

Vågenterapi mod depression

Mette Kragh¹ & Poul Videbech^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitets-hospital, Risskov
2) Psykiatrisk Center Glostrup

Ugeskr Læger
2015;177:V03150260

Vågenterapi er en hurtigtvirkende antidepressiv behandling, som har få bivirkninger, men dog sjældent anvendes i klinisk praksis. Formålet med denne artikel er at gennemgå litteraturen på området og beskrive baggrund, effekt, indikationer og virkningsmekanismer ved vågenterapi.

Prævalensen for depression i Danmark er ca. 3%, hvorfor 150.000 danskere til enhver tid har symptomer på depression. Omkring 20% af de 150.000 depressive danskere indlægges på et psykiatrisk hospital mindst én gang, og blandt patienter, som er indlagt for første gang med depression, vil 70% få recidiv og behov for genindlæggelse [1]. Behandlingen af depression på et psykiatrisk sengeafsnit består primært af påbegyndelse eller justering af behandling med antidepressiv medicin og kombineres i varierende grad med f.eks. lysterapi, miljøterapi, samtalerapi og motionstilbud.

Ved indlæggelsen er patienterne svært forpinte, og mange har selvmordstanker. Fuld effekt af medicinsk behandling opnås først efter uger, og de øvrige nævnte behandlingsmetoder har ligeledes en langsomtindsættende effekt. Der er derfor behov for metoder, hvormed man hurtigt, effektivt og uden store bivirkninger kan reducere symptomerne.

BAGGRUND

Søvndeprivation (vågenterapi) er en metode, der har været anvendt siden 1970'erne, og som i flere studier har vist sig at kunne eliminere eller reducere de depressive symptomer inden for timer til døgn [2-5]. De første observationer af sammenhængen mellem søvndeprivation og bedring af depressive symptomer stammer tilbage fra 1950'erne og 1960'erne, hvor den tyske psykiater *Walter Schulte* og den danske psykiater *Ib Ostfeldt* observerede, at deprimerede patienter oplevede en bedring i de depressive symptomer efter en nat uden søvn [2, 6, 7]. Inspireret af *Schultes* observationer gennemførte *Pflug* og *Trolle* i 1971 det første kliniske forsøg på området. Det var et prospektivt opfølgingsstudie med 34 patienter, 23 havde såkaldt endogen depression, og 11 havde det, der dengang kaldtes neurotisk depression (dvs. mildere tilfælde). Alle de endogent deprimerede oplevede en reduktion i de depressive symptomer, mens det kun skete hos fem i gruppen af neurotisk deprimerede [5]. Inspireret af dette første kliniske forsøg fulgte en lang række af studier op gennem 1970'erne og 1980'erne [3, 8]. Blandt andet blev der udført et større studie på Psykiatrisk Hospital

FAKTABOKS

- ▶ Vågenterapi er en hurtigtvirkende antidepressiv behandling – effekt kan ses inden for timer til døgn.
- ▶ Vågenterapi har få og forbigående bivirkninger.
- ▶ Responsrater på 40-60% er set efter vågenterapi.
- ▶ Effekten er ofte korterevarende, hvis den ikke kombineres med andre kronoterapeutiske behandlingsformer.

Risskov i 1975, hvor 100 patienter med endogen depression gennemførte vågenterapi. Patienterne gennemførte i grupper på 6-8 personer gennemsnitligt to vågenterapier, og hos 20% af patienterne sås en klar og holdbar effekt [9].

I perioden 1970-1990 blev der gennemført i alt 61 studier med over 1.700 inkluderede patienter. Hovedparten af patienterne (67%) havde endogen depression, og hos 59% af patienterne sås en markant reduktion i de depressive symptomer efter én vågenterapi [3]. De 61 studiers design, definitioner på respons og metodiske kvalitet fremgår dog ikke klart af et review fra 1990 [3]. I et andet review fra 1992 analyserede man 13 studier med 411 patienter, og der var en gennemsnitlig responsrate på 41%, når vågenterapi blev anvendt som tillæg til en allerede igangværende medicinsk behandling [8]. Studierne havde dog generelt store metodiske svagheder, og hovedparten var mindre pilotstudier, casestudier og opfølgingsstudier, som havde kort opfølgingsperiode. Ingen studier var blinde, og kun et studie havde en kontrolgruppe. Samtidig var studierne meget heterogene i forhold til inklusionskriterier, effektmål og definition på respons. Kun i fire ud af 13 studier var definitionen på respons beskrevet med en varierende reduktion i depressive symptomer på 28-50% [8]. Endelig er diagnosekriterierne ændret siden da, og f.eks. anvendes betegnelsen endogen depression ikke længere.

