

Zaburzenia snu – przyczyna czy skutek depresji?

Sleep disturbances – cause or result of depression

Janusz Heitzman^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii Sądowej IPiN
Kierownik: doc. dr hab. n. med. J. Heitzman

² Katedra Psychiatrii CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bomba

Summary

Sleep disturbances are a very sensitive indicator, which allows identifying various psychic illnesses, especially depression. Irrelevant of the very nature of sleep disturbances, their presence can tell us about the onset of depression or its ending. The mechanism of sleep disturbances seems to be tightly bound with the physiology of depression.

Besides physiological, neuroendocrine and behavioural parameters, which are altered in depression, sleep disturbances play a more exposed role in the recent years.

This has been brought about by a better identification of daily rhythm disorders in major depressive disorder (MDD), bipolar disorder (BD) or seasonal affective disorder (SAD) and the discovery of a correlation between lowered mood and changes in the rhythm and level of melatonin secretion.

Also, the discovery of the substance which is supposedly correcting the disordered circadian rhythm (agomelatine), means a step forward in the search for an effective treatment of depression. It is worthy to look closer into its regulatory effect on the disordered circadian rhythm, which is not only to give an antidepressive effect, but in a visible improvement of sleep architecture and functioning during the day.

Słowa kluczowe: bezsenność, depresja, zaburzenia rytmu dobowego

Key words: insomnia, depression, circadian rhythm disorder

Wprowadzenie

To, co powszechnie wiadomo na temat zaburzeń snu, wiąże się z przekonaniem, że jest on okresem wypoczynku, wzrostu i odbudowy organizmu i tkanek. Sen, który występuje fizjologicznie, powoduje, że człowiek odzyskuje witalność fizyczną i pełnię zdolności poznawczych. Na sen poświęcamy prawie 1/3 część naszego życia i dlatego ocena jego jakości staje się głównym wskaźnikiem subiektywnej oceny jakości życia. Stwierdzono, że osoby mające problemy ze snem znacząco częściej skarżą się na niską jakość życia [1]. W ciągu roku ponad 16% dorosłej populacji w USA ujawnia poważne problemy z zasypianiem lub utrzymaniem snu [2]. Gdy problem zaburzeń snu pojawia

się stosunkowo często, szukamy jego przyczyny. Wśród nich najczęściej wymienia się przewlekłe zespoły bólowe (bóle reumatyczne stawów i bóle ortopedyczne) oraz współistniejące z zaburzeniami snu zaburzenia psychiczne, jak np. depresja, której w 80% towarzyszy bezsenność. Uporczywa bezsenność jest związana ze wzrostem ryzyka rozwijającego się albo trwającego epizodu dużej depresji. Część badań wskazuje na bezsenność, ale i na nadmierną senność, jako czynniki ryzyka ujawniania się tendencji samobójczych w dużej depresji [3, 4, 5]. Zaburzenia snu stanowią bardzo częste powikłanie występujące w depresji, a bardzo silny związek między depresją a zaburzeniami snu został uznany jako jedno z kryteriów diagnostycznych w kolejnych klasyfikacjach DSM – od DSM-III do DSM-IV TR [6]. Zaburzenia snu w depresji mogą mieć charakter uporczywy, zarówno utrwalony, jak i bardziej odwracalny. Jak wynika z raportu National Institutes of Health (NIH) w USA, z 2005 roku, współzachorowalność, jaka towarzyszy bezsenności, obejmuje zaburzenia psychiczne, niewydolność krążeniowo-oddechową oraz dolegliwości mięśniowo-szkieletowe i bóle pleców [2, 7]. Znaczące miejsce w zestawieniach NIH zajmuje czynnik stresu – bardziej dotyczący kobiet niż mężczyzn, wiek powyżej 65 lat, częste zmiany pracy i praca zmianowa [2, 4, 5, 6, 7].

Zaburzenia snu stanowią kategorię niejednorodną, obejmującą zarówno izolowane objawy, jak i ich zespoły. Bezsenność, która zajmuje główne miejsce wśród zaburzeń snu, klinicznie opisuje się jako trudności w zasypianiu, w utrzymaniu snu i we wczesnym wybudzaniu się. Takie objawy zaburzeń snu opisywali już starożytni Grecy [8]. Również te formy bezsenności stanowią niemal zasadnicze skargi chorych, u których rozpoznano depresję, a wspomniane konsekwencje bezsenności, jak zanik energii życiowej, wyczerpanie i obniżenie się sprawności psychicznej i fizycznej to podstawowe skargi zgłaszane w zaburzeniach depresyjnych. Zdarza się, że bezsenność pacjentów z rozpoznaniem depresji jest tak duża, że staje się ona głównym wskaźnikiem jej rozpoznawania. Pojawiają się poglądy, że właśnie bezsenność, a nie zaburzenia nastroju są podstawowym problemem depresji [9]. Zagadnienie to jest często brane pod uwagę, gdy stosowane leczenie może dodatkowo nasilać zaburzenia snu.

Gdzie szukać zatem zależności przyczynowo-skutkowych? Czy u osób predysponowanych do depresji wystarczy wystąpienie bezsenności, by jej skutki dopisały się niejako do zespołu objawów depresyjnych, a samą depresję ujawniły? Czy też wystąpienie obniżonego nastroju, spowolnienia, zaniku energii życiowej i zaburzeń poznawczych do tego stopnia upośledzi rytmy dobowe, że ujawnienie się bezsenności będzie naturalną konsekwencją?

