

CHRONOBIOLOGICKÉ KOMPONENTY DUŠEVNÍCH PORUCH

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.

Psychiatrická klinika UK v Praze, FN a LF Hradec Králové

Časová koordinace funkcí lidského organismu s okolním světem a současně vzájemná synchronizace činnosti vnitřních tělesných systémů, orgánů, jednotlivých částí orgánů, buněk a dokonce i genů je v současnosti v popředí zájmu vědeckého výzkumu na celém světě. Nejde o oblast heuristicky novou. Byla různým způsobem rozpracována léčitelstvími školami všech rozvinutých civilizací, nejpodrobněji pravděpodobně v Číně na počátku našeho letopočtu. Současný pojem chronobiologie v sobě uvedené časové souvislosti obsahuje. Chronobiologie se stala postupně uznávaným vědním odvětvím, které zasahuje do všech oblastí lékařství, včetně psychiatrie.

Klíčová slova: duševní poruchy, chronobiologie, biologické rytmy, chronobiotika, chronoterapie.

CHRONOBIOLOGICAL COMPONENTS OF MENTAL DISORDERS

The chronological coordination of functions of human organism and the environment and, the mutual synchronization of the activity of inner physical systems, organs, individual parts of organs, cells and even genes, started to be in the forefront of the scientific research in the whole world. It is not a new heuristic sphere at all. It was elaborated in the different way with healers in many high-developed cultures in the past, mostly probably in China at the beginning of our era. The contemporary term chronobiology involves those chronological relationships. Chronobiology became step by step the well-recognized scientific branch that interferes with all medical disciplines including psychiatry.

Key words: mental disorders, chronobiology, biological rhythms, chronobiotics, chronotherapy.

Psychiat. pro Praxi, 2008; 9(3): 112–114

Vzájemné časové souvislosti mezi vnějším prostředím a vnitřním prostředím člověka byly dobře známé čínským léčitelům již ve 4.–2. století před Kristem. Chronobiologie a chronopatologie byly čínskými akupunkturisty prokazatelně používány počátkem 2. tisíciletí v rámci Kanonu interní medicíny jako součást systému ZiWuLiuZhu (14). Vnitřní (autonomní) cirkadiánní, ultradiánní a infradiánní rytmy biologických organismů byly nade vše pochybnost prokázány v průběhu 20. století a jejich význam pro fyziologické fungování živých organismů je všeobecně uznáván. Duševní stav člověka je biologicky determinován, biologie lidského organismu odráží velmi citlivě psychické děje. Ani tento axiom není současnou světovou vědou považován za zpochybnitelný. Jakou roli hrají poruchy biologických rytmů a jejich vzájemné synchronizace při vzniku různých duševních poruch, v současné době intenzivně zkoumá velké množství vědeckých týmů celého světa. Příspěvek obsahuje stručný přehled soudobých poznatků, nejčastěji testovaných hypotéz a jejich aplikace při terapii duševních poruch ve vztahu ke třem základním typům biologických rytmů: cirkadiánním, ultradiánním a infradiánním.

Cirkadiánní rytmy

Cirkadiánní (přibližně 24hodinové) rytmy jsou autonomně ovládaný především hlavními vnitřními biologickými hodinami (pacemakerem) umístěnými v párovém suprachiazmatickém jádru (SCN) hypothalamu. Je umístěno po obou stranách třetí mozkové komory a přiléhá k optickému chiasmatu. Jednotlivé neurony SCN jsou samy oscilátory

a jejich hlavním synchronizačním signálem je patrně vazoaktivní intestinální peptid, ale i další látky, jako např. peptid uvolňující gastrin (GRP). Do SCN přicházejí informace o světle přímo z retiny retinohypothalamickým traktem a nepřímo z raphe nucleus přes thalamus genikulohypothalamickým traktem (6). Signalizace o světlé a tmavé části dne, zejména o světlé periodě, má mimořádný význam pro synchronizaci našich biologických hodin v SCN se zevním prostředím. V prostředí izolovaném od vnějších vlivů (neperiodickém prostředí) je volně běžící rytmus našich vnitřních hodin zpravidla o něco delší než 24 hod., s průměrem 24,2 hod. (2). Individuální variabilita „načasování“ těchto vnitřních hodin je ale poměrně velká. Dosti častý a významný je výskyt podstatně delšího vnitřního nastavení (vzácně i na více než 30 hodin pro jednu periodu), méně časté a patrně méně významné je kratší nastavení.