KLINISK ANVENDELSE AF VÅGENTERAPI

Vågenterapi var således ganske udbredt i klinisk praksis i Danmark fra 1970'erne og frem til starten af 1990'erne, hvorefter behandlingen mistede terræn. Sandsynligvis fordi effekten ofte var kortvarig, idet der var relaps hos op mod 80% af patienterne, når de sov igen efter vågenterapi [3].

Flere steder i verden har man dog bibeholdt interes-

sen for behandlingen, og resultater fra nyere studier indikerer, at det kan være muligt at fastholde effekten af vågenterapi ved at kombinere med andre kronoterapeutiske behandlingsformer såsom lysterapi [10, 11] og *sleep phase advance therapy*, som er en metode, hvor døgnrytmen rykkes frem, idet patienten dagen efter en vågenterapi går meget tidligt i seng og vækkes tidligt næste morgen [12, 13]. En anden metode er *sleep time stabilization*, som er en modificeret udgave, hvor patientens døgnrytme søges stabiliseret med faste sengetidspunkter og information om søvnhygiejne [14].

Endelig tyder det på, at medicinsk behandling i form af lithium og forskellige antidepressiva medvirker til at fastholde effekten af vågenterapi. Patienter, der havde været i lithiumbehandling i mindst seks måneder forud for vågenterapibehandlingen, havde således statistisk signifikant færre tilbagefald, end patienter, som ikke havde været i behandling [8, 15].

Søvndeprivationerne kan gennemføres som såkaldte totale vågenterapier, hvor patienterne er vågne i 36 timer efterfulgt af en nats *recovery-søvn*, eller som partielle vågenterapier, hvor patienterne får lov til at sove nogle timer først på natten, men herefter vækkes og er vågne til næste aften. Begge metoder har vist sig

at være effektfulde, men når man sammenligner total og partiel vågenterapi tyder det på, at total vågenterapi er mest effektiv [16]. I de nyere vågenterapistudier er der to hyppigt anvendte metoder: I den ene er patienterne vågne 3 × 36 timer i én uge med en nats søvn imellem hver vågenperiode [14, 17]. I den anden gennemfører patienterne én vågenterapi efterfulgt af *sleep phase advance therapy* i tre dage [12, 13, 18]. I begge tilfælde får patienterne lysterapi i 30 minutter hver morgen.

EFFEKTEN I NYERE KOMBINATIONSTUDIER

Der er i de seneste ti år gennemført flere mere tidssvarende studier af bedre metodisk kvalitet, hvor vågenterapi er kombineret med lysterapi, medicinsk behandling og *sleep phase advance therapy* eller *sleep time stabilization* (Tabel 1) [12-14, 18, 19]. I tre pilotstudier blev der anvendt en behandlingsprotokol bestående af en nats vågenterapi, *sleep phase advance therapy* i tre dage og lysterapi i op til syv dage. De inkluderede patienter havde unipolar depression, og i studierne sås en signifikant bedring i de depressive symptomer i opfølgingsperioderne, som var på 5-28 dage [13, 18, 19]. De to øvrige var randomiserede kon-

TABEL 1

Studier, hvor vågenterapi, lysterapi og *sleep phase advance* eller *sleep time stabilization* kombineres.

