

## NOVÉ KNIHY

**Cirkadiánne rytmy a depresia. Súčasné chápanie a nové terapeutické perspektívy**  
**Circadian rhythms. Current understanding and new therapeutic perspectives**

Julien Mendlewicz (Ed.)

Spoluautori: Fred W. Turek, Raymond W. Lam, Holly A. Swartz, Ellen Frank, Göran Hajak, Roland Popp  
Vydal: Wolters Kluwer Health France, 2008, 98 strán

Firma Servier vydala v roku 2008 horeuvedenú knihu, ktorú editoval belgický psychiater Julien Mendlewicz. Kniha má okrem úvodu 5 hlavných kapitol, ktoré autorsky spracovali zaujímaví autori, ako napríklad Ellen Frank či Göran Hajak. Účelom tohto konspektu je poskytnúť stručný prehľad informácií, ktoré sú v knihe obsiahnuté.

**Úvod**

Charakteristickým znakom väčšiny organizmov, žijúcich na Zemi sú rytmické zmeny v ich fyziológii, ktorými sa prispôbujú pravidelným zmenám vonkajších podmienok. Ako cirkadiánne sa označujú tie rytmy, ktoré sa objavujú s periódou (približne) 24 hodín. V súčasnosti sú už známe vnútorné molekulárne mechanizmy, ktoré tieto cykly riadia – reguláciou expresie tzv. hodinových génov. Táto časovaná regulácia, označovaná aj ako cirkadiánne hodiny, pretrváva do značnej miery aj pri absencii vonkajších podnetov, ako je najmä striedanie tmy a svetla. S abnormalitami cirkadiánnych rytmov sa spájajú viaceré duševné choroby – bipolárna porucha, úzkostné poruchy či sezónna afektívna

porucha (SAD). Najväčšmi diskutovanou chorobou v tejto oblasti je však stále depresia.

**Abnormality cirkadiánnych rytmov pri depresii**

U depresívnych pacientov sa vyskytuje množstvo abnormalít cirkadiánnych rytmov. Týka sa to napríklad sekrécie prolaktínu, kortikotropínu, kortizolu, rastového hormónu, tyreotropínu, melatonínu, telesnej teploty, exkrécie niektorých metabolitov v moči, a samozrejme, architektúry spánku. Je zaujímavé, že u mnohých depresívnych pacientov sa vyskytuje posun viacerých rytmov na skorší čas („phase advance“). Príkladom je skorší nástup REM fázy či skoré prebúdzenie. Tiež sekrécia ACTH, TSH, prolaktínu a rastového hormónu vrcholí skôr, než je norma. Avšak abnormality v zmenách telesnej teploty – u depresívnych v noci často vyššia než u zdravých – vykazujú skôr známky oneskorenia. Podľa niektorých štúdií, vyššia nočná teplota u depresívnych inverzne koreluje s hladinou TSH a môže ísť o kauzálny vzťah (Souëtre et al., 1988).

(pokračovanie na strane 275)

## Cirkadiánne rytmy a depresia. Súčasné chápanie a nové terapeutické perspektívy

### Circadian rhythms. Current understanding and new therapeutic perspectives

Julien Mendlewicz (Ed.)

Spoluautori: Fred W. Turek, Raymond W. Lam, Holly A. Swartz, Ellen Frank, Göran Hajak, Roland Popp

Vydal: Wolters Kluwer Health France, 2008, 98 strán

*(pokračovanie zo strany 267)*

Aj niektoré psychické funkcie - krátkodobá pamäť, motívacia, bdelosť - vykazujú endogénnu cirkadiánnu rytmicitu. Apetít a kontrola hmotnosti sú zasa ovplyvňované cirkadiánnymi osciláciami leptínu, intestinálnych hormónov a telesnou teplotou. Je teda možné, že i v psychiatrických symptómoch depresie hrá narušenie biologických rytmov dôležitú rolu. Zvlášť významné sú zmeny v cykle spánok-bdenie, ktoré môžu ďalej prehľbovať problémy s únavou, emocionálnou instabilitou, koncentráciou či príjmom potravy. Podľa súčasných odhadov má až osemdesiat percent pacientov s depresiou spánkové problémy. Zdá sa dokonca, že poruchy cyklu spánok-bdenie sú pre depresiou rizikovým faktorom – podľa jednej dlhodobej štúdie majú jedinci s narušeným spánkom 4,5-krát vyššiu pravdepodobnosť, že sa u nich depresia vyvinie (Breslau et al., 1996). Klasický spánkový profil u depresívneho pacienta zahŕňa predĺžené zaspávanie, prerušovaný spánok, zvýšený podiel non-REM 1 fázy (plytkého spánku), znížený podiel non-REM 3 a 4 fázy (hlboký regenerujúci spánok, na EEG s delta aktivitou), skrátenie latencie prvej REM fázy a skoré ranné prebudenie. (Je zaujímavé, že autori neuvádzajú zvýšenú REM denzitu, ktorá sa považuje za charakteristický znak v štruktúre spánku endogénomorfnych depresií - pozn. autora konspektu.) Niektorí pacienti trpia hypersomniou, čo však môže byť dôsledok nekvalitného spánku počas noci.

