

Niefarmakologiczne terapie chronobiologiczne stosowane w leczeniu depresji

Antidepressant effect of non-pharmacological chronotherapy in the treatment of depression

Magdalena Chojnacka, Łukasz Świąćicki

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 3: 148–157

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Chojnacka
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
e-mail: mchojnacka1@gmail.com

Streszczenie

Leki przeciwdepresyjne są podstawową metodą leczenia depresji, jednak ich częste stosowanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami. W ostatnich dekadach zgromadzono liczne dowody wskazujące na istotną rolę zaburzeń rytmów biologicznych w patofizjologii depresji. Z tego względu zainteresowanie budzą terapie chronobiologiczne, których celem jest wywieranie wpływu na układ rytmów okołodobowych. Próby oddziaływania na rytmy biologiczne w terapii depresji można określić jako dążenie do przywrócenia prawidłowego przebiegu rytmu snu i czuwania, przywrócenia i synchronizacji czynników neurohormonalnych, fizjologicznych i poznawczych. Wśród metod chronobiologicznych wyróżnia się terapie farmakologiczne (agomelatyna) i terapie niefarmakologiczne (deprywacja snu, ekspozycja na jaskrawe światło i przesunięcie cyklu sen–czuwanie). Artykuł koncentruje się na niefarmakologicznych terapiach chronobiologicznych. Pomimo że są to metody względnie bezpieczne, tanie i dobrze tolerowane, stosuje się je rzadko. Tymczasem coraz więcej badań potwierdza ich skuteczność, a modyfikacje poszczególnych technik, łączenie ich ze sobą oraz z lekami przeciwdepresyjnymi mogą stanowić alternatywę w leczeniu depresji. W artykule podjęto próbę uporządkowania i usystematyzowania aktualnej wiedzy dotyczącej zasad synchronizacji okołodobowej oraz powiązań między zaburzeniami rytmów biologicznych i depresją. Ponadto opisano poszczególne strategie terapii chronobiologicznych, sposób ich stosowania oraz ewentualne działania niepożądane. Ponadto przedstawiono możliwości łączenia powyższych technik ze sobą i z farmakoterapią. Omówiono także wyniki prac poświęconych ocenie skuteczności i tolerancji poszczególnych metod chronoterapeutycznych.

Słowa kluczowe: depresja, rytmy okołodobowe, metody chronoterapeutyczne.

Abstract

Antidepressants are the main treatment for depression. However, application of pharmacotherapy is often connected with some limitations. In the last decades growing evidence has been accumulated pointing to a role of dysregulated biological rhythms in functional pathology of depression. That is why interest in chronobiological interventions is increasing. Chronotherapy is based on the principles of circadian rhythm organization. Chronotherapeutics in depression can be defined as controlled exposure to environmental stimuli that act on biological rhythms in order to achieve the appropriate day-night cycle, as well as restoration and synchronization of neuroendocrinal, physiological and cognitive factors. Chronotherapy for depression includes pharmacological treatment (agomelatine) and nonpharmacological treatments (sleep deprivation, bright light therapy, and sleep phase advance). In this paper non-pharmacological interventions are described. Although these methods are relatively safe, cheap and well-tolerated chronotherapeutics are not widely used. Nevertheless, more and more reports provide evidence for the effectiveness of these treatments in depression. Furthermore, some modifications of each technique, several integrative chronotherapeutics and combination with medication can be an alternative modality to conventional treatment. This article presents the current knowledge of principles of circadian timing and chronobiological aspects of depression. It also describes methods of chronotherapy, their implementation in everyday practice, and possible adverse effects. Next, integrative chronotherapeutics and combination with medication are presented. This paper reviews studies on effectiveness and tolerability of these interventions.

Key words: depression, circadian rhythms, chronotherapy.

Wstęp

Badania nad chronobiologią i rytмами okołodobowymi rozpoczęto w XIX w., a na dobre rozwinęły się w latach 60. XX w. Zaczęło się wówczas pojawiać coraz więcej dowodów wskazujących na istotną rolę tzw. zegara biologicznego w życiu człowieka.

Chronobiologia to nauka o biologicznych rytmach funkcjonowania organizmów i mechanizmach leżących u ich podstaw. Zależnie od częstotliwości występowania zjawiska biologicznego wyróżnia się trzy rodzaje rytmów biologicznych: ultradiurnalne (o okresie krótszym niż 20 godzin, np. rytm pracy serca, fazy snu), infradiurnalne (o okresie dłuższym niż 28 godzin, np. cykl miesięczny u kobiet, rytmy sezonowe) oraz najliczniejsze i najistotniejsze – rytmy okołodobowe (Kwarecki 1992).

Rytmy okołodobowe (cirkadiane, z łac. *circa* – około, *dies* – doba) to regularne zmiany fizycznej i psychicznej aktywności człowieka w okresie zbliżonym do czasu trwania doby astronomicznej. Wynikają z odziedziczonych po przodkach mechanizmów adaptacji do cyklicznych, dobowych zmian w otoczeniu człowieka. Rytmikę okołodobową wykazuje większość procesów fizjologicznych, wśród nich rytm sen–czuwanie, częstotliwość skurczów serca, zmiany ciśnienia tętniczego, zmiany temperatury ciała, objętości moczu, zmiany stężenia hormonów we krwi, m.in. kortyzolu, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), hormonu wzrostu, hormonu tyreotropowego (TSH), hormonu folikulotropowego (FSH), hormonu luteinizującego (LH), prolaktyny i melatoniny (Kwarecki 1992; Tykarski i wsp. 2006). Ostatnio coraz częściej zwraca się uwagę, że zaburzenia rytmów okołodobowych mogą leżeć u podstaw patologii występujących w organizmie człowieka. Zjawiska tego typu prowadzą do wzrostu częstości zachorowań na choroby somatyczne i psychiczne. Z tego względu jedną z coraz częściej stosowanych obecnie metod terapii jest podejście chronobiologiczne. Część autorów sądzi również, że przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu chronobiologicznego można uznać za marker skuteczności terapii przeciwdepresyjnej. Rozwój chronobiologii doprowadził do wyodrębnienia osobnej dziedziny, jaką jest chronofarmakologia, czyli nauka, która zajmuje się wykorzystaniem wiedzy o rytmach biologicznych przy opracowywaniu schematów stosowania leków. W tym celu uwzględnia się farmakokinetykę i farmakodynamikę działania leku w kontekście rytmów biologicznych, innymi słowy – bierze się pod uwagę zależ-