Etiologia zaburzeń snu i depresji

Bezsenność traktowana jako zaburzenie snu należy do dolegliwości, podobnie jak depresja, o nie do końca poznanej etiologii. W obu wypadkach można mówić o predyspozycjach genetycznych do ujawniania się objawów oraz znaczącej w tym roli stresu i wydarzeń życiowych. Bezsenność może zarówno mieć swoją przyczynę w gwałtownych wahaniach nastroju, jak i być efektem stosowanych leków. Wspólny model patogenetyczny obejmuje również poprzedzające ją występowanie chorób so-

matycznych, neurologicznych, przewlekłych zespołów bólowych, zaburzeń oddychania i dolegliwości motorycznych [7]. Niewątpliwie duże znaczenie ma też stosowanie leków: kortykosterydów, bronchodylatorów (agonistów receptora beta) czy agonistów dopaminy i substancji psychoaktywnych: alkoholu, kofeiny, nikotyny, teofiliny [7, 10, 11, 12]. Ostatnio coraz częściej pojawiają się doniesienia, że niewłaściwie stosowane leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza SSRI, SNRI i inne atypowe, mogą przyczyniać się do bezsenności [13]. Zwraca się również uwagę na możliwy jatrogeny skutek leków przeciwdepresyjnych i ich negatywny wpływ na architekturę snu, co w ChAD ujawnić się może gwałtownym przejściem w manię [14, 15]. Z własnej praktyki klinicznej autorowi wiadomo, jakie znaczenie ma choćby pora ordynowania tych leków w ciągu dnia. Współwystępowanie bezsenności z depresją może być traktowane jako jeden z przykładów współchorobowości (comorbidity), ale też, mimo znacznego problemu, jaki stanowi bezsenność w obrazie depresji, nie jest ona u wszystkich pacjentów diagnozowana. Powszechne jest przyjmowanie rozpoznania epizodu depresji i pomijanie rozpoznania bezsenności. Przyczyną tego jest traktowanie zaburzeń snu jako oczywistego objawu depresji i pomijanie diagnozy bezsenności jako odrębnej jednostki chorobowej.

Od bezsenności do depresji

Skargi na zaburzenia snu są powszechne u osób powyżej 65 roku życia, które tę dolegliwość w kontakcie z lekarzem rodzinnym wymieniają jako podstawową [16]. Łatwiej chorym mówić o zaburzeniach snu i bezsenności niż o smutku, przygnębieniu, depresji. Bezsenność traktują jako dolegliwość somatyczną, tak jak bóle w klatce piersiowej, łatwiej im ją opisać w sposób parametryczny niż trudną do pomiaru depresję. Wielu z nich spełnia jednak kryteria depresji. Najczęściej chorzy ci skarżą się na bardzo częste budzenie się w nocy, które opisują jako bezsenność, trudności z zasypianiem i wczesne budzenie się [17, 18]. Zdaniem wielu badaczy zaburzenia snu występujące u depresyjnych pacjentów stanowią bardzo mocny wskaźnik biologiczny depresji. Choć zwykle od bezsenności rozpoczyna się rozwój depresji w bardziej odległej perspektywie, to bezsenność może też bezpośrednio poprzedzać pojawienie się obniżonego nastroju lub pojawiać się z nim równocześnie [19, 20]. Podstawy profilaktyki samobójstw zwracają uwagę na konieczność monitorowania u pacjentów jakości snu.

Do czynników najczęściej powodujących pojawianie się suicydalnych ruminacji należy, obok przewlekłych dolegliwości bólowych, uporczywa bezsenność. Zaobserwowano też, że zwiększone ryzyko podejmowania prób samobójczych wiąże się z zaburzeniami snu [5]. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że bezsenność może być rozumiana jako zaburzenie (insomnia disorder), w którym występuje charakterystyczna triada objawowa: 1 – brak snu (właściwa „bezsenność”); 2 – dyskomfort i cierpienie (distress); 3 – upośledzenie funkcjonowania i codziennej aktywności. Z kolei bezsenność jako objaw (insomnia) to też złożona struktura składająca się z subiektywnie zgłaszanych, jak już wspomniano: 1) trudności w zaśnięciu; 2) skróceniu czasu pozostawania we śnie; 3) snu złej jakości.

Sposobów klasyfikowania bezsenności jest wiele. W zależności od czasu utrzymywania się tego zaburzenia wyróżnia się: bezsenność przewlekłą oraz – wywołaną czynnikami sytuacyjnymi i związanymi ze stresem – bezsenność przygodną (kilka dni) i bezsenność krótkotrwałą (2–3 tygodnie). Bezsenność przewlekła trwa co najmniej przez miesiąc i ma najczęściej charakter nawracający po krótkotrwałym ustępowaniu objawów. Do jej przyczyn zalicza się: zaburzenia i choroby psychiczne – ok. 50%, uzależnienia (alkohol, leki) – ok. 10%, choroby somatyczne – ok. 20% i tzw. pierwotne zaburzenia snu (zespół bezdechu śródśennego i zespół niespokojnych nóg, okresowe ruchy kończyn, zespół opóźnionej fazy snu, bezsenność paradoksalna, bezsenność psychofizjologiczna, zaburzenia rytmu okołodobowego) – ok. 20% [21].