Studie	Intervention	Varighed	Design	Population	Effekt
Sahlem et al, 2014 [19]	1 × VT, 3 SPA og LT i 4 dage ^a	Intervention: 4 dage Opfølgning: 4 dage	Opfølgingsstudie Ingen kontrolgruppe Pilotprojekt	10 indlagte unipolare patienter	Dag 5: 6 ud af 10 patienter opfyldte kriterierne for remission Mean HAMD17-score faldt fra 24,7 til 9,4 (p = 0,002)
Echizenya et al, 2013 [13]	1 × VT, 3 SPA og LT i 5 dage ^a	Intervention: 6 dage Opfølgning: 20 dage	Opfølgingsstudie Ingen kontrolgruppe Pilotprojekt	13 indlagte, primært unipolare behandlingsresistente patienter	61,5% af patienterne bevarede respons i 20 dage
Martiny et al, 2012 [14]	3 × VT, LT i 9 uger, STS og antidepressiva (duloxetine)	Intervention: 7 dage (9 uger) Opfølgning: 29 uger	RCT Kontrolgruppe gennemførte et motionstilbud Blindede ratere	75 primært unipolare patienter, rekrutteret fra ambulante og stationært regi Primært behandlingsresistente patienter	Uge 2 Respons: 41,8% vs. 12,8% (p = 0,003) Remission: 23,9% vs. 5,4% (p = 0,004) Uge 9 Respons: 71,4% vs. 47,3% (p = 0,4) Remission: 45,6% vs. 23,1% (p = 0,04)
Wu et al, 2009 [12]	1 × VT, 3 SPA og LT i 3 dage ^a	Intervention: 4 dage Opfølgning: 7 uger	RCT Kontrolgruppe fik ren medicinsk behandling Ikkeblindede ratere	49 ambulante bipolare behandlingsresistente patienter	Frasat dag 6 var der en signifikant reduktion i interventionsgruppen gennem studiets 7 uger Dag 7: HRSD-19-score ^b Interventionsgruppe 10,2 vs. kontrolgruppe 14,4 (p = 0,001) Uge 7: HRSD-19-score Interventionsgruppe 10,1 vs. kontrolgruppe 15,2 (p = 0,001)
Moscovici & Kotler, 2009 [18]	1 × VT (partiell), 3 SPA, LT i 4 dage og DS	Intervention: 4 dage Opfølgning: 4 uger	Opfølgingsstudie Ingen kontrolgruppe Pilotprojekt	12 patienter ambulante patienter med moderat til svær depression	Der sås en signifikant reduktion i depressive symptomer gennem de 4 uger, patienterne blev fulgt

DS = dawn stimulation; HAMD = Hamilton Depression Scale; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; LT = lysterapi; RCT = randomiseret kontrolleret studie; SPA = *sleep phase advance*; STS = *sleep time stabilization*; VT = vågenterapi.

a) Plus antidepressiva, respons: 50% reduktion på HAMD, remission: Hamilton-score < 8.

b) Mean HRSD-19 (en version af 24-item HRSD, hvor items som ikke er egnede for hyppige ratings eksempelvis vægttab og døgnvariation er udeladt).



Daglig lysbehandling er med til at fastholde effekten af vågenterapi.

trollerede studier. I et studie med 49 behandlingsresistente patienter med bipolar depression fik en gruppe ren medicinsk behandling, mens en anden fik medicinsk behandling og en vågenterapi, *sleep phase advance* i tre dage samt lysterapi. Fraset på den sjette dag sås der i syv uger signifikant større reduktionen af de depressive symptomer i interventionsgruppen end i kontrolgruppen [12]. I et andet dansk studie blev 75 patienter, der hovedsagligt havde unipolar depression, randomiseret til 3 × vågenterapi i én uge, daglig lysbehandling i ni uger og *sleep time stabilization* eller til en kontrolgruppe, som gennemførte et motionsprogram. Efter to uger opnåede 23,9% af patienterne i vågenterapigruppen remission mod kun 5,4% i motionsgruppen. Efter ni uger var tallet henholdsvis 45,6% og 23,1%. Begge forskelle var statistisk signifikante [14].