ność między „losem” leków w organizmie a porą ich podania. Dzięki temu możliwe jest zwiększenie siły działania leku, a także zmniejszenie toksyczności i nasilenia działań niepożądanych.

W artykule przedstawiono zasady synchronizacji okołodobowej oraz związek zaburzeń rytmów okołodobowych z depresją, a także poszczególne strategie terapii chronobiologicznych stosowane w leczeniu depresji.

Zasady synchronizacji okołodobowej

Stabilność rytmów biologicznych jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Z tego względu w organizmach wszystkich istot żywych istnieje mechanizm „wewnętrznego zegara biologicznego”, który generuje rytmy okołodobowe. Odpowiednia koordynacja podstawowych rytmów biologicznych jest określana jako synchronizacja wewnętrzna. Co ciekawe, wewnętrzny pełny rytm cyklu jest nieco dłuższy niż 24 godziny i dopiero sygnały zewnętrzne docierające do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz zmiany aktywności sen–czuwanie modulują okres rytmu okołodobowego do dokładnie 24 godzin. Koordynacja rytmów wewnętrznych z cyklem astronomicznym określana jest jako synchronizacja zewnętrzna (Kwarecki 1992; Wirz-Justice i wsp. 2009).

U ssaków głównym generatorem rytmów okołodobowych jest położone w przedniej części podwzgórza parzyste jądro skrzyżowania (lub nadskrzyżowaniowe, *nucleus suprachiasmaticus* – SCN). Oscylator ten generuje rytmy okołodobowe w organizmie człowieka. Jego działanie jest zsynchronizowane z cyklem astronomicznym dzięki środowiskowym informacjom o czasie, które z tego względu nazywa się dawcami czasu (niem. *Zeitgebers*).

Najsilniejszym naturalnym synchronizatorem rytmów okołodobowych u człowieka jest światło. Inni dawcy czasu to: aktywność ruchowa, interakcje socjalne, dźwięki, temperatura itp. Jeśli przez dłuższy okres brakuje sygnałów ze strony środowiska, zegar biologiczny stopniowo ulega rozregulowaniu, co prowadzi do zjawiska dryfowania rytmów biologicznych generowanych przez zegar (Kwarecki 1992; Wirz-Justice i wsp. 2009).

W warunkach laboratoryjnych przeprowadzono badania, podczas których ochotnicy byli zamykani w specjalnych pomieszczeniach, gdzie nie można było ocenić upływającego czasu (stałe warunki oświetlenia, brak zegarka, radia, telewizora, swobodny dostęp do zapasów żywności itp.). Wykazano, że przy braku synchro-

nizatorów środowiskowych podstawowe rytmy okołodobowe (rytm temperatury ciała, sen–czuwanie, stężenie we krwi kortyzolu i melatoniny) zaczynały przebiegać w taki sposób, że ich pełny cykl był dłuższy niż 24 godziny (Kwarecki 1992; Zawilska i Nowak 2002; Aschoff 1965). Takie rytmy dryfujące, określane też jako swobodnie biegnące (*free-running rhythms*), obserwuje się nie tylko w warunkach doświadczalnych. U osób przebywających w jednostajnych warunkach oświetlenia (ludzie żyjący poza kołem podbiegunowym w lecie lub w zimie, grotolazi, załogi okrętów podwodnych), u osób niewidomych, które nie mają gałek ocznych, czy u osób z uszkodzeniem jąder skrzyżowania w podwzgórzu dochodzi również do rozregulowania rytmów okołodobowych (Kwarecki 1992; Zawilska i Nowak 2002; Sack i wsp. 1992; Kennaway i Van Drop 1991).

Światło oddziałuje na SCN przez światłoczułe komórki zwojowe zlokalizowane w siatkówce oka. Jest to odrębna populacja komórek fotoreceptorowych, innych niż pręciki i czopki. Komórki te zawierają barwnik wzrokowy – melanopsynę. Melanopsyna jest wrażliwa na światło niebieskie o długości 479 nm, które najsilniej synchronizuje pracę centralnego zegara biologicznego. Aksony tych komórek zwojowych tworzą drogę siatkówkowo-podwzgórzową (*retino-hypothalamic tract* – RHT) łączącą siatkówkę z SCN. Oprócz szlaku RHT, który odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu informacji świetlnych, w synchronizacji pracy SCN uczestniczą również inne szlaki neuronalne przekazujące informacje o środowisku wewnętrznym organizmu czy o stanie pobudzenia OUN.