Wg DSM-IV TR (2000) można wyróżnić bezsenność pierwotną – pojawiającą się bez uchwytnej przyczyny, o czasie trwania do 1 miesiąca i braku innych objawów mogących sugerować obecność chorób współistniejących – oraz bezsenność wtórną wywołaną innymi zaburzeniami psychicznymi, ogólnomedycznymi bądź przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. O ile leczenie bezsenności pierwotnej jest związane z poprawą jakości snu i likwidowaniem jej następstw, o tyle leczenie bezsenności wtórnej wymaga, po ustaleniu jej złożonych przyczyn, opracowania bardziej szerokiego planu terapeutycznego [6, 22]. W DSM-IV bezsenność lub nadmierna senność, która występuje niemal codziennie, stanowi kryterium A (operacyjne) rozpoznania dużej depresji i jeden z objawów istotnych w diagnozowaniu dystymii.

W rozważaniach o przyczynach bezsenności nie można nie wspomnieć o dużym znaczeniu praktycznym międzynarodowej klasyfikacji zaburzeń snu (ICSD-2) oraz innych objawowych klasyfikacji bezsenności [7]. Każdy z tych podziałów bezsenności stara się nawiązywać do przyczyn, jakie mogą ją wywoływać. Klasyfikacja ICSD-2, opisując kryteria diagnostyczne bezsenności, wyodrębnia towarzyszące jej objawy kliniczne, które są typowe dla skarg chorych i leczonych nie tyle z powodu zaburzeń snu, ile z powodu depresji. U osób ze stwierdzoną bezsennością wyróżnić można objawy związane z obniżeniem się nastroju, upośledzeniem sprawności poznawczej, upośledzeniem codziennego funkcjonowania czy objawami somatycznymi. Można powiedzieć, że objawy, które mieszczą się w kryteriach rozpoznawania bezsenności, tworzą spektrum objawowe depresji. Tego typu objawowa krzyżowa zależność bezsenności i depresji coraz bardziej skłania nas do rozpatrywania łącznie patogenetycznego jako tożsamego dla obu tych zaburzeń. Ma to swoje konsekwencje nie tylko diagnostyczne, ale przede wszystkim związane z podstawami terapii.

Zestawienie kryteriów diagnostycznych bezsenności (ICSD-2) i epizodu depresyjnego (wg DSM-IV i HPQ-9) przedstawia tabela 1.

Zaburzenia snu i czynniki ryzyka ujawnienia się lub nawrotu depresji

W depresji nawracającej pojawienie się zaburzeń snu niemal zawsze poprzedza nawrót depresji. Trudno jest dowiedzieć, że nie leczona bezsenność zawsze będzie przyczyną pełnoobjawowej depresji, chociaż zwiększa ryzyko jej wystąpienia.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne bezsenności i depresji

Objawy	Bezsenność (wg ICSD-2)	Epizod depresyjny (wg DSM-IV, HPQ-9)
Trudności w zasypianiu, w utrzymywaniu snu, wczesne budzenie się, zła jakość snu	+	
Zaburzenia snu, wczesne wybudzanie się w godzinach porannych, bezsenność lub nadmierna senność w dzień		+
Obniżony nastrój niemal codziennie, przez większość dnia, myśli samobójcze (planowanie)		+
Zmienność nastroju (w tym jego obniżenie), drażliwość	+	
Wzmoczona męczliwość, uczucie zmęczenia, zanik energii	+	+
Niska samoocena, pesymizm, poczucie winy i zamartwianie się skutkami choroby	+	+
Zanik inicjatywy, zainteresowań, anhedonia, upośledzone funkcjonowanie społeczne, zawodowe, szkolne	+	+
Zaburzenia uwagi, koncentracji i pamięci	+	+
Napięcie, niepokój lub spowolnienie ruchowe, bóle głowy, inne dolegliwości bólowe	+	+
Utrata apetytu, spadek lub przyrost masy ciała	+	+
Błędy lub wypadki przy pracy, upośledzenie decyzyjności	+	+

Dzienna senność – konsekwencją nocnej bezsenności

Zaburzenia snu, jakie towarzyszą różnym zespołom zaburzeń psychicznych, to nie tylko bezsenność (85%), ale i nadmierna senność (15%) występująca w ciągu dnia. Może być ona „sennością z odbicia” jako bezpośrednie następstwo braku snu lub jego złej jakości w ciągu nocy. Wydaje się zatem, że nie można odgraniczyć bezsenności w nocy i nadmiernej senności w dzień od związku tych zaburzeń z depresją. Nie stwierdzono, by nocna bezsenność w depresji wykluczała nadmierną senność w dzień. Co więcej – nadmierna senność w ciągu dnia może być przyczyną pojawienia się obniżonego nastroju lub stanowi dowód na nawrót depresji.

O szczególnym wpływie nadmiernej senności na ujawnienie się depresji świadczą skargi pacjentów z depresją sezonową (zimową), którzy mimo wydłużenia się godzin pozostawania we śnie nie czują się po nim wypoczęci. Poważną konsekwencją nadmiernej dziennej senności jest pogorszenie się sprawności psychofizycznej mającej szczególny wpływ na jakość wykonywanej pracy i zwiększone ryzyko wypadków w jej trakcie [23]. Pochodzące sprzed 10 lat badania w USA zwróciły uwagę na niebezpieczeństwo zagrożenia podwyższoną chorobowością i śmiertelnością w wyniku nadmiernej dziennej senności będącej skutkiem nocnej bezsenności. Z przytoczonych przykładów wynika, że nadmierna senność jest przyczyną ok. 200 000 wypadków samochodowych rocznie i miała wpływ na przebieg takich katastrof, jak wybuch reaktora Three Mile Island (1979) czy błąd w starcie Challengeera (1986) [24]. Warto wspomnieć,

że problem ten dotyka również osoby z rozpoznaniem zespołu stresu pourazowego (zaburzenia stresowego pourazowego) – PTSD. Zaburzenia snu w PTSD są jednym z najbardziej dokuczliwych objawów związanych z występowaniem koszmarów sennych i odnawianiem się w nich przeżytego urazu psychofizycznego; towarzyszy temu częste wybudzanie się, znacznie skrócony czas snu i jego zła jakość. Wszystkie te elementy są traktowane jako czynnik ryzyka ujawnienia się depresji w PTSD.

