

Cirkadiánní rytmy a deprese

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Je doložen vztah mezi poruchami cirkadiánních rytmů a patofyziologií deprese. Manipulace s cirkadiánním časovým systémem pomocí spánkové deprivace, fototerapie a novým způsobem účinkujícího antidepresiva agomelatinu představuje inovativní způsob léčby velké deprese.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmy, deprese, fototerapie, spánková deprivace, lithium, fluoxetin, agomelatin.

Circadian rhythms and depression

There is an evidence for the link between circadian rhythms dysfunction and pathophysiology of depression. Manipulation of the circadian timing system via sleep deprivation, light therapy, or antidepressant agomelatine with new mode of action may represent innovative style of treatment in major depression.

Key words: circadian rhythms, major depression, phototherapie, sleep deprivation, lithium, fluoxetine, agomelatine.

Psychiatr. praxi 2012; 13(2): 50–53

Úvod – obecný význam oscilace a rytmicity

Základem existence každého systému je oscilace mezi jeho krajními polohami. Jedna poloha je neoddělitelná od druhé. Tvar džbánu si nelze představit bez prázdna, které svým tvarem obklopuje. Stejný vztah protikladů a oscilace mezi nimi vzniká na všech myslitelných úrovních: něco – nic, 1 – 0, nádech – výdech, systola – diastola, syčení – trávení, vznik – zánik, příliv – odliv, světlo – tma. Oscilace jako druh pohybu v čase tvoří sinusoidu, charakterizovanou amplitudou, periodou a frekvencí. Těmi lze odlišit jeden pohyb od druhého. Opakování pohybu vede k rytmizaci. Můžeme předpokládat, že po ukončení jedné periody se bude celý děj s určitou pravděpodobností opakovat. To je základem anticipace, která z oscilace a rytmizace vyplývá. Stálé porovnávání rytmů okolního světa s naším vlastním rytmem vyvolává subjektivní pocit plynutí času a umožňuje nám odlišení našeho já od okolního světa. Kdyby byl totiž náš rytmus stejný jako rytmus našeho prostředí, splynuli bychom s ním a nemohli bychom se sami se sebou identifikovat, jako by nám splynuly dvě na sebe položené barvy stejné vlnové délky. Tím se vysvětluje nezbytnost rytmu organismu, který musí být odlišný od rytmu jeho okolí. Orientace v okolí spojená s anticipací umožňuje adaptaci na prostředí.

Cirkadiánní mechanismy u člověka

Pokud si uvědomíme klíčové postavení oscilace a rytmizace a potřebu stálé konfrontace našich a cizích rytmů, vynikne význam mechanismů, kterými je náš organismus vnímá i generuje. V oblasti nucleus suprachiasmaticus jsou

umístěny centrální biologické hodiny člověka a jiných savců, kde pomocí transkripce několika hodinových genů a za využití zpětné vazby dochází k oscilaci mezi indukci a inhibicí exprese specifických proteinů tohoto systému. Podobně jsou ale zřejmě rytmizovány činnosti všech buněk těla. Základní rytmy pomáhají na úrovni přenosu synchronizovat aktivitu především těch látek, které mají nějaký vztah k získávání informací o okolí a k odpovědi na tyto informace. V rámci zhruba čtyřiařicetihodinových (cirkadiánních) rytmů jde tedy především o látky vázané na činnost stresové osy – rytmicitu vyplavování adrenokortikotropního hormonu (ACTH), kortizolu, růstového hormonu (GRH), tyreostimulujícího hormonu (TSH), prolaktinu, nebo melatoninu. Tento rytmus pracuje na základě vnitřní a vnější synchronizace, kde opět teprve jejich optimální souhra umožňuje správnou funkci organismu. Na synchronizaci se podílí m.j. hormon melatonin, vylučovaný z glandula pinealis, který přizpůsobuje vnitřní rytmus organismu kratšímu rytmu okolí. Systém je proto pod stálým vlivem vnějších synchronizátorů činnosti organismu, tzv. Zeitgeberů, které stále vnitřní rytmus těla korigují. Nejdůležitější z těchto synchronizátorů je střídání světla a tmy (dále sem patří změna teploty, nasycení, společenský kontakt apod.). Centrální synchronizaci endogenního rytmu organismu slouží nucleus suprachiasmaticus umístěný v hypotalamu nad chiasma opticum. Nejvýznamnější Zeitgeber, střídání světla a tmy, koriguje endogenní aktivitu suprachiasmatického jádra jednak přímo pomocí tractus retino – hypothalamicus, jednak nepřímo z intergenikulárního laterálního genikulátového komplexu. Dále se významně uplatňuje modu-

lace melatoninem z epifyzy (1) a serotonergní ovlivňování z nucleus raphe (2). Sekrece melatoninu z epifyzy je kontrolována světelnými signály přes nc. suprachiasmaticus, ale naopak zase ovlivňuje melatoninergní vysoce afinní receptory MT1 a MT2, které jsou v nc. suprachiasmaticus ve vysoké koncentraci. Zatímco receptory MT1 inhibují nc. suprachiasmaticus, receptory MT2 zajišťují posun fáze spánku.