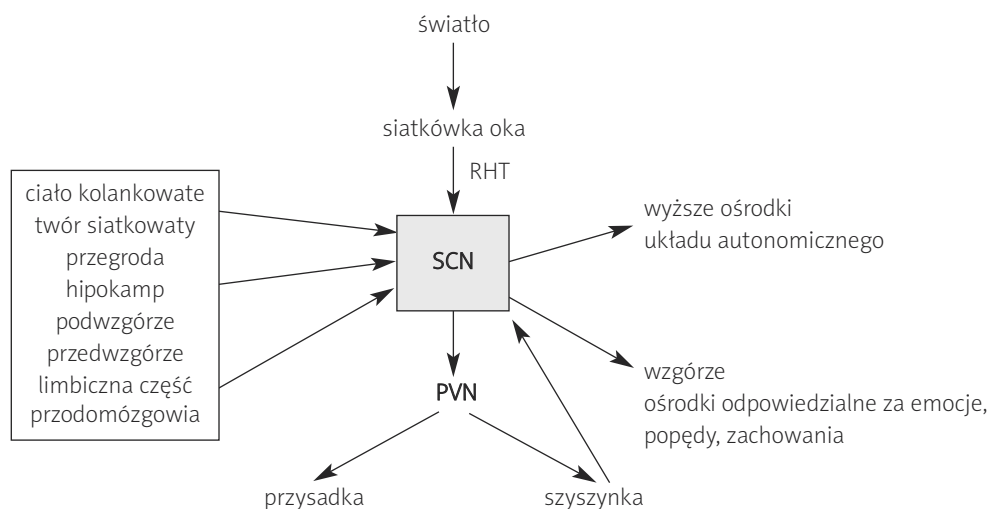
Z oscylatora endogenego odchodzi szereg szlaków do struktur efektorowych, gdzie informacja zostaje przetworzona w sygnał charakterystyczny dla struktury docelowej w postaci mierzalnych rytmów fizjologicznych, np. okołodobowych oscylacji ekspresji genów, syntezy, sekrecji i zmian stężenia hormonów we krwi, częstości akcji serca i wielu innych. W ten sposób zapewniona jest regulacja rytmów. Spośród tych szlaków jednym z ważniejszych jest wielosynaptyczna droga do jąder przykomorowych podwzgórza, skąd odchodzą połączenia do komórek kontrolujących gruczoły wydzielania wewnętrznego oraz do szyszynki. W szyszynce syntetyzowana jest melatonina, która po zapadnięciu ciemności zostaje uwolniona do krwiobiegu. Hormon ten dociera do wszystkich narządów, pobudza receptory błonowe i wpływa na ich stan czynnościowy. Dociera także z powrotem do SCN, hamując jego aktywność.

Parzyste jądro skrzyżowania synchronizuje również rytmy oscylatorów drugorzędowych (*peripheral clocks*) w różnych organach, a także innych komórek zdolnych do generowania oscylacji mniej stabilnych i trwałych (Wirz-Justice i wsp. 2009; Zawilska i Nowak 2002).

Na ryc. 1. przedstawiono schemat synchronizacji okołodobowej.

Zaburzenia rytmów biologicznych i okołodobowy wymiar objawów depresji

Zaburzenia rytmów okołodobowych prowadzą do zaburzeń regulacji wielu istotnych funkcji organizmu, takich jak: sen–czuwanie, tem-



SCN – jądro skrzyżowania, RHT – droga siatkówkowo-podwzgórzowa, PVN – jądro przykomorowe podwzgórza

Ryc. 1. Schemat synchronizacji okołodobowej

peratura ciała, ciśnienie tętnicze, produkcja i wydzielanie hormonów, trawienie, aktywność immunologiczna i wiele innych. Desynchronizacja może być wynikiem stylu życia: pracy zmianowej czy szybkiej zmiany strefy czasowej podczas podróży samolotem (*jet-lag*).

Z punktu widzenia fizjologii powstaje wówczas tzw. stan długu czasowego. Dług czasowy oznacza brak synchronizacji zegara biologicznego organizmu z zegarem astronomicznym. W okresie spłacania długu czasowego mogą występować różnie nasilone dolegliwości, najczęściej są to zaburzenia snu i ich skutki, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego – dyskomfort i bóle w nadbrzuszu, zaparcia lub częstsze wypróżnienia, rozdrażnienie, pogorszenie koordynacji wzrokowo-ruchowej. Gdy dochodzi do ostrej desynchronizacji zewnętrznej, np. w chwili rozpoczęcia pracy nocnej lub po przylocie do nowej strefy czasowej, objawy te szybko przemijają. Przy wieloletniej pracy w systemie zmianowym objawy mają charakter przewlekły (Kwarecki 1992).

Zaburzenia rytmów biologicznych mogą też występować w różnych stanach chorobowych, odgrywając rolę w patogenezie zaburzenia (depresja, dychawica oskrzelowa) lub wpływając na rytmikę dobową występowania objawów (choroba wrzodowa, dna moczanowa, choroby układu krążenia, alergie, zapalenia stawów) (Kwarecki 1992).

W ciągu lat stopniowo rosnąca liczba dowodów wskazuje, że zachodzi wyraźny związek pomiędzy desynchronizacją rytmów okołodobowych i depresją oraz że zaburzenia rytmów odgrywają kluczową rolę w patofizjologii tej choroby. Za przejawy związku między desynchronizacją rytmów a depresją można uznać: dobową zmienność objawów, zaburzenia cyklu sen–czuwanie, zmiany rytmu aktywności ruchowej, występowanie myśli i prób samobójczych głównie w godzinach porannych, zaburzenia regulacji funkcji fizjologicznych (np. temperatury ciała, ciśnienia krwi, osoczowych stężeń kortyzolu, tyreotropiny, ACTH, melatoniny), zmiany rytmów stężeń neuroprzekaźników (serotoniny, noradrenaliny, dopaminy). Metody lecznicze, które wpływają na stabilizację rytmów okołodobowych, wydają się zatem jednym z istotnych elementów leczenia depresji.