Zasadnicze znaczenie epidemiologiczne w pojawieniu się ryzyka wystąpienia w ciągu roku nowego epizodu depresyjnego przypisuje się uporczywej bezsenności. Badania Forda i Kamerowa z 1989 roku ujawniły, że trwająca 2 tygodnie bezsenność u młodego i zdrowego człowieka jest czynnikiem ryzyka wystąpienia u niego dużej depresji w ciągu najbliższych trzech lat [za: 25]. Bezsenność częściej występuje w starszym wieku i u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Wydaje się, że same czynniki ryzyka, jakie są związane z ich udokumentowaną rolą w patogenezie bezsenności, takie jak płeć żeńska (ok. 1,5 razy częściej niż u mężczyzn); podeszły wiek; choroby ogólnomedyczne i psychiczne; niski status socjalny i ekonomiczny; osoby samotne (rozwidzione, w separacji), narażone na silnie stresujące sytuacje mają podobne znaczenie w patogenezie depresji [10, 25].

Ciekawe są wyniki badań, które do grup społecznych zagrożonych największym wskaźnikiem bezsenności zaliczają pracowników służby zdrowia oraz funkcjonariuszy służb odpowiadających za bezpieczeństwo. Niewątpliwie jest to konsekwencja zmiennych godzin pracy. Koresponduje z tym spostrzeżenie, że podobne czynniki, związane z wykonywanym zawodem, sprzyjają ujawnianiu się zaburzeń depresyjnych [26].

Zaburzenia snu w wieku powyżej 65 lat dotyczą ok. 1/3 tej populacji. Mają one związek ze zmniejszeniem się liczby neuronów i znacznym skróceniu się snu głębokiego (stadium III) przy równoczesnym wydłużeniu się snu płytkiego (lekkiego) (fazy I i II). Choć czas snu paradoksalnego nie ulega skróceniu, to wydłuża się jego pierwsza faza, której towarzyszy więcej ruchów gałek ocznych. To m.in. jest przyczyną skrócenia się snu u osób starszych i częstszego ich wybudzania się, zwłaszcza w drugiej połowie nocy.

W tym miejscu rozważań o ryzyku ujawniania się depresji na skutek zaburzeń snu nasuwają się wnioski, jakie płyną z badań nad plastycznością neuronalną w depresji. Koncepcje zahamowania neurogenezy, czyli zahamowania rozrostu komórkowego i redukcji liczby nowych komórek (neuronów), oraz nasilenia się apoptozy, czyli obumierania komórek, będą patognomiczne tak dla procesu starzenia się, jak i bezsenności oraz depresji [27].

Wspomniane zaburzenia snu u kobiet w okresie menopauzalnym wiążą się najczęściej z trudnościami w zasypianiu i ze złą jakością i snu nie dającego wypoczynku. Jest to niewątpliwie wynikiem zwiększonego wydzielania hormonu folikulotropowego – FSH, i luteotropowego – LH, oraz zmniejszenia się sekrecji progesteronu i estrogenów. Charakterystyczne wahania nastroju, dysforia i drażliwość, w tym okresie życia kobiety, podobnie jak zaburzenia snu, mają swoje źródło w zaburzeniach hormonalnych.

Bezsenność, która jak można zauważyć jest efektem zmian w mózgu, w przytoczonych fizjologicznych procesach staje się czynnikiem ryzyka depresji nawet znacznie poprzedzając ujawnienie się obniżonego nastroju.

Znaczące są spostrzeżenia, że przy przewlekłym utrzymywaniu się bezsenności pierwotnej zastosowane leki przeciwdepresyjne mają znaczenie profilaktyczne w zapobieganiu wystąpienia depresji [6].

Zmiany w architekturze snu w depresji

Dzięki badaniom polisomnograficznym wiadomo, że zaburzenia w architekturze snu w epizodzie depresyjnym występują u 90% pacjentów hospitalizowanych i 40–60% leczonych ambulatoryjnie [28]. Sen jest dobrze zorganizowaną czynnością fizjologiczną organizmu i ma określoną kolejność swoich składowych. Na niezakłócony przebieg snu u zdrowego człowieka składają się naprzemienne fazy snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM) oraz fazy pozbawionej tych ruchów (NREM). Obserwacja i opis zaburzeń snu jest możliwy dzięki śledzeniu badania elektroencefalograficznego podczas snu. Podział snu na 80–120-minutowe cykle obejmuje w ramach jednego cyklu sen NREM dzielący się z kolei na stadia 1 i 2 – snu płytkiego, oraz stadium 3 (wg Amerykańskiej Akademii Snu 3 i 4) snu głębokiego. Jeden cykl snu zamyka pojedyncze stadium REM.