Molekulová podstata cirkadiánní rytmicity je v současné době poměrně dobře známa. Podstatou rytmicity jsou negativní a pozitivní zpětnovazebné smyčky transkripce hodinových genů, jejich translace v proteinové produkty těchto genů a posttranslační, zejména fosforylační modulace hodinových proteinů (3). S poznáním hodinových genů byla oživena otázka, zda a jak jsou geneticky determinovány různé typy spáčů – ranní („skřivanci“) nebo večerní („sovy“). Rytmy v expresi hodinových genů byly nalezeny v mnoha různých částech mozku i v periferních orgánech, jako jsou srdce, plíce, ledviny, játra, kosterní svaly (7). Zdá se tedy, že biologických hodin má organismus více a tyto hodiny spolu s hodinami v SCN tvoří jeden celostní časový systém. Hodiny

v SCN koordinují a synchronizují všechny hodiny periferní. Bez jejich přítomnosti by rytmy v periferních hodinách vykazovaly své vlastní vnitřní periody a celý časový systém by se desynchronizoval. Pouze hodiny v SCN jsou přímo nastavitelné osvětlením a přenášejí informaci o světle na hodiny periferní. Centrální hodiny v SCN regulují periferní hodiny také přes autonomní nervový systém a přes systém neuroendokrinní (4). V poslední době bylo prokázáno, že cirkadiánní hodiny významně ovlivňují i hodiny buněčného dělení (3). Oslabení časového systému nebo jeho desynchronizace může tak výrazně zvýšit riziko vzniku mnoha somatických chorob, včetně nádorových onemocnění. V r. 2001 objevila skupina amerických vědců z Utahu genetický princip familiárního syndromu fázového předstihu (15).

K volnému běhu cirkadiánních rytmů dochází u všech novorozenců. Teprve v období 3–6 týdnů po narození dochází k maturaci biologických hodin a jejich postupné synchronizaci s 24hodinovým dnem. Hlavní úlohu má v této synchronizaci osvětlení, určitou roli může mít také melatonin, který je přítomný v mateřském mléce pouze v noci (5). Volně běžící cirkadiánní rytmus se může po celý život prosazovat u nevidomých s úplnou ztrátou světločivných buněk v sítnici. 50–75 % nevidomých trpí proto zřetelnými poruchami spánku (15). Jednou z nejčastějších příčin poruchy cirkadiánní rytmicity je směnný režim. Význam tohoto zjištění stoupá s množstvím pracovníků ve směnných provozech (v evropských zemích v současné době až 20 %). Intolerance směnného provozu se výrazně zvyšuje s narůstajícím věkem, zejména po 40.–50. roce. Horší tolerance je u jedinců

s fyziologicky vyšší potřebou spánku a u ranních typů (9). Zpožděná fáze spánku převládá zejména v adolescenci, kde se její prevalence odhaduje na 7–16% populace. Prevalence předsunuté fáze se v dospělém věku pohybuje kolem 1% a s věkem naopak výrazně narůstá (1).

Pro diagnostiku poruch cirkadiálního rytmu je důležité podrobné klinické vyšetření, obsahující také spánkovou anamnézu. Vyšetření může být doplněno vyplněním škál a subjektivních dotazníků, které určí chronobiologický typ jedince. Základní metodou objektivizace poruchy cirkadiálního rytmu je aktigrafické monitorování po dobu alespoň 1–2 týdnů. Další objektivní údaje poskytuje vyšetření hormonů s cirkadiální rytmitou (zejm. melatonin, kortizol) a kontinuální měření bazální tělesné teploty (obvykle v konečniku). Při diagnostice je důležitý věk nemocného. Časový systém se ve stáří oslabuje, spánek se fragmentuje a amplituda mnoha rytmů, např. rytmu tělesné teploty nebo hladiny melatoninu, se zmenšuje. Časový systém může být dočasně oslaben i vnějšími vlivy, např. při směnném provozu nebo jet lag syndromu. Závažnější jsou výrazné endogenní (geneticky podmíněné) poruchy rytmicity, tj. zpožděná nebo předsunutá fáze spánku, nepravidelný rytmus spánku a bdění nebo pravidelný volně běžící rytmus, zpravidla delší než 24 hodin. Za zpožděnou fázi spánku považujeme časový posun spánku, lišící se oproti normálnímu zvyklostem většinové populace o 2 a více hodin. Jedinci s předsunutou fází spánku jsou uspalí již v odpoledních a časných večerních hodinách, usínají obvykle mezi 18.–21. hodinou a probouzejí se mezi 2. a 5. ranní hodinou.