Rytmizace, řízená biologickými hodinami, se uplatňuje na všech úrovních činnosti organismu, na regulaci vyplavování neurotransmiterů a neuromodulátorů – serotoninu, dopaminu, melatoninu nebo neuropeptidu Y, na vyplavování řady hormonů, míře „pálení“ neuronů nebo míře aktivity buněčného metabolismu, na chování a neurologických funkcích, na ovlivnění nálady, aktivity, paměti, učení nebo spánku. Proto lze během dne individuálně najít období nejvyšší a nejnižší tělesné i psychické výkonnosti, čilosti, tělesné teploty, krevního tlaku, odolnosti vůči bolesti nebo sexuální aktivity.

Centrální biologické hodiny na molekulární úrovni

Základem oscilace centrálních hodin na molekulární úrovni jsou transkripčně-translační cykly tzv. hodinových genů. V buněčném jádru aktivuje transkripci proteinový komplex CLOCK/BMAL 1 (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput Protein/Brain and Muscle ARNT-like Protein 1), který se váže na specifické místo (E-box) mnoha genů, včetně proteinů PER a CRY (Period a Cryptochrom). Ty jsou translokovány do cytoplazmy, vytvářejí komplex PER/CRY a posléze jsou fosforylovány pomocí CK 1 (Casein Kinase 1) a GSK 3β (Glycogen Synthase Kinase

3β). Fosforylace umožňuje vstup komplexu PER/CRY do jádra, kde zablokuje další aktivaci jeho transkripce, stimulovanou komplexem CLOCK/BMAL 1. Ve tmě pak dochází k degradaci komplexu Per/CRY, tím se znovu aktivuje genová transkripce a celý cyklus se opakuje. Proces je podle novějších poznatků mnohem složitější a uplatňuje se v něm více zpětnovazebných mechanismů (3).

Poruchy cirkadiálních rytmtů a deprese

Poruchy cirkadiálních rytmtů souvisejí velmi pravděpodobně s řadou poruch spánku a psychických i somatických onemocnění. Největší pozornost je věnována velké depresi. Narušení cirkadiálních rytmtů u velké deprese bylo popsáno již před čtvrt stoletím (4). Řada jádrových příznaků deprese s cirkadiálními rytmy jasně souvisí. Jedním z hlavních příznaků je kolísání smutné nálady během dne s ranními pesimy. Typické je oploštění amplitudy dějů, které fyziologicky podléhají cirkadiální variabilitě, například hladiny melatoninu nebo tělesné teploty, která v noci zůstává u deprese vyšší a maximum je odpoledne (5). Charakteristické jsou poruchy spánku s celkovým zvýšením aktivity v tomto období, projevující se poruchami usínání, zkrácením celkové doby spánku, snížením jeho efektivity při redukci hlubokého pomalovlnného spánku a zvýšením podílu REM spánku (větší celkové procento trvání REM fáze a jejich větší hustota). Zkracuje se latence první noční REM fáze, která sama trvá déle (6). Způsobuje to zkrácení první nonREM fáze, další posuny spánkové architektury pak zodpovídají za předčasné buzení a odpolední ospalost (7). Studie hodnotící vztahy mezi abnormitami spánkové architektury a závažností deprese nedávají vždy jednotné výsledky. Podle některých sdělení dochází k ústupu abnormit s postupem úspěšné léčby (8), podle jiných zůstávají změny REM i non REM spánku trvalé (9). Reziduální poruchy spánku však nepochybně zvyšují riziko rekurence onemocnění.

Další cirkadiální odchylky, charakteristické pro depresi, se prokazují u vegetativních funkcí a sekrece některých hormonů. Nejstálějším nálezem je u deprese oploštění výkyvů tělesné teploty (5). V noci je proti zdravé populaci celková tělesná teplota vyšší v době deprese a po jejím ústupu se opět normalizuje (10). Často se zjišťuje předbíhání fáze teplotního cyklu (11). Stejně předcházení fáze bylo popsáno také u prolaktinu (4) a růstového hormonu (12). Hladiny melatoninu jsou naopak v krvi nemocných depresí trvale

snížené (13), nález však v některých studiích potvrzen nebyl (14).