Strategie terapii chronobiologicznej w depresji

Próby oddziaływania na rytmy biologiczne w terapii depresji można określić jako dążenie

do przywrócenia prawidłowego przebiegu rytmu snu i czuwania, przywrócenia i synchronizacji czynników neurohormonalnych, fizjologicznych i poznawczych. Opracowano kilka strategii terapeutycznych, których celem jest wywieranie wpływu na układ rytmów okołodobowych, m.in. ekspozycja na jaskrawe światło czy przywrócenie właściwego czasu snu i czuwania. Przeprowadzone badania w znaczącej mierze potwierdzają skuteczność takich metod w leczeniu depresji, co więcej, powstają kolejne obiecujące próby łączenia poszczególnych oddziaływań chronobiologicznych oraz stosowanie ich jako kuracji potencjalizujących działanie leków przeciwdepresyjnych.

Od pewnego czasu poszukuje się również metod farmakologicznych, których celem jest bezpośrednie działanie na układ melatoninergeiczny. W ostatnich latach popularna w leczeniu depresji i regulacji rytmu sen–czuwanie stała się agomelatyna. Jest ona selektywnym agonistą receptorów melatoninowych MT1 i MT2 oraz antagonistą receptorów serotoninowych 5-HT2B i 5-HT2C, dzięki czemu wywiera wpływ chronobiotyczny, a ponadto wykazuje istotne działanie przeciwdepresyjne (Dubovsky i Warren 2009; de Bodinat i wsp. 2010) i anksjolityczne (de Berardis i wsp. 2011). Przeprowadzono szereg badań z randomizacją oraz kontrolą placebo, porównujących agomelatynę z lekami przeciwdepresyjnymi (fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną). Wykazano, że agomelatyna jest podobnie skuteczna jak leki przeciwdepresyjne oraz istotnie skuteczniejsza od placebo. Stwierdzono także, że odsetek nawrotów przy stosowaniu agomelatyny był istotnie mniejszy w porównaniu z placebo. Szeroki przegląd tych badań opublikowali Hickie i Rogers w 2011 r.

Druga grupa terapii modyfikującej rytmy biologiczne to wspomniane wcześniej metody niefarmakologiczne, stosowane w leczeniu od ponad 30 lat. Benedetti i wsp. (2007) określają je jako kontrolowaną ekspozycję na bodźce środowiskowe, które modulują rytmy biologiczne w celu uzyskania efektu leczniczego. Do grupy tej należą: fototerapia, deprywacja snu i przesunięcie cyklu sen–czuwanie.

Fototerapia

Fototerapia, czyli leczenie światłem widzialnym, została wprowadzona w związku z opisem objawów choroby afektywnej sezonowej (ChAS) w latach 80. XX w. przez Rosenthala i wsp. (1984). W leczeniu stosuje się głównie światło

białe o szerokim widmie, z usuniętym ze względów bezpieczeństwa zakresem UV. Światło kolorowe o węższym zakresie widma stosowane jest raczej do celów naukowych. Źródłem światła są specjalnie skonstruowane lampy fluorescencyjne o mocy 200–300 W. Na podstawie wielu kontrolowanych badań klinicznych ustalono, że światło o natężeniu 10 000 luksów stosowane przez 30 minut dziennie jest wystarczające do leczenia pacjentów z depresją sezonową. Czasami stosuje się mniejsze natężenie światła, równocześnie wydłużając czas ekspozycji. Uważa się, że światło o natężeniu przekraczającym 10 000 luksów może mieć szkodliwy wpływ na narząd wzroku. Leczenie powinno trwać przynajmniej 2 tygodnie. Reakcja na leczenie w wypadku ChAS pojawia się często już po 2–4 dniach, a efekt utrzymuje się różnie długo, najczęściej kilka tygodni po zakończeniu leczenia (Wirz-Justice i wsp. 2009; Świącicki 2006).

Niektóre źródła podają, że jeśli po 3–4 dniach nie ma żadnego efektu, należy wydłużyć czas ekspozycji. W badaniach wykazano działanie przeciwdepresyjne fototerapii o każdej porze dnia w porównaniu z placebo, ale poranne naświetlania były skuteczniejsze niż wieczorne. W praktyce fototerapię częściej stosuje się rano. Opublikowano także doniesienia dotyczące wykorzystywania fototerapii (2–3 sesje w tygodniu) w zapobieganiu epizodom depresji zimowej.

Uważa się, że leczenie światłem jest bezpieczne i dobrze tolerowane, ewentualne działania niepożądane są rzadkie, łagodne i często ustępują samoistnie po kilku dniach. Najczęściej pojawiają się: niepokój, drażliwość, zaburzenia snu, bóle głowy i gałek ocznych, pieczenie oczu. W pojedynczych doniesieniach opisywano zmianę fazy na hipomaniakalną, myśli i próby samobójcze oraz poronny zespół serotoninowy po dołączeniu fototerapii do kuracji selektywnym inhibitorem wychwytu serotoniny (*selective serotonin re-uptake inhibitors* – SSRI). Nie powinno się stosować leczenia światłem w przypadku podejrzenia degeneracji plamki żółtej i retinopatii barwnikowej. Należy zachować ostrożność u chorych na porfirię, toczeń rumieniowaty, popromienne zapalenie skóry i u osób przyjmujących leki uczulające na działanie światła (pochodne fenotiazyny, tetracykliny, sulfonamidy, amiodaron), a w przypadku wątpliwości należy zasięgnąć porady dermatologa lub okulisty (Świącicki 2006).

Fototerapia jest leczeniem z wyboru w ChAS. Jej skuteczność potwierdzono w licznych bada-

niach z randomizacją z użyciem podwójnie ślepej próby i grupą placebo (ponad 60 badań na całym świecie). Temat ten został szeroko omówiony w monografii Świącickiego z 2006 r.