K synchronizaci vnitřních cirkadiálních rytmů se zevním prostředím lze využít synchronizačních podnětů (Zeitgebers). Nejvýznamnějším je bílé světlo. Výzkum v poslední době ukázal, že kromě tyčinek a čípků existují v retině savců i další fotoreceptory, které však nezprostředkovávají vidění, ale pouze synchronizaci hodin v SCN s vnějším dnem (tzv. cirkadiální vidění – (8)). Tyto fotoreceptory tvoří asi 2% gangliových buněk v sítnici a obsahují fotoropigment melanopsin, na rozdíl od tyčinek a čípků, které obsahují fotoropigment rodopsin. Jsou-li u nevidomých tyto speciální gangliové buňky zachovány,

může být zachována i synchronizace biologických hodin SCN s vnějším prostředím. Nejsilnějším synchronizátorem rytmů a biologických hodin člověka je pravidelné střídání světla a tmy, zejména světlá část dne. K posílení synchronizace přispívá i fyzická aktivita a dodržování pravidelného režimu, zejména režimu spánku a příjmu potravy. Pro udržení synchronizace fyziologicky nastavených vnitřních hodin s vnějším dnem stačí denní osvětlení o intenzitě pouhých 200 luxů. Pro terapii poruch cirkadiálního rytmu je ale zapotřebí osvětlení o intenzitě převažující 2000 luxů. Teprve taková intenzita světla dokáže zastavit tvorbu melatoninu v epifyze (10).

Melatonin se vylučuje u člověka prakticky výhradně v noci, v období spánkové periody. Biologické hodiny v SCN obsahují vysoce citlivé receptory pro melatonin. Je-li melatonin pravidelně jednou za 24 hodin podáván nevidomým, může resynchronizovat volný běh jejich cirkadiálních rytmů k 24hodinovému stavu. Melatoninu lze použít i pro ovlivnění předsunuté nebo zpožděné fáze spánku. Ranní podání vede obvykle ke zpoždění cirkadiálních rytmů, pozdní odpolední aplikace způsobuje vždy předběhnutí biologických hodin. Terapeutický efekt může mít již dávka 0,1–0,5 mg, poločas rozpadu melatoninu je ale velmi rychlý, a terapeuticky jsou proto využívány dávky až desetinasobné. Ve stadiu závěrečného klinického zkoušení jsou syntetizované agonisty melatoninových receptorů, které by mohly doplnit nedostatek preparátů s melatoninem zejména v řadě evropských zemích (včetně ČR). U dětí a mladistvých může synchronizaci biologických rytmů napomoci také parenterální aplikace vitamínu B₁₂ (zejm. u zpožděné fáze spánku). Další možnou léčbou je chronoterapie, tj. systematické prodlužování dne na 27 hodin každodenním posunem doby usínání o 3 hodiny. Jakmile se překlene denní interval spánku a dosáhneme opět počátku spánku ve večerních hodinách (22–23 hod.), cyklus 27 hodin ukončíme a vrátíme se k normálnímu intervalu 24 hodin. Tento přesun trvá 5–6 dnů a vyžaduje spolehlivou spolupráci pacienta s důsledným dodržováním životosprávy. Porušení pravidelného režimu vede snadno k recidivě. Terapeuticky lze v soudobé psychiatrii využít řady známých synchronizačních

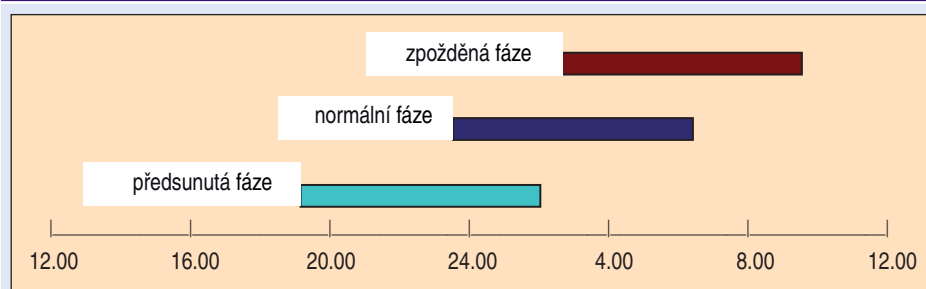
podnětů, počínaje intenzivním bílým světlem přes manipulace se spánkovými rytmy (např. posuny spánkového rytmu, spánková deprivace), sociálními rytmy (např. úprava pracovní doby, expozice přiměřené sociální stimulaci), až k látkám a farmakům působícím synchronizačně (chronobiotika – kromě melatoninu velmi pravděpodobně i mnoho psychofarmak zařazovaných dosud většinou pod skupinu antidepresiv) (11).