Takýto spánok pripomína sčasti príznaky pacientov s advanced sleep phase syndrómom, ktorý býva spojený s abnormálnymi variantami hodinových génov. Pre „cirkadiánnu pôvod“ depresie svedčí tiež to, že sa častejšie vyskytuje u starších jedincov, pričom v starobe je rozvrat biologických rytmov, degenerácia SCN (suprachiasmatických jadier) i redukcia sekrécie melatonínu častým javom (Cooke et al., 2006).

Ďalším cirkadiánnym javom pri depresii je zvýraznená diurnálna oscilácia nálady. V štúdiu zahŕňajúcej 3744 pacientov s depresívnou poruchou, 21,6 % pacientov zažívalo denné výkyvy v nálahe, nezávislé od faktorov prostredia (Morris et al., 2007). V porovnaní s pacientmi bez kolísania nálady, mali vyššie skóre vo viacerých škálach pre depresiou a vyšší výskyt melancholických symptómov. Je tiež zaujímavé, že čas najhoršej nálady koreluje i s vrcholnou koncentráciou kortizolu v moči. U depresívnych s rannými pesimami nálada v priebehu dňa stúpa, avšak s neskorším vrcholom ako u zdravých jedincov. Podľa štúdie STAR-D však len 31,9 % pacientov s denným kolísaním nálady udáva pesimum ráno, kým u 19,5 % je to popoludní a až u 48,6 % večer.

*(pokračovanie na strane 287)*

## Cirkadiánne rytmy a depresia. Súčasné chápanie a nové terapeutické perspektívy

### Circadian rhythms. Current understanding and new therapeutic perspectives

Julien Mendlewicz (Ed.)

Spoluautori: Fred W. Turek, Raymond W. Lam, Holly A. Swartz, Ellen Frank, Göran Hajak, Roland Popp

Vydal: Wolters Kluwer Health France, 2008, 98 strán

(pokračovanie zo strany 275)

Vzhľadom na rozsah zmenených rytmov možno pri depresii uvažovať o narušení centrálneho charakteru, akým by mohlo byť poškodenie cirkadiánneho pacemakera v nervovom systéme (za ktorý sa pokladajú suprachiazmatické jadrá v prednom hypotalame) alebo porucha molekulárneho mechanizmu, ktorý je základom týchto rytmov. No hoci je dezorganizácia vnútorných hodín pri depresii častým nálezom, stále nie je jasná povaha tohto vzťahu. Nie je napríklad jasné ani to, či sú primárne psychické a behaviorálne zmeny, z ktorých až následne pramení disrupcia sociálnych a neskôr i biologických rytmov, alebo sú prvotné biologické abnormality v cirkadiánnych rytmoch, a zmeny v správaní vznikajú až sekundárne. Tieto teórie sa však nemusia vylučovať, ale naopak dopĺňovať – a miera i poradie jednotlivých faktorov môže závisieť od konkrétneho prípadu.

#### Perspektívy terapeutického ovplyvnenia cirkadiánnych rytmov

##### Farmakoterapia

U hlodavcov je známych už mnoho látok, ktoré menia cirkadiánne hodiny – tzv. chronobiotiká. U človeka sa záujem koncentruje zatiaľ najmä na melatonínergický systém. Melatonín, produkovaný v epifýze počas tmy na podnet suprachiazmatického jadra (SCN), je známy pre svoj efekt na spánok a sexuálne správanie. Oneskorená sekrécia melatonínu sa opisuje pri sezónnej afektívnej poruche a nízka nočná sekrécia bola pozorovaná v niektorých štúdiách pri melancholickej depresii. Vysoká hustota melatonínových (MT) receptorov je aj v SCN, kľúčovej oblasti pre cirkadiánne rytmy - ide teda zrejme o recipročnú reguláciu.