Častý výskyt cirkadiálních změn u deprese je jasně doložen. Problém je jejich velká variabilita a vysvětlení, co je příčina a co následek, je zatím jen hypotetické. Právě velká variabilita řady cirkadiálních funkcí by mohla být způsobena tím, že primárně je postižena funkce jejich řídících biologických hodin, především dochází k předcházení fáze (např. předčasné buzení, zkrácení latence do první REM fáze). Mechanismus vzniku deprese při poruše cirkadiálních rytmtů pak předpokládá buď vznik biologické poruchy v důsledku narušení funkce centrálních hodin, projevující se klinicky jako deprese, nebo narušení spánkových cyklů s následnou těžkou insomnií, která sekundárně vyvolá depresi. V obou představách má porucha spánku u deprese jednu z nejvýznamnějších rolí. Podle první hypotézy by se dalo předpokládat narušení funkce některých hodinových genů a proteinů na molekulární úrovni, ať už vlivem vnějších zásahů nebo při genetických změnách. Skutečně se podařilo zjistit, že polymorfismus genů TIMELESS, CLOCK, BMAL 1 nebo PER 3 má vztah sklonu ke vzniku deprese a některé jednoduché jádrové polymorfismy a holotypy měly vliv na cirkadiální fenotypy (např. různé typy insomnií v depresi i mánii, ranní pesima deprese, reakci na léčbu apod.) (3).

Terapeutické využití konceptu cirkadiálních poruch u velké deprese

Cirkadiální poruchy můžeme ovlivnit komplexním působením na všech úrovních. Kromě farmakoterapie se uplatní i režimový přístup. Můžeme změnit vnější podmínky – přechodem na pravidelný rytmus spánku – bdění (snadné zvláště při hospitalizaci), změnou zaměstnání (vyvarování se směnného provozu), pravidelným stravováním a pravidelností dalších návyků (cvičení, rozložení doby odpočinku apod.). Na úrovni centrálních hodin lze zasáhnout spánkovou deprivací, fototerapií nebo farmakoterapií. **Spánkovou deprivací**, především totální, se může deprese na krátkou dobu rychle a výrazně zlepšit (15) u 50–60 % nemocných (1). **Fototerapie**, především u sezónní deprese, může také přechodně redukovat depresivní projevy a urychlit nástup efektu antidepressiv. Nejúčinnější se zdá být použití modrého světla ráno po probuzení, s aplikací 10 000 luxů po dobu 30 až 90 minut (16). Z klasických psychofarmak má vliv na cirkadiální rytmy a současně antidepressivní efekt lithium a další stabilizátory

nálady. **Lithium** inhibuje činnost GSK 3β, významného regulátoru vnitřních hodin (17) a prodlužuje u hlodavců periodu cirkadiálních rytmtů (18). **Valproát sodný** ovlivňuje expresi hodinových genů v amygdale (19). Ve farmakoterapii hraje významnou roli ovlivnění serotoninového systému. Serotoninové dráhy z nc. raphe medialis modifikují citlivost hodinových neuronů oblasti nc. suprachiasmaticus na světlo (20). **Fluoxetin** při dlouhodobém podávání zvyšuje expresi hipokampálních hodinových genů (21) a způsobuje předcházení fáze pálení neuronů nc. suprachiasmaticus (22). Lithium a valproát sodný naopak zpomalují a zpožďují fázi spánku. Předpokládané antidepressivní působení melatoninu nebylo potvrzeno, a přestože melatonin silně ovlivňuje chod centrálních hodin, u deprese se uplatňuje pouze při úpravě spánku (23). Z toho je patrné, že samotný vliv na cirkadiální rytmy ještě sám nezaručuje antidepressivní efekt. Zcela jiná je situace u **agomelatinu** [prvního antidepressiva nového typu MASSA (Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist)], který působí především jako agonista melatoninových MT1 a MT2 receptorů a méně jako antagonist serotoninových 5-HT2C receptorů (24). Jako první z antidepressiv má vliv především na synchronizaci narušených cirkadiálních rytmtů u deprese a současně navozuje spánek. Výsledkem je zlepšení kvality spánku, při kterém se zvyšuje podíl pomalovlnného hlubokého spánku bez sedativních efektů druhý den, a normalizuje jeho noční distribuci (25). Ve srovnávací studii agomelatin ovlivňoval lépe parametry kvality spánku než venlafaxin (26). Při přímém srovnání byla antidepressivní účinnost srovnatelná nebo vyšší než u srovnávaných antidepressiv (sertralin, venlafaxin, fluoxetin) (přehled 27). Další antidepressivní působení je částečně odvozeno od blokády serotoninových receptorů, čímž se odblokuje serotonergní tlumení výdeje noradrenalinu a dopaminu v prefrontální kůře (28). Antidepressivně ale patrně působí až kombinace účinku na serotoninových i melatoninových receptorech. Zdá se, že nová koncepce rozvoje deprese přináší první praktické výsledky.