Cirkadiální systém hraje důležitou úlohu v kontrole mnoha fyziologických funkcí organismu. Např. akutní kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody vykazují vrchol v ranních hodinách ve spojení s cirkadiálními změnami krevního tlaku, srdečním výdejem apod. (4). V ranních hodinách je riziko akutního infarktu myokardu o 40% vyšší.

Silně vyjádřený cirkadiální rytmus významně posiluje imunitní pochody a má ochranný význam v prevenci infekčních a onkologických onemocnění.

Prekurzorem melatoninu je serotonin, o jehož funkci při regulaci spánku a bdění máme již relativně dost poznatků, stejně tak jako o jeho významu pro vznik poruch nálady, úzkostných a řady dalších duševních poruch. Cirkadiální rytmus je úzce spjat s rytmem spánku a bdění. Čím větší jsou dysproporce mezi vnitřním cirkadiálním rytmem a vnějším přírodním a sociálním prostředím, tím je potřeba expozice vnějším synchronizátorům intenzivnější. Je-li tato expozice dostatečně dlouhá a synchronizátory dostatečně intenzivní, může se i relativně velký rozdíl mezi načasováním vnitřních cirkadiálních hodin denně uspokojivě upravovat. Jsou-li ale rozdíly mezi vnitřním časováním a prostředím příliš velké, dochází k desynchronizacím, které mohou nabývat nejrůznějších podob. V oblasti psychopatologie to mohou být periodické nebo trvalé stavy snížené výkonnosti, pocity nepohody, poruchy spánku, poruchy periodických systémových funkcí, svázaných s cirkadiální rytmitou. Obecně lze hovořit o snížené kvalitě života, z hlediska soudobé psychiatrické klasifikace o různých subtypech poruch nálady, úzkostných poruch, somatoformních poruch. Jako nespecifický stresor může desynchronizace cirkadiálních rytmů působit dlouhodobě destruktivně ve všech oblastech organismu, počínaje individuálně nefragilnějšími (locus minoris resistentiae) (13).

Obrázek 1. Fázové posuny spánku



Ultradiální rytmy

Také ultradiální rytmy (kratší než 24 hodin) jsou do značné míry řízeny autonomně, pomocí „genomových“, „molekulárních“, „orgánových“ a „systémových“ vnitřních hodin. V klinické praxi můžeme v současné době nejlépe využít poznatku, že s největší pravděpodobností je každý jednotlivý orgán vybaven vlastními biologickými hodinami, které jsou synchronní s vnitřními hodinami jiných orgánů

Tabulka 1. Chronobiologické faktory u vybraných duševních poruch

Duševní porucha	Nepravidelný rytmus spánku a bdění	Fázové posuny spánkové a bdělé periody	Kratší nebo delší cirkadiánní perioda než 24 hodin	Nedostatek vnějších synchronizujících faktorů	Nedostatečné vnímání vnějších synchronizujících faktorů	Desynchronizace orgánových cirkadiánních rytmů
delirium	+++	+++	+	+	+++	+++
demence	++	+++	+	++	++	+
schizofrenní porucha	++	+	++	+	+	+
poruchy nálady	+	++	++	+	++	++
poruchy spánku	++	++	++	++	++	++
poruchy příjmu jídla	++	+	++	+	+	+++
úzkostné poruchy	++	++	+	+	+	++
somatoformní poruchy	+	++	+	+++	+++	+++
somatizační porucha	+	++	+	+++	+++	+++
poruchy osobnosti	+	+	+	+	+	+
+++ pravidelný výskyt		++ častý výskyt		+ občasný výskyt		

v rámci celého systému (kardiovaskulárního, gastrointestinálního apod.). „Orgánové“ i „systémové“ vnitřní hodiny ovlivňují funkci celého organismu, synchronizují se vlivem centrálních vnitřních hodin v SCN (je proto někdy nazýván „Master Clock“), vzájemně i s okolním prostředím. Poruchy této vzájemné koordinace a synchronizace mohou vést k příliš autonomní funkci jednotlivého orgánu nebo orgánového systému a tím k jeho poruchovosti a současně poruchám ostatních systémů i celého organismu. V psychiatrii předpokládáme tento patogenetický mechanismus jako velmi významný u řady tzv. psychosomatických poruch (např. somatoformní poruchy, disociativní poruchy). Cílené terapeutické úsilí, směřované k úpravě a synchronizaci infradiánních rytmů, může obohatit paletu léčebných postupů především individuálním načasováním podávání farmak při respektování biologického poločasu a způsobu metabolismu a individuální variability metabolismu těchto farmak jedincem. Empiricky jsou vyzkoušeny nejrůznější fyzioterapeutické metody, s vhodným časováním jejich aplikace.