Pomocou látok, ktoré majú afinitu k MT receptorom, tak možno ovplyvňovať samotné SCN a časovanie cirkadiánnych rytmov. Príkladom je nové antidepresívum agomelatín, ktoré je MT1 a MT2 agonistom a 5HT2C antagonistom. Na predklinických modeloch depresie sa javí, že má schopnosť resynchronizovať cirkadiánne rytmy (Corbach et al., 2007). EEG štúdie naznačujú, že agomelatín dokáže obnoviť dostatočné trvanie non-REM spánku (najmä slow wave sleep) v prvých cykloch počas noci (Quera et al., 2007). U zdravých, nedepresívnych jedincov navodil agomelatín skorší nástup poklesu telesnej teploty a slinnej sekrécie melatonínu (Krauchi et al., 1998). Pretože pri samotnom melatoníne sa antidepresívne účinky nepotvrdili, pôsobí agomelatín zrejme aj odlišným mechanizmom. Rolu tu môže mať i antagonizmus 5HT2C receptorov, zosilňujúci noradrenergickú a mezolimbickú dopamínergickú transmisiiu.

Zo starších antidepresív sú údaje najmä o vplyve TCA a SSRI na cirkadiánne rytmy. Fluoxetin, ale v ešte väčšej miere imipramin, majú schopnosť upraviť teplotný cyklus – so znížením amplitúdy v noci a zvýšením cez deň (Monk et al., 1994). V ďalšej štúdiu u pacientov s afektívnou poruchou sa pozoroval podobný efekt pri liečbe amitriptylínom či lítium, aj s normalizáciou sekrécie kortizolu (Souetre et al., 1989). Z hľadiska vplyvu antidepresív na melatonín sa TCA pozoroval vzostup amplitúdy či celkovej plazmatickej koncentrácie, kým pri SSRI sa opisovala naopak redukcia hladiny melatonínu (Tan et al., 2007). Avšak vzhľadom na ďalšie štúdie, ktoré tieto účinky antidepresív nepotvrdili, bude v tejto oblasti potrebný ešte ďalší výskum.

Zaujímavé sú chronoterapeutické vlastnosti lítia. Predlžuje cirkadiánne periódy u človeka, iných primátov, hlodavcov, ale v experimente dokonca aj u octomiliiek. Väčšmi

z neho profitujú pacienti s narušenými cirkadiánnymi rytmi. Na rozdiel od SSRI navodzuje oneskorenie (phase delay) niektorých rytmov a predlžuje efekt spánkovej deprivácie u pacientov s bipolárnou poruchou (McClung et al., 2007). V súčasnosti sú známe už aj niektoré molekulárne mechanizmy, ako lítium pôsobí na biologické hodiny (Yin et al., 2006).

### Ďalšie metódy biologickej liečby

Samozrejme, existujú aj nefarmakologické spôsoby, ako ovplyvniť narušené cirkadiánne rytmy. Jedným z nich je fototerapia. Účinná je najmä pri poruchách s oneskorením cyklov (phase delayed) – s úspechom sa používa najmä pri sezónnej afektívnej poruche, pri ktorej môže byť príčinou neskorší úsvit v zime. Vtedy sa aplikuje svetlo ráno, obvykle na dobu 30–60 minút, čo vlastne navodzuje posun rytmu spánku-bdenie na skorší čas (aplikácia svetla na večer pôsobí opačne). Avšak aj u pacientov s nesezónnym typom depresívnej poruchy má táto metóda efekt – posilňuje účinok antidepresív (Wirz-Justice et al., 2005). Najúčinnjším sa ukazuje ranná expozícia a vlnová dĺžka cca 470 nm (modré svetlo, s najvyšším účinkom na retinohypotalamický systém, SCN a sekreciu melatonínu).