Skuteczność fototerapii w leczeniu ChAS oceniana na 50–70%, niewielki koszt kuracji i względne bezpieczeństwo spowodowały podjęcie prób zastosowania tej metody w depresji bez cech sezonowości. Pionierem leczenia światłem w zaburzeniach depresyjnych niesezonowych był Daniel Kripke (1998). Od tego czasu przeprowadzono wiele badań, opracowano także kilka metaanaliz. Uzyskiwane wyniki na ogół potwierdzają skuteczność fototerapii w depresjach bez cech sezonowości, dostępne są jednak także doniesienia o braku działania lub o działaniu utrzymującym się jedynie przez krótki okres. Zgromadzone dane świadczą o próbach szerokiego stosowania fototerapii w różnych rodzajach depresji i w różnych grupach wiekowych jako metody alternatywnej do leków lub wspomagającej działanie farmakoterapii. W Polsce opublikowano dwa obszerne przeglądy tych badań autorstwa Świącickiego w 2001 r. oraz Chojnackiej i Świącickiego w 2011 r.

Urządzenia alternatywne dla klasycznej fototerapii

Stosowane obecnie metody światłoterapii to efekt badań naukowych prowadzonych już od ponad 20 lat. Technologie proponowane przez producentów są ciągle udoskonalane. Powstają nowe urządzenia, uwzględniające różne potrzeby pacjenta. W rezultacie wybór jest bardzo szeroki. W przypadku klasycznych lamp do fototerapii źródło światła stanowią specjalnie skonstruowane świetlówki. Lampy mogą mieć różny kształt, rozmiar i moc. Mogą też umożliwiać regulację natężenia oświetlenia, wówczas po sesji fototerapii są używane jako zwykłe lampy pokojowe. Stosowanie stacjonarnych lamp oznacza, że podczas trwania leczenia pacjent także musi przebywać w jednym miejscu.

Powstały również urządzenia, które z założenia mają działać jak klasyczna światłoterapia, a ponadto mają ułatwiać korzystanie z terapii, oszczędzać czas i zwiększać stosowanie się do zaleceń. Jednym z takich produktów jest urządzenie do symulacji świtu i zmierzchu, tzw. symulator świtu. Składa się on z lampy połączonej z mechanizmem zegarowym zaprogramowanym tak, aby w wyznaczonym czasie lampa zapalała się, zwiększając z wolna intensywność oświetlenia. Urządzenie symuluje naturalny wschód słońca w końcowej fazie snu

pacjenta. Podobnie przed zaśnięciem, światło zaczyna się ściemniać, jakby słońce zachodziło za horyzontem. W badaniach opisywano efekt przeciwdepresyjny, poprawę w zakresie energii i uwagi, ułatwienie budzenia się, zmniejszenie hipersomnii, normalizację wzorca snu oraz zmniejszenie porannej produkcji melatoniny. Prace dotyczące skuteczności tej metody prowadził głównie Avery, a przeglądu tych badań dokonali Golden i wsp. (2005). Terman i Terman (2006) w 3-tygodniowym badaniu porównującym symulator świtu z fototerapią światłem białym i placebo w ChAS stwierdzili, że zarówno klasyczna światłoterapia, jak i symulacja świtu były skuteczniejsze od placebo.

Kolejnym urządzeniem alternatywnym do klasycznej fototerapii jest przenośny naświetlacz (stosowano także określenie „przyłbica świetlna”, urządzenie nigdy nie było popularne w Polsce, dlatego brak powszechnie przyjętej nazwy), noszony przez pacjenta na głowie. Został on zaprojektowany dla osób bardzo aktywnych, które nie chcą siedzieć w jednym miejscu. Z przenośnego naświetlacza można korzystać, wykonując prace domowe lub w podróży. Według Partonena (2001) efekt jest porównywalny ze standardową fototerapią. Przeprowadzono bardzo niewiele badań oceniających skuteczność tych urządzeń, brakuje również danych dotyczących bezpieczeństwa, a należy pamiętać, że odległość między okiem a źródłem światła jest w tym przypadku bardzo niewielka.

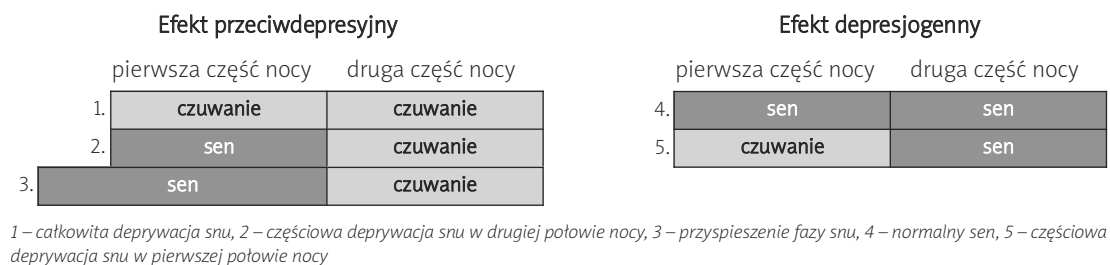
Najnowszym przenośnym aparatem do fototerapii jest opracowane w Finlandii urządzenie świecące przez kanał słuchowy. Jest to przenośny zestaw o wyglądzie słuchawek, wyposażony w diody LED emitujące światło przez kanał słuchowy do światłoczułych obszarów mózgu. Urządzenie zostało zaprojektowane w następstwie odkrycia 18 światłowrażliwych obszarów w mózgu (w tym w miejscach produkcji i magazynowania serotoniny, melatoniny i dopaminy). Ponieważ regiony te znajdują się poza systemem wzrokowym, założono, że siatkówka oka nie jest

jedyną drogą oddziaływania światła. Przypuszcza się, że światło aktywuje te regiony, przenikając przez kości czaszki, które w miejscu przejścia kanału usznego są najcieńsze. Badania prowadzone na Uniwersytecie w Oulu w Finlandii (Timonen i wsp. 2012) potwierdziły wstępnie skuteczność tego urządzenia. U 9 na 10 pacjentów z ChAS obserwowano poprawę stanu psychicznego po 4 tygodniach kuracji.