Infradiánní rytmy

Infradiánní rytmy, delší než 24 hodin, jsou již dlouho studovány (např. mezidruhově odlišné rytmy gestační). Psychiatrický výzkum se již dlouho zabývá především infradiánními rytmy epizodických duševních poruch (např. rekurentní depresivní porucha, bipolární porucha, rekurentní epizody schizofrenie). Desynchronizace vnitřních biologických hodin vedou patrně k dekompenzacím neurotických poruch nebo poruch osobnosti v obdobích, kdy nezjišťujeme žádné významnější vnější stresující faktory ani somatická onemocnění. Bádání na tomto

poli intenzivně pokračuje, povzbuzené průkazem genetického zakotvení některých časových synchronizačních variací biologických rytmů a cyklů, počínaje životními cykly jednotlivých buněk (od jejich vzniku po programovanou buněčnou smrt – apoptózu) až po procesy stárnutí a délky života celých živých organismů včetně člověka. Mezidruhové rozdíly infradiánních rytmů jsou velmi zřetelné, nicméně i uvnitř jednotlivých druhů existují významné rozdíly, které souvisí s podmínkami vývoje různých skupin stejného druhu v rámci evoluce. U člověka jsou např. dobře známé etnické rozdíly mezi začátkem reprodukčního období v různých zeměpisných šířkách. Lze předpokládat, že současná migrace obyvatelstva s následným míšením etnicky odlišných chronobiologických

typů působí řadu problémů, které jsou zatím jen vzácně z tohoto hlediska posuzovány.

Závěr

V současné době můžeme považovat za prokázanou skutečnost, že každé tělesné i duševní onemocnění obsahuje chronobiologickou komponentu. Terapie duševních poruch je téměř vždy klinicky eklektická. Chronobiologická komponenta duševních poruch tvoří jejich nezanedbatelnou součást, u některých dokonce jednu z nejdůležitějších. K léčbě takových duševních poruch lze často s úspěchem použít kombinace chronoterapeutických metod a psychofarmakologické léčby se zřetelem k jejím chronobiologickým účinkům. Téměř ve všech případech takových poruch můžeme diagnostikovat některou z poruch spánku. V kombinaci s psychiatrickou léčbou je vždy vhodné využít i specifických terapeutických metod, kterých se při léčbě poruch spánku používá. U duševních poruch, k jejichž symptomatice patří integrálně poruchy spánku (např. poruchy nálady), je frekvence výskytu poruch spánku a jejich závažnost jedním ze základních ukazatelů pro hodnocení vývoje poruchy a její prognózy (16).

Článek vznikl za podpory VZ MŠMT ČR
0021620849.

doc. MUDr. Petr Smolík, CSc.
Psychiatrická klinika FN
Sokolská 500, 500 05 Hradec Králové
e-mail: smolikp@lfhk.cuni.cz

Literatura

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000; 904.
2. Duffy JM, Rimmer DW, Czeisler CA. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness usual wake time and circadian phase. *Behav Neurosci* 2001; 115: 895–899.
3. Fu L, Lee CC. The circadian clock pacemaker and tumor suppressor. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 350–361.
4. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649–662.
5. Illnerová H, Burešová M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 838–841.
6. Illnerová H. Časový systém člověka a jeho poruchy. In: Starka L (Ed.), *Pokroky v endokrinologii*, 2007; 149–158.
7. Joo SH, Jamazaki S, Lowrey PL et al. Period 2: luciferase real time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 5339–5346.
8. Menaker M. Circadian rhythms. Circadian photoperception. *Science* 2003; 299: 213–214.
9. Monk TH. Shift work: Basic principles. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds): *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 673–679.
10. Nevšimalová S, Illnerová H. Poruchy cirkadiánního rytmu. In: Šonka K, Nevšimalová S (Eds.): *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Galén 2007; 191–208.
11. Refinetti R. *Circadian physiology*. London CRC Press 2000; 184.
12. Smolík P. Poruchy spánku u duševních poruch dospělého věku. In: Nevšimalová S, Šonka K (Eds.), *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Maxdorf-Jessenius 1997; 215–240.
13. Smolík P. Chronobiologie duševních poruch. In: Šonka K, Nevšimalová S (Eds.): *Poruchy spánku a bdění*. Praha: Galén 2007; 319–322.
14. Quan LB. Optimum time for acupuncture. Weifang, China. Weifang Xinhua Printing House, 1988; 125.
15. Reid KJ, Zee PC. Circadian disorders of sleep-wake cycle. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds): *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005; 691–701.
16. Toh KL, Jones C, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, Ptacek LJ, Fu YH. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001; 291: 1040–1043.