Závěr

Nový přístup k pojetí deprese otevírá řadu možností v léčbě poruchy.

- 1) Pozornost by měla být věnována vlivu psychofarmak a dalších biologických způsobů léčby na cirkadiální rytmy, případně by se měly hledat nové léky působící na ně specificky. Úspěšné je v tomto směru antidepressivum nového typu agomelatin,

působící synchronně přes melatoninové a serotoninové 5-HT_{2C} receptory.

- 2) Dále by se měl zkoumat dopad civilizačních vlivů na vznik poruch cirkadiálních rytmů (nedostatek světla ve dne při znečištění ovzduší a práci v uzavřených prostorách a naopak nepříznivý vliv rostoucího světelného odpadu v noci; směnný provoz; letní čas; střídání časových pásem; nepravdělný denní rytmus apod.).
- 3) Měly by být vyvinuty režimové a sociálně rehabilitační postupy k resynchronizaci cirkadiálních rytmů.
- 4) Nepřímo nabývá na významu i chronofarmakologie, zabývající se změnami účinnosti léků podle doby jejich podání.

Literatura

1. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; (Suppl 1): 511–515.
2. Moore RY, Speh P. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004; 1010: 169–173.
3. Mendlewicz J. Disruption of the circadian timing systems. Molecular mechanism in mood disorders. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl 2): 15–26.
4. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2468–2473.
5. Duncan WC Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 1996; 71: 253–312.
6. Thase ME, Carpenter L, Kupfer DJ, Frank E. Clinical significance of reversed vegetative subtypes of major depression. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 17–22.
7. Borbély AA, Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. *Hum Neurobiol* 1982; 1: 205–210.
8. Buysse DJ, Frank E, Lowe KK, et al. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability of recurrence in depression. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 406–418.
9. Thase ME, Franciczka AL, Berman SR, et al. Electroencephalographic sleep profiles before and after cognitive behavior therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 138–144.
10. Avery D, Wildschiodtz G, Rafaelsen O. REM latency and temperature in affective disorders before and after treatment. *Biol Psychiatry* 1982; 17: 463–470.
11. Parry BL, Mendelson WB, Duncan WC, et al. Longitudinal sleep EEG, temperature, and activity measurements across the menstrual cycle in patients with premenstrual depression and in age-matched controls. *Psychiatry Res* 1989; 30: 285–303.
12. Linkowski C, Mendlewicz J, Leclercq R, Van Cauter E. The 24 hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 429–438.
13. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of false – specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2007; 25(Suppl 5): 5102–5108.
14. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno RA, et al. Melatonin levels in drug-free patients with major depression from the southern hemisphere. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 761–768.
15. Giedke H, Schwarzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 361–377.
16. Gökman G, Byrne B, Pineda C, et al. Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry* 2006; 59: 502–507.
17. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv* 2004; 4: 259–272.
18. LeSauter J, Silver R. Lithium lengthens the period of circadian rhythms in lesioned hamsters bearing SCN grafts. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 75–83.
19. Ogden CA, Rich ME, Schork NJ, et al. Candidate genes, pathways and mechanisms for bipolar (manic-depressive) and related disorders. An expanded convergent functional genomics approach. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1007–1029.
20. Pickard GE, Rea MA. Serotonergic innervation of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and photic regulation of circadian rhythms. *Biol Cell* 1998; 89: 513–523.
21. Uz T, Ahmed R, Akhisaroglu M, Kurtuncu M, et al. Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the hippocampus and striatum. *Neuroscience* 2005; 134: 1309–1316.
22. Sprouse J, Braseton J, Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 896–899.
23. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1119–1121.
24. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S200 98) in an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–964.
25. Quera Salva MA, Vanier B, Lored J, et al. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open – label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691–696.
26. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J. Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723–1732.
27. Švestka J, Mohr P. Agomelatine – antidepressivum s novým mechanismem působení. *Psychiatrie* 2010; 14: 98–108.
28. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 575–578.

Článek doručen redakci: 31. 10. 2011

Článek přijat k publikaci: 19. 3. 2012

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice
Ústavní 91, 181 02 Praha 8 – Bohnice
marsalek@plbohnice.cz