Ďalším nefarmakologickým prístupom je metóda spánkovej deprivácie. U pacientov, ktorí na ňu priaznivo reagujú, ide vlastne o najrýchlejšiu (i keď samozrejme krátkodobú) antidepresívnu terapiu. Uvádza sa, že zaberá až u 40–60 % pacientov, pričom najväčšmi u tých, kde typicky – s rannými pesimami – kolíše nálada. Významne tiež potencuje účinky niektorých antidepresív, napríklad fluoxetinu (Benedetti et al., 1997). Novšie výskumy ukazujú, že totálna spánková deprivácia je pritom účinnejšia ako parciálna a že pri parciálnej nezáleží veľmi na tom, či sa uplatní v prvej alebo druhej polovici noci. Zobrazovacie metódy ukazujú, že táto terapia zvyšuje neuronálnu aktivitu v amygdale a gyrus cinguli. Žiaľ, u 2–7 % pacientov môže spánková deprivácia zhoršiť depresívne príznaky a u 50–80 % dôjde po nasledujúcom plnom spánku k relapsu. Až do 20 % pacientov však zaznamenáva remisiu po niekoľko dní. Navyše relapsu možno skúsiť brániť viacerými metódami – súčasnou aplikáciou SSRI, pindololu či fototerapie, pri bipolárnych poruchách aj pomocou lítia. Účinky deprivácie predĺžila na 4 dni denne aplikovaná rTMS (repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia) (Eichhammer et al., 2001). Sľubným sa javí i metóda posúvania spánku na skorší čas („phase advance of sleep“) uplatňovaná postupne po spánkovej deprivácii. Prvý deň má ísť pacient spať o 17.00 h a vstať o 24.00 h, druhý deň má spať od 18.00 h do 1.00 h - a tak sa deň po dni, vždy s posunom zaspátia i prebudenia o 1 hodinu neskôr, posúva až k pôvodným spánkovým časom. U 60–75 % prípadov tak možno efekt spánkovej deprivácie predĺžiť (Berger et al., 1997).

Táto metóda má u časti chorých odozvu aj bez spánkovej deprivácie. Ako vysvetlenie sa ponúkalo, že pri depresii je viacero cirkadiánnych rytmov posunutých dopredu (viď vyššie). Metóda „advancement“ teda odstraňuje nesúlad medzi dobou spánku a „oneskorenými“ javmi, ako je nástup REM fázy, či vrcholná koncentrácia kortizolu. Z niektorých štú-

dií však vyplýva, že REM latencia je pri depresii skrátaná, nech už je spánok aplikovaný hocikedy (Schulz et al., 1982). A phase advance ďalšieho rytmu, výraznejšie narušeného pri depresii – teda telesnej teploty – sa nepotvrdil.

(Problematike biorytmov pri depresii sa z našich autorov venovali napr. Hašto a Breier: Niektoré chronobiologické aspekty endogénnych depresii. Československá psychiatrie, 1986, č. 6, str. 387-395).

### Psychoterapia

Z hľadiska psychoterapie zameranej na biologické rytmy, relatívne novou a zrejme účinnou metódou je IPSRT – Interpersonal and Social Rhythm Therapy – ktorú vyvinula Ellen Frank z University of Pittsburgh, pôvodne pre liečbu bipolárnej poruchy. Teoreticky vychádza z toho, že u ľudí s afektívnymi poruchami môže epizódu spustiť vyčýlenie z pravidelného denného režimu, napr. pár prebde-tých nocí. (Táto terapia je zakomponovaná aj do meto-dických kognitívne-psychoedukačnej liečby bipolárnych porúch. Kognitívne-psychoedukačná liečba bipolárnych porúch, Te-rapeutický manuál, Vydavateľstvo-F, Trenčín, 2005, 186 strán. Pozn. autora konspektu.)

IPSRT pracuje s pojmami zeitgebers (javy, ktoré pomáhajú fixovať časové cykly a návyky – prirodzeným zeitgeber je východ a západ slnka, ale jestvujú aj sociálne zeitgebers: sociálny kontakt, pravidelná práca, denné rituály, ranný budík atď.) a zeitstörers (javy, ktoré naopak biologické hodiny narušajú – práca na zmeny, cestovanie cez časové pásma, strata práce a s tým spojeného ranného vstávania, sociálna izolácia a tým strata kontroly cyklov u iných jedincov). IPSRT je fúziou troch terapeutických prístupov: interpersonalnej psychoterapie, psychoedukácie a terapie sociálnych rytmov. Terapeut pritom uznáva, že afektívna porucha má biologický základ – snaží sa však využiť psychoedukačný prístup na to, aby pacient plne pochopil svoju vulnabilitu na environmentálne stresory. Priznáva pacientovi „rolu choreho“, s úľavou od každodenných povinností, aby tak znížil pocit previnenia z nižšej výkonnosti. Pacient má byť poučený o tom, že depresia (alebo mánia) je choroba, tak ako napríklad diabetes, a nie je jeho vina, že ňou trpí. Súčasne je však dôležité zachovať pravidelný denný režim, aby nedošlo k ďalšiemu prehĺbeniu disrupcie sociálnych a biologických rytmov – zvlášť s dôrazom na pravidelný spánok, príjem potravy a sociálne kontakty. Terapeut sa ďalej snaží identifikovať problematické vzťahy, ktoré môžu prispievať k poruche nálady, a vyhľadať v pacientovom živote oblasť, ktorá sa javí ako najviac problematická. Významnú rolu môže mať u pacienta zmena životnej úlohy (ako svadba, nové zamestnanie, rozvod), interpersonálne spory, smútok (napr. za zosnulým), osamelosť a ľútosť z toho, ako chronická psychická choroba znížila kvalitu života a uplatnenie („grief for the lost healthy self“). Pacientovi má byť explicitne vysvetlené, ako tieto sociálne stresory ovplyvňujú priebeh ochorenia, a treba tiež naznačiť stratégie, ako sa s nimi vysporiadať. V psychoedukácii je potrebné, okrem vyššie menovaného, poučiť aj o liekoch, ktoré pacient užíva, a ich nežiaducich účinkoch. V IPSRT pacient hodnotí každý deň svoju náladu, na stup-