Sen NREM podzielono na 1–3 stadia na podstawie różnych fal generowanych przez mózg śpiącego człowieka. Stadium 3 (do 2007 roku 3 i 4 wg AASM) snu NREM charakteryzuje się największymi i najwolniejszymi falami mózgowymi „delta” oraz dużą głębokością snu. Stadium 1 i 2 towarzyszy lekki, płytki sen, który jednak dominuje przez większą część nocy. W depresji zaburzeniu ulega ciągłość i głębokość snu. Skracają się jego czas, zwiększa się liczba wybudzeń, a przebudzenie pojawia się bardzo wcześnie. Sen głęboki przesuwają się z 1 do 2 cyklu i skracają się równocześnie 3 stadium NREM. To powoduje, że pacjenci skarżą się na sen płytki, czujny, nie dający wypoczynku i poprzedzony długim, ok. godzinnym, oczekiwaniem.

W śnie REM z szybkimi ruchami gałek ocznych mają miejsce marzenia sennie. W depresji zmianie ulega wzorzec snu REM. Skracają się jego latencja, czyli okres od zaśnięcia do pojawienia się pierwszego REM, zwiększa się jednak jego całkowita ilość oraz liczba i gęstość szybkich ruchów gałek ocznych. Dochodzi do zmniejszenia się całkowitego czasu snu [28, 29, 30]. Skargi, jakie towarzyszą zmianie wzorca REM, dotyczą obecności sennych koszmarów, powodujących uczucie zmęczenia i wyczerpania. Choć ostatnio u chorych z depresją mniejszą rolę przywiązuje się do zaburzeń snu REM, to warto wiedzieć, że były one traktowane jako dowód na potwierdzenie tej diagnozy. W innych badaniach obserwowano u chorych depresyjnych zmniejszenie się, w porównaniu z grupą osób nie ujawniających depresji i zaburzeń snu, latencji snu poprzedzającej sen REM, wydłużenie czasu trwania snu REM i zmniejszenie potencjału fali wolnej w śnie NREM [31, 32, 33]. Mimo że badań w tym obszarze przeprowadzono zdecydowanie mniej, zauważono, że zwiększeniu długości trwania snu i hipersomnii również towarzyszą zmiany w architekturze snu, które są charakterystyczne dla depresji atypowej [34, 35]. Chociaż za zmiany w strukturze snu odpowiada szereg egzo- i endogennych czynników – łącznie z predyspozycjami dziedzicznymi, sprawnością neurohormonalną i czynnościową OUN oraz predyspozycją do reagowania

stresem na zewnętrzne czynniki społeczno-środowiskowe – są one związane zarówno z obniżonym nastrojem, jak i zaburzoną jakością snu.

Chronobiologia i zaburzenia rytmu dobowego – nowy kierunek badań

Ostatnie lata to wzmożone zainteresowanie badaczy i lekarzy okołodobową zmiennością objawów depresji i zaburzeniami cyklu sen–czuwanie u chorych z depresją. To, że nasilenie myśli depresyjnych, prób suicydalnych występuje w godzinach porannych, było znane od lat. Próby wyjaśnienia charakterystycznych, regularnych zmian nastroju w ciągu doby, a szczególnie nasilenia obniżonego nastroju i towarzyszącego lęku w godzinach porannych, doprowadziły do uznania w psychopatologii depresji wyjątkowej roli desynchronizacji rytmów okołodobowych i zakłóceń w pracy wewnętrzznego zegara biologicznego.

Dotychczasowy przegląd badań poszukujących przyczyny bezsenności i wzajemnych relacji przyczynowo-skutkowych pomiędzy bezsennością a depresją nie jest jednoznaczny. Jednak wspólne, jak się okazało, dla zaburzeń snu i depresji są zaburzenia rytmu okołodobowego. Rytm okołodobowy to nic innego, jak powtarzalność pewnych procesów fizjologicznych i behawioralnych, które występują w sposób okresowy – najczęściej w cyklu jednodniowym (24 godzin). Gdy zaczęto poszukiwać źródeł okresowej powtarzalności zjawisk i procesów zachodzących w ciągu każdego dnia, pomocne w zrozumieniu tego zjawiska stało się pojęcie zegara biologicznego. Ten najważniejszy zegar biologiczny, odpowiedzialny za rytm okołodobowy, czyli odmierzanie czasu na podstawie zapamiętanych wcześniej informacji, jest zlokalizowany u ssaków w przedniej części podwzgórza, w jądrze nadskrzyżowaniowym (suprachiasmatic nucleus, SCN), położonym nad skrzyżowaniem wzrokowym symetrycznie po obu stronach III komory mózgu [36]. Wewnętrzna okresowość (oscylacja) zegara biologicznego wynosi nieco ponad 24 godziny (do 25) i jest kontrolowana poprzez wiele środowiskowych bodźców i synchronizatorów, do których należy światło czy rytm społeczny (social zeitgebers). Światło dociera do zegara biologicznego w SCN dzięki wrażliwości na natężenie światła, jakie wykazują komórki siatkówki [36, 37, 38]. System innego zegara biologicznego, jaki znajduje się w oku, również przetwarza informacje o natężeniu światła, zwłaszcza o świcie i o zmroku. Stwierdzono, że jądro nadskrzyżowaniowe jest dodatkowo stymulowane, za pośrednictwem jądra szwu, przez bodźce serotonergiczne, które mają najważniejsze znaczenie w zmianach poziomu serotoniny w depresji. Najwyższe stężenie serotoniny w mózgu stwierdzono właśnie w SCN [38]. Impuls z jądra nadskrzyżowaniowego poprzez jądro okołokomorowe (przykomorowe) dociera do szyszynki, wzbudzając w niej w ciągu nocy produkcję melatoniny i ograniczając ją pod wpływem światła w dzień. Początek wydzielania melatoniny we wczesnych godzinach wieczornych stał się wiarygodnym biologicznym wskaźnikiem okołodobowej synchronizacji. Ponieważ jądro okołokomorowe podwzgórza jest miejscem syntezy kortykoliberyny CRF (czynnika wyzwalającego kortykoliberynę), a zmiany w jej sekrecji zachodzące pod wpływem stresu wpływają na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową (HPA), przypuszcza się, że zachodzące w efekcie zmiany w stężeniu kortyzolu również mogą być czułym wskaźnikiem

funkcjonowania zegara biologicznego. W tym punkcie łączą się również dwa systemy synchronizatorów: zależnego od natężenia światła i „zeitgeber” – zależnego od czynników społecznych (takich jak praca, role społeczne, relacje interpersonalne) [39, 40].