Deprywacja snu

Pierwsze opisy poprawy samopoczucia po nieprzespanej nocy pochodzą z lat 70. XX w. Początkowe badania nad deprywacją snu miały na celu pogłębienie wiedzy na temat patofizjologii depresji. Zaobserwowano, że u pacjentów z objawami depresji nieprzespana noc prowadzi do poprawy stanu klinicznego, podczas gdy u osób zdrowych nie wywołuje istotnych zmian w nastroju. W następnych latach prowadzono kolejne badania potwierdzające efekt przeciwdepresyjny deprywacji snu (Benedetti i wsp. 2007; Leibenluft i Wehr 1992; Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999). Udokumentowano również wpływ różnych modyfikacji cyklu sen–czuwanie na nastrój, chodzi tu o całkowitą deprywację snu, częściową deprywację snu, przyspieszenie fazy snu. Stwierdzono, że działanie przeciwdepresyjne wiąże się z deprywacją snu w drugiej połowie nocy (Wirz-Justice i wsp. 2009). Na ryc. 2. przedstawiono schemat zmian czasu snu i ich wpływ na nastrój u pacjentów z depresją.

Deprywacja snu polega na pozbawieniu snu przez 36 godzin. Leczenie zaczyna się zwykle o 7.00 rano pierwszego dnia, a kończy o 19.00 dnia następnego. Niedozwolone są drzemki w ciągu bezsennej nocy i w dniu następnym, ponieważ nawet krótka drzemka może indukować nawrót objawów depresji. Jak wynika z badań i obserwacji klinicznych, pacjent powinien położyć się spać ok. 19.30, tym sposobem dochodzi dodatkowo do przesunięcia fazy snu, co wzmacnia efekt przeciwdepresyjny. Popra-



Ryc. 2. Schemat modyfikacji rytmu sen–czuwanie i wpływ na nastrój u pacjentów z depresją

wa samopoczucia zaczyna się zwykle w drugiej połowie bezsennej nocy albo w dniu następnym. Deprywację snu można stosować u prawie wszystkich chorych na depresję. Efekt przeciwdepresyjny opisywano w przypadku depresji endogennej, reaktywnej, w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) i dwubiegunowej (ChAD), w ciąży, depresji poporodowej, u osób starszych i w przebiegu zaburzeń schizoafektywnych (Benedetti i Colombo 2011). Lepsze wyniki stwierdzono jednak w depresji endogennej w porównaniu z reaktywną (Vogel i wsp. 1975) oraz w depresji w przebiegu ChAD w porównaniu z ChAJ (Barbini i wsp. 1998).

Na podstawie dostępnej literatury wyszczególniono czynniki predysponujące do reakcji na leczenie deprywacją snu, są to: depresja endogenna, w przebiegu ChAD, obecność wahań nastroju w ciągu dnia, dobra reakcja na leczenie w przeszłości. Badania pokazują, że zmiany neurochemiczne w mózgu osób chorych zachodzące podczas deprywacji snu są podobne do zmian obserwowanych podczas przyjmowania leków przeciwdepresyjnych (zmiany te dotyczą brzuszo-przedniego zakrętu obręczy i kory przedczołowej grzbietowo-bocznej) (Wu i wsp. 2001; Benedetti i wsp. 2007). Ponadto stwierdzono, że u pacjentów opornych na leki przeciwdepresyjne reakcja na deprywację snu jest również gorsza oraz że krótkotrwała poprawa stanu klinicznego po nieprzespanej nocy pozwala prognozować długotrwałą reakcję na lek.

Reakcja na pojedynczą sesję deprywacji snu opisywana jest u 60% osób z depresją (Wirz-Justice i Van den Hoofdakker 1999), niestety poprawa utrzymuje się zwykle krótko (ok. doby). Efekt zanika po kolejnych epizodach snu. Jest to podstawowy problem ograniczający stosowanie tej metody leczenia. Celem badań prowadzonych w ostatnich latach jest podtrzymanie efektu przeciwdepresyjnego uzyskanego po nieprzespanej nocy.

Jedną z prób stanowi powtarzalna deprywacja snu. Najlepsze rezultaty opisywane są po zastosowaniu trzykrotnej deprywacji snu w ciągu tygodnia, co prowadzi spontanicznie do przyspieszenia cyklu sen–czuwanie, a przez to do wydłużenia działania przeciwdepresyjnego (Benedetti i Colombo 2011). Należy jednak pamiętać, że powtarzanie deprywacji snu może prowadzić do narastania długu snu, co z kolei może mieć wpływ na sprawność psychofizyczną pacjenta.