nici od -5 po +5, kde hodnote -5 prináleží „najhoršia depresívna nálada, akú si vie vôbec predstaviť“, a +5 zodpovedá „výbuch mánie“ (ak pacient manickú epizódu nezažil, terapeut mu stav opíše). Hodnota 0 náleží normálnej, obvyklej nálade. Výchyľky od -1 k +1 hodnotíme ako bežné kolísanie nálady, ale pri výkyvoch od -2 k +2 už uvažujeme o patológii. Vhodné je monitorovať poruchu pomocou BDI či QIDS, jednak pre prehľad terapeuta o vývoji ochorenia, jednak pre zapojenie pacienta a lepšie pochopenie vlastných príznakov. Terapia sociálnych rytmov narába so Stupnicou sociálnych rytmov (Social Rhythm Metric, SRM), v ktorom denne pacient zaznamenáva čas, kedy uskutoční nasledovné aktivity: vstanie z postele, prvý medziľudský kontakt, začiatok pravidelnej dennej aktivity (škola, práca), večera a ulahnutie. Ďalej hodnotí zapojenie iných ľudí do týchto aktivít – 0 znamená neprítomnosť ďalšej osoby, 1 – prítomnosť inej osoby, ale bez zvláštneho zapojenia, 2 – niekto bol prítomný a interagoval s pacientom tak, že to pôsobilo mierne stimulujúco, a 3 predstavuje veľmi stimulujúcu interakciu. K tomu pacient vyhodnocuje svoju náladu od -5 po +5 (ako je opísané vyššie), a podobným spôsobom tiež mieru energie. Takéto usporiadanie údajov umožňuje pacientovi rozpoznávať obojstranné súvislosti medzi denným režimom a úrovňou nálady. Podľa SRM môže potom terapeut rozoznávať, akým spôsobom sú u pacienta narušené sociálne rytmy a stanoviť stratégiu, ako ich stabilizovať. Dôležité je tiež pátrať po konkrétnych zeitstörers. Efekt IPSRT bola nedávno skúmaný aj v štúdiách. V štúdií Udržiavacie liečby bipolárnej poruchy (MTBD) bol u 175 pacientov porovnávaný efekt IPSRT

a ICM (intensive clinical management). U pacientov, ktorí boli v akútnej fáze ochorenia liečení (popri farmakoterapii) pomocou IPSRT, sa pozoroval signifikantne nižší počet relapsov počas 2 rokov a signifikantné zlepšenie pravidelnosti denného režimu.

### Záverom

Záujem o pochopenie molekulárnej podstaty cirkadiánnych rytmov neustále rastie, a to aj v psychiatrii. Nedávny experiment (Roybal et al., 2007) ukázal, že mutácia v kľúčovom hodinovom géne, nazývanom Clock, spúšťa u myši hyperaktivitu, zníženú potrebu spánku a maniformné správanie. Molekulárne rytmy možno ale ovplyvňovať aj terapeuticky – napríklad, fluoxetin mení expresiu niektorých hodinových génov (Clock, BMAL1 a Npas2) v hipokampe (Uz et al., 2005). Alebo iný príklad – spánková derivácia navodzuje u myši, ktoré majú vyradený hodinový gén Dbp a oplývajú nízkou pohybovou aktivitou, mánií podobné správanie (LeNiculescu et al., 2008).

Pretože základné hodinové gény, regulujúce fyziologické pochody u myši či octomieliek, vyskytujú sa aj u človeka, a to v mnohých alelických formách, bude veľmi prínosné sledovať výskum venujúci sa týmto génom, ich variantom, výskytu porúch nálady a spánku, ale aj vplyvu terapie, či životného štýlu na génovú expresiu a cirkadiánne rytmy.

MUDr. Juraj Piško  
Psychiatrická klinika FN, Trenčín