Czynniki społeczne mogą zatem wpływać na zaburzenie rytmu okołodobowego, a poprzez swoje natężenie (traumy, przewlekły stres) przyspieszać wystąpienie depresji i równocześnie wywoływać depryzację snu.

Nie można w tych rozważaniach pominąć roli indywidualnych predyspozycji warunkujących rytmy dobowe, które różnią się, nawet znacząco, u poszczególnych osobników. Rytm snu i czuwania jest uwarunkowany genetycznie i to geny odpowiedzialne za zegar biologiczny mają znaczenie w ujawnianiu się predyspozycji do depresji poprzez wpływ na zaburzenia w synchronizacji rytmu dobowego. Synchronizowane przez jądro nadskrzyżowaniowe inne oscylatory obwodowe, na poziomie molekularnym posługujące się pętlami ujemnych sprzężeń zwrotnych, już bezpośrednio są odpowiedzialne za rytmiczną ekspresję genów [41, 42]. Z kolei fakt, że zegary biologiczne zlokalizowane w różnych narządach nie „chodzą” w zgodnym rytmie, może sprzyjać desynchronizacji narządowej, co może mieć negatywny wpływ na nastrój, jego wahania w ciągu doby, ale też na rytm snu i czuwania.

Reasumując, można przyjąć, że zaburzenia rytmu okołodobowego w depresji przejawiają się klinicznie:

- zaburzeniami w cyklu sen–czuwanie
- spłaszczeniem amplitudy rytmu aktywności (spadek w dzień, zwiększenie w nocy)
- spłaszczeniem amplitudy rytmu temperatury ciała (podwyższona temperatura w nocy, obniżona w dzień)
- spłaszczeniem rytmu częstości akcji serca
- zmianami stężenia neurohormonów:
 - spadkiem amplitudy poziomu melatoniny
 - podwyższeniem się stężenia kortyzolu (zanik porannego piku fizjologicznego, przyspieszenie wieczornego wydzielania, zwiększenie się wydzielania pulsacyjnego)
 - podwyższeniem się poziomu ACTH (wzrost aktywności osi HPA)
 - zmniejszeniem się amplitudy lub zanikiem wydzielania hormonów tarczycy i TSH
 - zmniejszeniem się amplitudy i poziomu podstawowego hormonu wzrostu (somatotropiny)
 - zanikiem maksimum nocnego wydzielania prolaktyny i odwróceniem stosunku wydzielania w ciągu dnia i nocy
 - zmianami rytmów stężeń: serotoniny, noradrenaliny, dopaminy.

Istotne dla opracowania nowych strategii leczenia farmakologicznego depresji było stwierdzenie zmian rytmów okołodobowych w wydzielaniu monoamin (a zarazem ich stężeń), odgrywających zasadniczą rolę w patofizjologii depresji. Szukając zależności pomiędzy produkcją melatoniny a depresją, zaobserwowano, że średnie stężenia me-

latoniny u osób depresyjnych w godzinach nocnych są okresowo wyższe niż w grupie bez depresji [43]. Już ta zależność wskazała na rolę, jaką może odgrywać melatonina w patogenezie zarówno depresji, jak i zaburzeń snu w zależności od rytmu dnia i nocy. Choć nie potwierdziły się hipotezy o bezpośrednim wpływie melatoniny na zaburzenia nastroju, interesujące były doniesienia o interakcjach systemów melatoninergicznego i serotoninergicznego. Mimo że melatonina jest uznanym chronobiotykiem, ulega szybkiej inaktywacji. Po wprowadzeniu do organizmu ma niekorzystny profil farmakokinetyczny i łączy się, co nie zawsze jest korzystne, ze wszystkimi podtypami receptora melatoninergicznego. Duże nadzieje budziło poznanie wpływu melatoniny na rytm snu i czuwania, i powiązanie jej poziomu z zaburzeniami snu [44, 45, 46]. Zaobserwowano zależność pomiędzy nasileniem obniżonego nastroju w ciągu doby a porą dnia (natężeniem światła słonecznego). Stwierdzono, że im natężenie światła jest mniejsze, tym nasilenie objawów depresyjnych jest większe. Okresowość nasilenia depresji np. w ChAD (zaburzeniu dwubiegunowym) czy SAD (depresji sezonowej) jest powiązana z rytmem dnia i nocy oraz snu i czuwania. Zwiększona częstotliwość zamachów samobójczych w godzinach rannych oraz krótkotrwałe ustępowanie objawów depresji na skutek wymuszonej bezsenności to kolejna przesłanka wskazująca, że pomiędzy rytмами dobowymi a snem i depresją istnieją ściśle powiązania [42, 46, 47]. O szczególnym znaczeniu rytmu okołodobowego w depresji może świadczyć zaobserwowana mała skuteczność serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z odwróconym dziennym wzorcem nasilenia objawów depresji (większe nasilenie objawów w godzinach wieczornych) [42].

