117-124.
169. Porter RJ, Mulder RT, Joyce PR. Baseline prolactin and L-tryptophan availability predict response to antidepressant treatment in major depression. *Psychopharmacology* 2003; 165: 216–221.
170. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 561-573.
171. Pużyński S. Postępowanie w depresji lekoopornej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23: 23-9.
172. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27: 24–31.
173. Rapaport MH, Manji HK. The effects of lithium on ex vivo cytokine production. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 217-224.
174. Reddy AB, Field MD, Maywood ES, Hastings MH. Differential resynchronisation of circadian clock gene expression within the suprachiasmatic nuclei of mice subjected to experimental jet lag. *J Neurosci* 2002; 22: 7326–7330.
175. Reichlin S. Prolactin and growth hormone secretion in stress. *Adv Exp Med Biol* 1988; 245: 353—376.

176. Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2012; 46(4): 599-611.
177. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology* 2012; 66(3): 193-198.
178. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941.
179. Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U i wsp. How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(5): 231-237.
180. Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ, Berger M. Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressiogenic? *Psychiatry Res* 1993; 49(2): 109-120.
181. Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, Scott EM, Ip TK i wsp. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur. Psychiatry* 2013; 28(7): 412–416.
182. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH i wsp. ACNP Task Force. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(9): 1841-1853.
183. Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 743–753.
184. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW i wsp. 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.
185. Rybakowski J. Depresja lekooporna: rozpoznawanie i postępowanie. *Przewodnik Lekarza* 2012; 15(1): 104-109.
186. Rybakowski JK. Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs: clinical and psychopharmacological perspective. *J Affect Disord.* 2012; 136(1-2): e13-e19.

187. Rybakowski JK. Meaningful aspects of the term 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord.* 2018; 20(4): 391-392.
188. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglar M, Kliwicky S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar Disord.* 2014; 16(2): 151-158.
189. Saadati H, Sheibani V, Esmaeili-Mahani S, Darvishzadeh-Mahani F, Mazhari S. Prior regular exercise reverses the decreased effects of sleep deprivation on brain-derived neurotrophic factor levels in the hippocampus of ovariectomized female rats. *Regul Pept* 2014; 194-195: 11-15.
190. Salomon RM, Delgado PL, Licinio J, Krystal JH, Heninger GR i wsp. Effects of sleep deprivation on serotonin function in depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 840–846.
191. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A i wsp. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107: 20541–20546.
192. Scheer FA, Kalsbeek A, Buijs RM. Cardiovascular control by the suprachiasmatic nucleus: Neural and neuroendocrine mechanisms in human and rat. *Biological Chemistry* 2003; 384: 697–709.
193. Scheer FA1, Ter Horst GJ, van Der Vliet J, Buijs RM. Physiological and anatomic evidence for regulation of the heart by suprachiasmatic nucleus in rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2001; 280: 1391–1399.
194. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med* 2016; 48(1-2): 42-51.
195. Schüssler P, Uhr M, Ising M, Weikel JC, Schmid DA i wsp. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(8): 915-923.
196. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of success aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4770-4775.



197. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB i wsp. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1047–1055.
198. Shibata S. Neural regulation of the hepatic circadian rhythm. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2004; 280: 901-909.
199. Schulte W. Der Schlafentzug und seine Folgen. *Med Klin* 1959; 54: 969–973.
200. Simma N, Bose T, Kahlfuss S, Mankiewicz J, Lowinus T i wsp. NMDA-receptor antagonists block B-cell function but foster IL-10 production in BCR/CD40-activated B cells. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 75.
201. Słopeń R, Słopeń A, Warenik-Szymankiewicz A. Serum prolactin concentration and severity of depression symptoms in climacteric women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(6): 749-751.
202. Smith EM, Cadet P, Stefano GB, Opp MR, Hughes TK Jr. IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. *J Neuroimmunol*. 1999; 100(1-2): 140-148.
203. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypoth* 1991; 35(4): 298–306.
204. Song C, Leonard BE. *Fundamentals of Psychoneuroimmunology*. New York: Wiley, 2000.
205. Soria V, Martínez-Amorós E, Escaramís G, Valero J, Pérez-Egea R i wsp. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1279–1289.
206. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S i wsp. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur. Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83–91.
207. Southmayd SE, Kasurak P, MacDonald B, Waldron J. Therapeutic sleep deprivation in a depressed patient: prolongation of response with concurrent thyroxine. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 84–85.

208. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L i wsp. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7(3): 138-151.
209. Steinberg H, Hegerl U. Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders. *Sleep Med* 2014; 15(9): 1159-1164.
210. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. W: *Handbook of Life Stress, Cognition and Health*. Fisher S, Reason J (red.). Wiley, New York 1988; 629-649.
211. Sterling P. Principles of Allostasis. W: *Allostasis, homeostasis, and the costs of physiological adaptation*. Schulkin J (red). New York, NY: Cambridge University Press (2004); 17-65.
212. Stetler C, Dickerson SS, Miller GE. Uncoupling of social zeitgebers and diurnal cortisol secretion in clinical depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1250–1259.
213. Sydor L. Deprywacja snu w terapii zespołów depresyjnych. *Psychiatr Pol.* 1978; 12(1): 71-77.
214. Sydor L. Wpływ pozbawienia snu na obraz kliniczny i niektóre parametry neurofizjologiczne psychogennych zespołów depresyjnych. *Psychiatr Pol.* 1985; 19(4): 285-290.
215. Sydor L, Strzyzewski W, Kapelski Z, Rajewski A. Pozbawienie snu w leczeniu endogennych zespołów depresyjnych. *Psychiatr Pol.* 1978; 12(3): 365-373.
216. 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.
217. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281(3): 839-845.
218. Taylor DJ, Lichstein KL, Weinstock J, Sanford S, Temple JR. A pilot study of cognitive-behavioral therapy of insomnia in people with mild depression. *Behav Ther* 2007; 38(1): 49-57.

219. Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. *Biol Psychiatry* 1989; 25(7): 966-970.
220. Terman M, Terman JS. Bright light therapy: side effects and benefits across the symptom spectrum. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(11): 799-808.
221. Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(12): 2126-2133.
222. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(13): 23-29.
223. Torner L, Toschi N, Pohlinger A, Landgraf R, Neumann ID. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *J Neurosci* 2001; 21: 3207-3214.
224. Tosini G, Pozdeyev N, Sakamoto K, Iuvone PM. The circadian clock system in the mammalian retina. *Bioessays* 2008; 30(7): 624-633.
225. Tseng YH, Kessler MA, Schuler LA. Regulation of interleukin (IL)-1alpha, IL-1beta, and IL-6 expression by growth hormone and prolactin in bovine thymic stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128(1-2): 117-127.
226. van den Pol AN. Glutamate and aspartate immunoreactivity in hypothalamic presynaptic axons. *J Neurosci* 1991; 11: 2087-2101.
227. Varma TK, Toliver-Kinsky TE, Lin CY, Koutrouvelis AP, Nichols JE i wsp. Cellular mechanisms that cause suppressed gamma interferon secretion in endotoxin-tolerant mice. *Infect Immun* 2001; 69(9): 5249-5263.
228. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW i wsp. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 1999; 51(2): 205-215.
229. Voderholzer U, Hohagen F, Klein T, Jungnickel J, Kirschbaum C i wsp. Impact of sleep deprivation and subsequent recovery sleep on cortisol in unmedicated depressed patients. *Am J Psychiatry* 2004; 161(8): 1404-1410.

230. Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L, Riemann D, Giedke H i wsp. Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253(2): 68-72.
231. Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation, new findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 247-253.
232. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic- pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 496-502.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. Weiner D. *The Madmen in the Light of Reason. Enlightenment Psychiatry. W: History of psychiatry and medical psychology: with an epilogue on psychiatry and the mind-body relation.* Wallace ER, Gach J (red.) Springer Science & Business Media 2008, 287.
237. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* Karger, Basel 2013.
238. 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.
239. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S i wsp. 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.
240. 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.

241. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Schachat C, Darnall LA i wsp. 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.
242. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, Bunney BG, DeModena A i wsp. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66(3): 298-301.
243. Wu W, Sun M, Zhang HP, Chen T, Wu R i wsp. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. *Gut* 2014; 63(12): 1883-1892.
244. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 589-599.
245. Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N i wsp. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health* 2000; 2(7): 79-88.
246. Yan L, Karatsoreos I, Lesauter J, Welsh DK, Kay S i wsp. Exploring spatiotemporal organization of SCN circuits. *Cold Spring Harb. Symp Quant Biol* 2007; 72: 527-541.
247. Yan L, Silver R. Day-length encoding through tonic photic effects in the retinorecipient SCN region. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2108-2115.

## 12. Załączniki

### Załącznik nr 1



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

#### Uchwała nr 777/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wnoszenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

**Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 03 września 2015 r.  
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.**

**Kierownik projektu: Prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

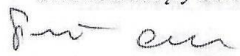
**Miejsce prowadzenia badań:  
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu**

**Główny badacz: lek. Ewa Dopierała**  
**Członkowie zespołu badawczego: dr hab. Jan Jaracz prof. UM  
dr Maria Chłopocka- Woźniak  
dr Ewa Ferensztajn- Rochowiak**

**Temat badań:  
„Potencjalizacja działania leków przeciwdepresyjnych w depresji  
lekoopornej za pomocą deprywacji snu i przesunięcia rytmu sen-  
czowanie”.**

**Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku**

Przewodniczący Komisji

  
prof. dr hab. med. Paweł Chęciński

## **INFORMACJA DLA PACJENTA ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY**

Choruje Pan/Pani na depresję lekooporną tj. depresję, w której pomimo zastosowania kilku kuracji za pomocą leków przeciwdepresyjnych nie uzyskano istotnej poprawy. W ostatnich latach wykazano również, że poprawę w depresji można uzyskać za pomocą całonocnej deprivacji snu, a następnie przesunięcia przez 3 doby godzin zasypiania i budzenia.

Proponujemy Panu/Pani, przy utrzymaniu dotychczasowego leczenia przeciwdepresyjnego, zastosowanie jednorazowej deprivacji snu, a następnie przesunięcia przez 3 doby czasu zasypiania i budzenia.

W celu lepszego monitorowania przebiegu leczenia wykonane zostaną u Pana/Pani badania biochemiczne (oznaczenie poziomu czynników neurobiologicznych związanych z depresją). W tym celu zostanie pobrane 10 ml krwi dzień przed, 1. dnia po oraz w 7. i 14. dniu po deprivacji.

### **ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU**

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w badaniu.

Imię i nazwisko badanego: .....

Data: .....

Podpis: .....

Imię i nazwisko lekarza: .....

Data: .....

Podpis: .....

### **Skala depresji Hamiltona (HDRS-Hamilton Depression Rating Scale)**

Hamilton M. A rating scale for depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56-62.

#### **1. Nastroj depresyjny**

0= Nie stwierdza się

1= Ujawniany przez pacjenta dopiero po zapytaniu

2= Ujawnia depresję spontanicznie

3= Stwierdza się niewerbalne przejawy depresji (wyraz twarzy, głos, płacz)