Drugą metodą jest łączenie deprywacji snu z innymi technikami chronobiologicznymi

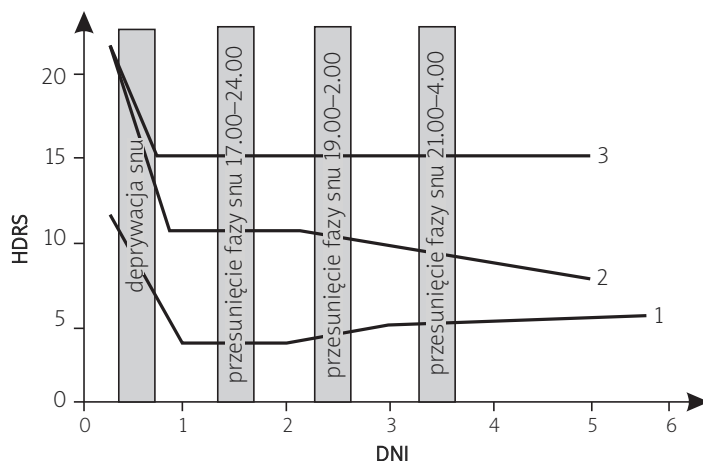
i z farmakoterapią. Dołączenie deprywacji snu do leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza w początkowym okresie kuracji lekiem, powoduje działanie synergistyczne: deprywacja snu przyspiesza działanie leku, z kolei lek podtrzymuje przemijające działanie deprywacji snu.

Przeciwwskazaniami do zastosowania deprywacji snu są: objawy psychotyczne, myśli samobójcze, napady padaczkowe w wywiadzie oraz przyjmowanie leków nasennych. Działania niepożądane związane są z następstwami nieprzespanej nocy: upośledzeniem sprawności psychofizycznej i sennością. Ryzyko zmiany fazy na maniacką lub hipomaniacką u pacjentów z ChAD w wyniku deprywacji snu szacuje się na 5–6% (Benedetti i Colombo 2011).

Przesunięcie cyklu sen–czuwanie

W 1979 r. Wehr i wsp. opisali przypadek kobiety z depresją w przebiegu ChAD, u której przesunięto fazę snu o 6 godzin wcześniej niż zazwyczaj. U pacjentki obserwowano przemijającą poprawę nastroju. Gdy z czasem sen ponownie się opóźnił, wróciły objawy depresji. W opisanym przypadku poprawa następowała wolniej (przez 3 dni) niż po deprywacji snu, ale utrzymywała się dłużej (ok. 3 tygodni). Eksperyment pokazał, że przesunięcie fazy snu, a właściwie przyspieszenie fazy rytmu okołodobowego o kilka godzin, powodowało czuwanie w drugiej połowie nocy, co prawdopodobnie odpowiada za efekt przeciwdepresyjny.

Obecnie częściej stosuje się krótszą i prostszą do przeprowadzenia wersję w połączeniu z deprywacją snu. Łatwiej jest przekonać pacjenta po nieprzespanej nocy, zmęczonego, ale z lepszym samopoczuciem, do położenia się spać o 17.00–18.00. Voderholzer i wsp. (2003) stosowali przesunięcie fazy rytmu sen–czuwanie u pacjentów z depresją nawracającą, którzy zareagowali na deprywację snu przez 3 dni. Pierwszego dnia po nieprzespanej nocy pacjenci spali od 17.00 do 24.00, drugiego dnia – od 19.00 do 2.00, i trzeciego dnia – od 21.00 do 4.00. Efekt przeciwdepresyjny utrzymywał się przez okres badania oraz kilka dni po jego zakończeniu. Podobne wyniki uzyskali Benedetti i wsp. (2001), z tą różnicą, że pacjenci mieli rozpoznane depresji w przebiegu ChAD, a część z nich otrzymywała lit jako lek normotymiczny. Obserwowano również utrzymującą się poprawę po zakończeniu badania, ponadto reakcja na leczenie była większa w przypadku pacjentów przyjmujących lit. Na ryc. 3. przedstawiono schemat zastosowania deprywacji snu



1 – pacjenci z depresją nawracającą, 2 – pacjenci z depresją w przebiegu ChAD bez leków normotymicznych, 3 – pacjenci z depresją w przebiegu ChAD leczeni litem

Ryc. 3. Efekt działania deprivacji snu w połączeniu z przesunięciem rytmu sen–czuwanie na stan psychiczny pacjentów z depresją

w połączeniu z przesunięciem rytmu sen–czuwanie i ich wpływu na stan psychiczny [na podstawie badania Benedetti i wsp. (2001) oraz Voderholzer i wsp. (2003)].

Zintegrowane terapie chronobiologiczne

W celu indukowania i podtrzymania efektu przeciwdepresyjnego oraz zwiększenia siły działania poszczególnych metod chronobiologicznych stosuje się łączenie różnych technik. Ponadto zintegrowane terapie chronobiologiczne mogą być również dodane do leczenia farmakologicznego, co miałyby przyspieszać lub potencjalizować działanie leku albo podtrzymać efekt przeciwdepresyjny.

Techniki modulujące rytmy biologiczne mogą być łączone w trzech różnych zestawieniach. Pierwsza grupa to deprivacja snu i przyspieszenie fazy rytmu sen–czuwanie, omówiono powyżej.

Kolejny zestaw to połączenie deprivacji snu z fototerapią. W badaniu Neumeistera i wsp. (1996) u pacjentów z depresją nawracającą leczonych lekiem przeciwdepresyjnym zastosowano najpierw częściową deprivację snu. Następnie u osób, które zareagowały na leczenie, przez tydzień stosowano fototerapię lub placebo. W grupie leczonej fototerapią efekt utrzymywał się przez cały czas trwania badania, tymczasem w grupie placebo objawy depresji nawracały. W innym badaniu (Benedetti i wsp. 2005) zastosowano łączone leczenie deprivacją snu i jaskrawym białym światłem u pacjentów z depresją w przebiegu ChAD przyjmujących lek przeciwdepresyjny i sole litu. Stwierdzono

istotną poprawę, także u chorych opornych na leki. Co więcej, poprawa utrzymywała się u 57% pacjentów podczas 9-miesięcznej obserwacji.