Interesująca jest hipoteza, że uzyskanie bardzo szybkiej, ale i krótkotrwałej, poprawy obniżonego nastroju na skutek wymuszonej bezsenności (deprywacji snu) to przykład bezpośredniej zależności między snem a depresją – poprawy większej, gdy deprywacja snu jest dostrojona do porannej fazy rytmu okołodobowego [37, 48]. Takiej szybkiej poprawy nastroju nie udaje się jak dotąd uzyskać żadnym znanym lekiem przeciwdepresyjnym.

Poza deprywacją snu, również leczenie światłem, zalecane szczególnie w depresjach sezonowych i u kobiet ciężarnych, jest skuteczne w innych rodzajach depresji. Obiecujące wyniki daje np. łączenie deprywacji snu z działaniem silnego światła w celu wydłużenia okresu poprawy i zapobieżenia nawrotom [42]. Szukanie zależności pomiędzy zaburzeniami snu, depresją a zmieniającymi się parametrami (stężeniem: prolaktyny, noradrenaliny, kortyzolu, interleukiny-6, TSH i melatoniny) stało się punktem wyjścia poszukiwania nowych leków wpływających na syntezę neurohormonalną z uwzględnieniem szczególnie tych parametrów, które są odpowiedzialne równocześnie za zmiany rytmów dobowych i za zmianę nastroju. Przełomem stało się odkrycie agomelatyny, czyli agonisty melatoninergicznego i antagonisty serotoninergicznego. Lek ten działa agonistycznie na receptory melatoninergiczne MT 1 i MT 2 oraz antagonistycznie na receptory serotoniny 5-HT 2C. Choć na temat skuteczności działania agomelatyny w perspektywie długoterminowej niewiele jeszcze można powiedzieć, to jej pozytywne działanie może opierać się właśnie na wykorzystaniu u chorych z depresją zależności między systemami melatoninergicznym a serotoninergicznym. Tym

samym będzie to kolejny dowód na szczególne znaczenie w ujawnieniu się depresji, i jej leczeniu, rytmu okołodobowego i cyklu sen–czuwanie.

Podsumowanie

Zaburzenia snu są integralną częścią różnych postaci zaburzeń depresyjnych. Psychiatry, ale też lekarze ogólni (rodzinni) diagnozując bezsenność muszą pójść nieco dalej niż od razu rozpocząć leczenie lekiem nasennym. Bezsenność wymaga umiejscowienia jej w szerokim kontekście zaburzeń snu, które mogą być objawem depresji, zarówno o typie epizodu depresyjnego, jak i depresji nawracającej z szybką zmianą faz.

Prawidłowa interwencja medyczna, na którą czeka chory, musi być skuteczna i w miarę możliwości szybka. Włączenie odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego zawsze ma uwzględniać jego większy lub mniejszy wpływ stabilizujący rytm dobowe, porządkujący architekturę snu, ułatwiający zasypianie i wpływający na latencję snu. Efektywność leczenia przeciwdepresyjnego związana jest jednak zawsze z osiągnięciem poprawy nastroju, wzrostu energii życiowej i sprawności poznawczej. Dlatego nie można traktować leku przeciwdepresyjnego jako leku nasennego. Leki nasenne mają swoją ugruntowaną pozycję i szerokie zastosowanie. Stosowanie nowej generacji leków przeciwdepresyjnych, jak te o melatoninergicznym i serotoninergicznym mechanizmie działania, poza uzyskaniem poprawy w zakresie objawów depresji, przyczynić też się może do ograniczenia niekorzystnych efektów uzależnienia od leków nasennych.

Choć nie ma jednoznacznych dowodów na to, że zaburzenia snu są przyczyną depresji, już dziś wiadomo, że ich analiza staje się niezwykle przydatnym wskaźnikiem oceny ryzyka zachorowania na depresję i ryzyka nawrotów po okresie remisji. Wykorzystanie chronobiologii i polisomnografii może być przydatne w planowaniu leczenia i poprawiać skuteczność wszystkich stosowanych form w leczeniu depresji.

Nadzieje, jakie budzi stosowanie leków zarówno wpływających na rytmy okołodobowe i patofizjologię depresji (np. inhibitory serotoniny i noradrenaliny), jak i stabilizujących nastroj są duże. Możliwość – dzięki nim – modyfikacji rytmu okołodobowego, cyklu snu i czuwania, wzmacniania amplitudy okołodobowej czy wpływania na poziom wrażliwości na społeczne synchronizatory rytmu budzi optymizm na osiągnięcie klinicznej skuteczności.

Piśmiennictwo

1. Mayers AG, van Hooff JC, Baldwin DS. *Quantifying subjective assessment of sleep and life-quality in antidepressant treated patients*. Hum. Psychopharmacol. 2003; 18: 21–27.
2. Gillin IC, Inkwell-Israel S, Erman M. *Sleep and sleep wake disorders*. W: Tasman A, Kay J, Lieberman IC, red. *Psychiatry*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996: 1217–1248.
3. Fawcett J, Scheftner WA. *Time related predictors of suicide in major affective disorder*. Am. J Psychiatry 1990; 147: 1189–1194.
4. Agargun MY, Kara H, Solmaz M. *Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression*. J. Clin. Psychiatry 1997; 58: 249–251.
5. Armitage R. *The effects of antidepressants on sleep in patients with depression*. Can. J. Psychiatry 2000; 45: 803–809.