INDIKATIONER OG PRÆDIKTORER

Vågenterapi er blevet anvendt både til patienter med unipolar depression og patienter med bipolar depression, men resultaterne synes at være mest overbevisende for patienterne med bipolar depression [20]. Patienter med suicidal tanker kan gennemføre vågenterapi [19], og i et studie påviste man en reduktion i suicidalitet, også hos patienter, som ikke ellers responderede på vågenterapi [17]. Vågenterapi bør dog ikke anvendes til patienter med psykotiske symptomer [21] og med forsigtighed til patienter med panikangst [2], idet begge symptomer kan forværres. Vågenterapi er medtaget i den canadiske guideline (CANMAT) fra 2009 om tillægsmetoder og alternative behandlingsmetoder ved major depression. Man fandt her nogen evidens for at anvende vågenterapi som en tillægsbehandling ved mild til moderat depression [22].

Prædiktorer for god effekt af vågenterapi er døgnvariation mht. stemningsleje (aftenlysning) og tidligere

effekt af medicinsk behandling. Hos patienter, der tidligere har responderet på medicinsk behandling, er responsraterne således forventelig på 60-70%, mens den ved nonrespondere er på 40-50% [21]. Bipolar lidelse, melankolske træk og undgåelse af søvn under vågenterapierne synes ligeledes at prædiktere god effekt [21, 23]. Selv kortvarig søvn under vågenterapierne kan medføre tilbagefald [24].

VIRKNINGSMEKANISMER

Mekanismen bag vågenterapi er ikke klarlagt, men det er velkendt, at der ses døgnrytmeforstyrrelser ved depressioner, f.eks. viser det sig ved forrykket neuroendokrin produktion af kortisol og andre hormoner. Det antages således, at man med vågenterapi kan normalisere den forstyrrede døgnrytme. Tilsvarende har det vist sig, at flere former for psykofarmaka, specielt lithium, påvirker de såkaldte klokkegener, som styrer døgnrytmen [25]. Resultater af undersøgelser tyder desuden på, at neurotransmissionen i det serotonerge, noradrenerge og dopaminerge system øges ved behandling med lithium [26]. Flere undersøgelser har vist, at vågenterapi ændrer blodgennemstrømningen og glukosemetabolismen i områder af hjernen, der opfattes som centrale for depressionens patogenese. F.eks. mindskes aktiviteten i den anteriore gyus cinguli, hvor der ses forhøjet blodgennemstrømning og metabolisme ved behandlingsrefraktære depressioner [27].

PATIENTTILFREDSHED OG BIVIRKNINGER

Af litteraturen fremgår det, at patienterne generelt er positive over for vågenterapi, og at der opleves få bivirkninger [13, 18]. Patienter, der har depression og får vågenterapi, vil ofte ikke opleve trætheden så preserende, som ikkedeprimerede personer ville ved at skulle holde sig vågne i 36 timer [21]. I et studie af patienttilfredshed med behandlingen, var 81,8% tilfredse, og 87,9% mente, at vågen- og lysterapi som behandlingstilbud var gavnlige for dem [23]. Bivirkninger, der ses ved vågenterapi, er kvalme, træthed, koncentrationsbesvær [21] og en risiko for omsving til mani hos patienter med bipolar lidelse. Dette er set hos ca. 6% af de patienter, som har været i sufficient lithiumbehandling [28].

KONKLUSION

Vågenterapi kan potentielt accelerere effekten af medicinsk antidepressiv behandling. Data har vist, at patienter, der fik en kombination af vågenterapi og antidepressiva, gennemsnitlig var indlagt tre dage kortere end patienter, der udelukkende fik medicinsk behandling [4]. Vågenterapi kan være et alternativ til patienter, der ikke ønsker eller tåler elektrokonvulsiv terapi eller ellers ville være henvist til at vente i uger på effekten af medicinsk behandling. I studier har man

også fundet en positiv effekt hos behandlingsresistente patienter [12, 13].