Ostatnia grupa, łącząca wszystkie trzy techniki chronobiologiczne, wzbudza szczególnie duże zainteresowanie. Przeprowadzono dotychczas niewiele badań, ale ich wyniki są obiecujące (Wu i wsp. 2009; Martiny i wsp. 2009; Moscovici i Kotler 2009). W jednym z badań (niestety bez grupy kontrolnej) stosowano interwencje chronoterapeutyczne w ciągu 4 dni hospitalizacji u 12 pacjentów z nieleczoną depresją. Wszyscy chorzy pozytywnie zareagowali na leczenie i czuli się dobrze przez 4 tygodnie obserwacji. W pozostałych dwóch badaniach techniki chronobiologiczne stosowano razem z lekiem przeciwdepresyjnym. W porównaniu z grupą kontrolną obserwowano szybszą reakcję na leczenie, większą redukcję objawów, a poprawa utrzymywała się przez wiele tygodni.

Podsumowanie

Leczenie depresji opiera się głównie na stosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Nie wszyscy pacjenci jednak dobrze reagują na farmakoterapię, u ok. 30% chorych stwierdza się lekooporność. Metody chronoterapeutyczne stanowią jeden z alternatywnych sposobów leczenia depresji. Niestety często określane są jako interwencje o słabym i krótkotrwałym działaniu i z tego powodu stosuje się je zbyt rzadko. Tymczasem coraz liczniejsze badania kliniczne, prowadzone od ponad 30 lat, potwierdzają ich skuteczność. Co więcej, są to metody bezpiecz-

ne i tanie, wywołują niewiele działań niepożądanych, mają nieliczne przeciwwskazania i rzadkie interakcje. Mogą być stosowane w każdej grupie wiekowej, albo jako monoterapia (gdy pacjent odmawia farmakoterapii lub istnieją przeciwwskazania do jej stosowania), albo w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym. W przypadku łączenia z farmakoterapią interwencje chronobiologiczne mogą być dodane na początku kuracji lekiem jako terapia przyspieszająca poprawę lub po kilku tygodniach stosowania leku w celu zmniejszenia objawów rezydualnych. W badaniach stwierdzano poprawę zarówno wśród pacjentów leczonych pojedynczą techniką chronobiologiczną, jak i u tych, u których stosowano łączone interwencje modulujące rytmy okołodobowe. Ponadto opisywano pozytywne rezultaty w przypadku depresji odpornej na leki. Obecnie wyniki badań zachęcają do szerokiego stosowania metod chronoterapeutycznych oraz do dalszych badań w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo

- Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965; 148: 1427-1432.
- Barbini B, Colombo C, Benedetti F, et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998; 79: 43-50.
- Benedetti F, Barbini B, Campori E, et al. 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: 323-329.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 509-522.
- Benedetti F, Barbini B, Fulgosi MC, et al. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1535-1540.
- Benedetti F, Bernasconi A, Blasi V, et al. Neural and genetic correlates of antidepressant response to sleep deprivation: a functional magnetic resonance imaging study of moral valence decision in bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 179-187.
- Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 141-151.
- Chojnacka M, Świącicki Ł. Ocena skuteczności fototerapii w leczeniu niesezonowych zaburzeń afektywnych. *Post Psychiatr Neurol* 2011; 20: 45-51.
- de Berardis D, Di Iorio G, Acciavatti T, et al. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10: 119-132.
- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 628-642.
- Dubovsky SL, Warren C. Agomelatine, a melatonin agonist with antidepressant properties. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1533-1540.
- Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656-662.
- Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011; 378: 621-631.
- Kennaway DJ, Van Dorp CF. Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol* 1991; 260: R1137-1144.
- Kripke DF. Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998; 49: 109-117.
- Kwarecki K. Rytmy biologiczne człowieka. W: Patofizjologia. Podręcznik dla studentów medycyny. Maśliński S, Ryżewski J (red.). Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1992; 683-706.
- Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149: 159-168.
- Martiny K, Refsgaard E, Lund V, et al. Results from a study in unipolar patients using sleep deprivation in combination with bright light therapy and sleep timing control. 21st Annual Meeting, Berlin, Germany, June 24-27th 2009. Program and Abstracts 2009; 21: 42.
- Moscovici L, Kotler M. A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study. *J Affect Disord* 2009; 116: 201-207.
- Neumeister A, Goessler R, Lucht M, et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 16-21.
- Partonen T. Light therapy. In: Seasonal affective disorder: practice and research. Partonen T, Magnusson A (eds.). Oxford University Press, Oxford 2001; 65-78.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72-80.
- Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, et al. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 127-134.
- Świącicki Ł. Choroba afektywna sezonowa (depresja zimowa). Monografia z uwzględnieniem wyników badań własnych. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 2006.
- Świącicki Ł. Zastosowanie fototerapii w leczeniu niesezonowych zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2001; 2: 211-218.
- Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2126-2133.
- Timonen M, Nissilä J, Liettu A, et al. Can transcranial brain-targeted bright light treatment via ear canals be effective in relieving symptoms in seasonal affective disorder? A pilot study. *Med Hypotheses* 2012; 78: 511-515.
- Tykarski A, Kostka-Jeziorny K, Kawecka-Jaszcz K. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 235-249.
- Voderholzer U, Valerius G, Schaerer L, et al. 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: 68-72.
- Vogel GW, Thurmond A, Gibbons P, et al. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 765-777.

31. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, et al. Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206: 710-713.
32. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy. Karger, Basel 2009.
33. 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.
34. Wu JC, Buchsbaum M, Bunney WE Jr. Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the anterior cingulate of depressed responders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 5: S74-S78.
35. Wu JC, Kelsoe JR, Schachat C, et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 298-301.
36. Zawilska JB, Nowak JZ. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 2: 127-136.