6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Text revision. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
7. National Institute of Health State of the science – conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults, June 13–15, 2005. *Sleep* 2005; 28: 1049–1057.
8. Jackson SW. *Melancholia and depression: from Hippocratic times to modern times*. New Haven, Conn: Yale University Press; 1986.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. Oxford, England: Oxford University Press; 1990.
10. Buysse DJ, Germain A, Moul DE. *Diagnosis, epidemiology and consequences of insomnia*. *Prim. Psychiatry* 2005; 12: 37–44.
11. Billiard M, Bentley A. *Is insomnia best categorized as a symptom or a disease?* *Sleep Med.* 2004; (supl. 1): 535–540.
12. Szelenberger W. *Komentarze. Przewlekła bezsenność*. Daniel J. Busse. *Med. Prakt. Psychiatr.* 2009; 3: 23–24.
13. Spielman AJ, Anderson MW. *The clinical interview and treatment planning as guide to understanding the nature of insomnia: the CCNY Insomnia Interview*. W: Chokroverty S, red. *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999, s. 385–416.
14. Neylan TC. *Treatment of sleep disturbances in depressed patients*. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56 (supl. 2): 56–61.
15. Weher TA. *Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation*. *JAMA* 1992; 267: 548–551.
16. Almeida OP, Pfaff JJ. *Sleep complaints among older general practice patients: association with depression*. *Brit. J. Gen. Pract.* 2005; 55: 864–866.
17. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. *Sleep and depression*. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 1254–1269.
18. Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M, Takemura S, Kawahara K, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Suzuki K, Fujita T. *The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey*. *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67: 196–203.
19. Riemann D, Voderholzer U. *Primary insomnia: a risk factor to develop depression?* *J. Affect. Disord.* 2003; 76: 255–259.
20. Ohayon MM, Roth T. *Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders*. *J. Psychiatry Res.* 2003; 37: 9–15.
21. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. *Zasady rozpoznawania i leczenia bezsenności*. *Psychiatr. Prakt. Klin.* 2008; 1 (1): 30–39.
22. Buysse DJ. *Chronic insomnia*. *Am. J. Psychiatry* 2008; 6: 678–686.
23. Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M. *Medical and socio-professional impact of insomnia*. *Sleep* 2002; 25: 625–629.
24. Doghramji K, Fredman S. *Problemy snu w zaburzeniach psychicznych*. *Psychiatr. Prakt.* 1999; 2 (3) 29–36.
25. Ohayon MM. *Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn*. *Sleep Med. Rev.* 2002; 6: 97–111.
26. Basner RC. *Shift-work sleep disorder – the glass is than half empty*. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (5): 519–521.
27. Olie JP, Macher JP, Costa e Silva JA. *Neuroplastyczność. Patofizjologia depresji w nowym ujęciu*. Gdańsk: Via Medica; 2004.
28. Reynolds CF III, Kupfer DJ, Thase ME, Frank E, Jarrett DB, Coble PA. *Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients*. *Biol. Psychiatry* 1990; 28: 674–684.

29. Armitage R, Hoffmann R. *Sleep electrophysiology of major depressive disorders*. Curr. Rev. Mood Anxiety Disord. 1997; 1: 139–151.
30. Thase ME, Kupfer DJ, Busse DJ, Frank e, Simons AD, McEachran AD, Rachid KF, Grochocinski VJ. *Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: I. Comparison during acute depressive states*. Biol. Psychiatry 1995; 38: 500–515.
31. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, Illinois; American Academy of Sleep Medicine; 2007.
32. Staner L, Luthringer R, Macher JP. *Effects of antidepressants on sleep EEG in patients with major depression. Mechanisms and therapeutic implications*. CNS Drugs 1999; 11: 49–60.
33. Shaffery J, Hoffman R, Armitage R. *The neurobiology of depression: perspectives from animal and human sleep studies*. Neurosc. 2003; 9: 82–98.
34. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. *Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis*. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49: 651–668.
35. Wager S, Robinson D, Goetz R, Nunes E, Gully R, Quitkin F. *Cholinergic REM sleep induction in atypical depression*. Biol. Psychiatry 1990; 27: 441–446.
36. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. New York, NY: Oxford University Press; 1991.
37. 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.
38. Berson DM, Dun FA, Takao M. *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. Science 2002; 295: 1070–1073.
39. Weher TA. *Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications*. J. Biol. Rhythms 2001; 16: 348–364.
40. Lewy AJ. *The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans*. Biol. Signals. Recept. 1999; 8: 79–83.
41. Franken P, Chollet D, Tafti M. *The homeostatic regulation of sleep need is under genetic control*. J. Neurosc. 2001; 21: 2610–2621.
42. Wirz-Justice A. *Chronobiology and mood disorders*. Dialog. Clin. Neurosc. 2003; 5 (4): 315–325.
43. Rabe-Jablonska J, Szymanska A. *Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission*. Med. Sc. Monit. 2001; 7: 946–952.
44. Berezińska M. *Zegar biologiczny a depresja*. Dysk. Depr. 2006; 27: 3–5.
45. Nowak JZ. *Rola układu melatoninergicznego w leczeniu depresji*. Dysk. Depr. 2006; 27: 6–10.
46. Wu JC, Bunney WE. *The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis*. Am. J. Psychiatry 1990; 147: 14–21.
47. Buijs RM, Kalsbeek A. *Hypothalamic integration of central and peripheral clocks*. Nat. Rev. Neurosc. 2001; 2: 521–526.
48. Wirz-Justice AA. *Why is sleep deprivation an orphan drug?* Psychiatry Res. 1998; 81: 281–282.

Praca zamówiona przez redakcję

Adres: Klinika Psychiatrii Sądowej,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 7/9