Der mangler dog viden om, hvem der responderer bedst på behandlingen, således at behandlingstilbud om vågenterapi kan målrettes patienter, der forventeligt vil have størst effekt af behandlingen. Endvidere er der i nyere undersøgelser primært inkluderet ambulante patienter, som var indlagt til vågenterapi og udskrevet umiddelbart efter, men hvordan er effekten, hvis behandlingen tilbydes til de patienter, som indlægges akut med depression? Vågenterapi en behandlingsmetode, der kræver høj motivation og deltagelse fra patienternes side for at kunne gennemføres. Spørgsmålet er, i hvor høj grad patienter, der er indlagt akut med depressive symptomer, vil kunne acceptere og være adhærente i forhold til behandlingen. På Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital, Risskov, gennemfører vi i perioden 2014-2017 et randomiseret kontrolleret studie, som har til formål at undersøge effekten af vågen- og lysterapi samt stabilisering af døgnrytmen som et supplement til behandling af indlagte patienter med depression. Endvidere er formålet at identificere prædiktorer for god effekt samt belyse patienternes oplevelse af vågen- og lysterapi med fokus på at opnå en indsigt i faktorer, der har positiv og negativ indflydelse på adhærens.

SUMMARY

Mette Kragh & Poul Videbech:

Wake therapy for major depression

Ugeskr Læger 2015;177:V03150260

Patients admitted with depression are highly tormented and many are suicidal. Standard treatment does not offer full effect until after several weeks. Wake therapy is a method that may reduce depressive symptoms within days. In this paper, the literature regarding wake therapy is reviewed. The response rates in wake therapy are high, but the effect is often transitory. However, recent studies indicate that wake therapy in combination with other chronotherapeutic interventions, e.g. light therapy, can produce a rapid and sustained antidepressant effect.

KORRESPONDANCE: Mette Kragh, Afdeling Q – Afdeling for Depression og Angst, Aarhus Universitetshospital, Risskov, Skovagervej 2, 8240 Risskov. E-mail: mekragh@rm.dk

ANTAGET: 21. maj 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2007/reference-program-for-unipolar-depression-hos-voksne> (5. jun 2015).
2. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002;6:361-77.
3. 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.
4. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005;35:939-44.
5. Pflug B, Tolle R. Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. *Nervenarzt* 1971;42:117-24.
6. Ostefeld I. Unddragelse af nattesøvn som behandlingsmetode over for endogene depressioner, I. Erfaringer og teorier. København: FADL's forlag, 1981.
7. Ostefeld I. Vågenbehandling af depressioner II, tillæg om biologisk tydning af virkemåden og anvisning på udførelsen. København: FADL's forlag, 1988.
8. Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992;149:159-68.
9. Svendsen K, Knudsen IR. Vågenterapi ved depressioner. *Ugeskr Læger* 1975;137:2270-1.
10. 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;66:1535-40.
11. 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.
12. Wu JC, Kelsøe JR, Schacht C et al. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:298-301.
13. Echizenya M, Suda H, Takeshima M et al. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. *J Affect Disord* 2013;144:28-33.
14. Martiny K, Refsgaard E, Lund V et al. A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1234-42.
15. Colombo C, Lucca A, Benedetti F et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction. *Psychiatry Res* 2000;95:43-53.
16. Giedke H, Klingberg S, Schwarzler F et al. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression. *J Affect Disord* 2003;76:85-93.
17. Benedetti F, Riccaboni R, Locatelli C et al. Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:133-40.
18. Moscovici L, Kotler M. A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study. *J Affect Disord* 2009;116:201-7.
19. Sahlem GL, Kalivas B, Fox JB et al. Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study. *J Psychiatr Res* 2014;59:101-7.
20. Barbini B, Colombo C, Benedetti F et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998;79:43-50.
21. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Chronotherapeutics for affective disorders: a clinician's manual for light and wake therapy. 2. ed. Basel: Karger, 2013.
22. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord* 2009;117(suppl 1):S54-S64.
23. Martiny K, Refsgaard E, Lund V et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. *PLoS ONE* 2013;8:e67264.
24. Riemann D, Wiegand M, Lauer CJ et al. Naps after total sleep deprivation in depressed patients: are they depressiogenic? *Psychiatry Res* 1993;49:109-20.
25. Bunney BG, Bunney WE. Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. *Biol Psychiatry* 2013;73:1164-71.
26. Benedetti F, Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* 2011;64:141-51.
27. Gillin JC, Buchsbaum M, Wu J et al. Sleep deprivation as a model experimental antidepressant treatment: findings from functional brain imaging. *Depress Anxiety* 2001;14:37-49.
28. Colombo C, Benedetti F, Barbini B et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Res* 1999;86:267-70.