4= Depresja stanowi jedyny typ nastroju ujawniany drogą werbalną i niewerbalną

#### **2. Poczucie winy**

0= Nie stwierdza się

1= Poczucie sprawienia zawodu innym, wymówki wobec siebie

2= Rozważanie o winie, błędach popełnionych w przeszłości

3= Przekonanie, że obecna choroba jest karą, urojenie winy

4= Omamy słuchowe o treści oskarżającej pacjenta, denuncjującej

#### **3. Zniechęcenie do życia, myśli, tendencje samobójcze**

0= Nie stwierdza się

1= Poczucie, że nie warto żyć

2= Pragnienie (życzenie) śmierci, np. droga naturalną

3= Myśli o samobójstwie, zamiary samobójcze

4= Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

#### **4. Zaburzenia zasypiania**

0= Nie stwierdza się

1= Sporadyczne trudności z zasypianiem (oczekiwanie na sen ponad 0,5 godziny)

2= Częste, znaczne trudności z zasypianiem



### **5. Sen płytki, przerywany**

0= Nie stwierdza się

1= Płytki, niespokojny sen

2= Budzenie się w nocy, opuszczanie łóżka (nie oceniać budzenia się w związku z potrzebami fizjologicznymi)

### **6. Wczesne budzenie się**

0= Nie stwierdza się

1= Budzenie się nad ranem i ponowne zasypianie

2= Budzenie się zbyt wczesne z niemożliwością ponownego uśnięcia

### **7. Aktywność złożona, praca**

0= Nie stwierdza się zaburzeń aktywności

1= Poczucie obniżonej wydolności, niechęć do podejmowania aktywności złożonej

2= Utrata zainteresowań i chęci do działania, wykonywania pracy, hobby

3= Zmniejszenie liczby godzin przeznaczonych na aktywność złożoną (praca, rozrywki, hobby); w szpitalu: gdy pacjent zajmuje się aktywnością złożoną poniżej 3 godzin dziennie

4= Niezdolność do pracy, przerwa w pracy, w oddziale brak przejawów spontanicznej aktywności.

### **8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenia aktywności ruchowej w czasie badania)**

0= Nie stwierdza się

1= Nieznacznie

2= Wyraźne spowolnienie

3= Na skutek zahamowania - trudności w przeprowadzeniu badania

4= Osłupienie

### **9. Niepokój, podniecenie ruchowe**

0= Nie stwierdza się

1= Zaznaczony niepokój manipulacyjny

2= Wyraźny niepokój manipulacyjny, przebieranie palcami, bawienie się włosami

3= Niepokój ruchowy, niemożność przebywania w jednym miejscu

4= Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

### **10. Lęk - objawy depresyjne**

0= Nie stwierdza się

1= Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie

2= Martwienie się drobiazgami

3= Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach

4= Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

### **11. Lęk - objawy somatyczne (oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)**

0= Nie stwierdza się

1= Łagodnie (nieznacznie) nasilone

2= Umiarkowanie nasilone

3= Znaczne (ciężkie) nasilenie

4= Nasilenie bardzo duże, dominuje

### **12. Przewód pokarmowy, brak apetytu, zaparcia**

0= Nie stwierdza się

1= Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu

2= Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia

### **13. Objawy somatyczne ogólne**

0= Nie stwierdza się

1= Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii

2= Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1

### **14. Utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania**

0= nie stwierdza się

1= Nasilenie łagodne

2= Nasilenie znaczne

x= nie dotyczy

### **15. Hipochondria**

0= Nie stwierdza się

1= Zaabsorbowanie problemem własnego ciała

2= Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą

3= Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia

4= Urojenia hipochondryczne

### **16. Ubytek masy ciała**

#### **A = Ocena danych z wywiadu (przeszłość)**

0= Nie stwierdza się

1= Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy ciała w związku z obecną chorobą

2= Potwierdzona utrata masy ciała

#### **B = Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)**

0= Poniżej 0,5 kg

1= Od 0,5 do 1 kg (na tydzień)

2= Powyżej 1 kg (na tydzień)

### **17. Krytycyzm (wygląd)**

0= Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)

1= Krytycyzm częściowo zachowany - poczucie obecności choroby, ale jest ona następstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.

2= Brak krytycyzmu