

CIRKADIÁNNÍ RYTMY A DEPRESE: MOŽNOSTI CHRONOBIOLOGICKÉ LÉČBY

souborný článek

**Anna Wirz-Justice
Christian Cajochen**

Chronobiologické centrum,
Univerzitní psychiatrická klinika
v Basileji, Švýcarsko

Kontaktní adresa:

Prof. em. Anna Wirz-Justice, PhD
Zentrum für Chronobiologie
Universitäre Psychiatrische Kliniken
Wilhelm Klein-Strasse 27
4012 – Basel, Švýcarsko
e-mail: anna.wirz-justice@unibas.ch

SOUHRN

Wirz-Justice A, Cajochen C. Cirkadiánní rytmy a deprese: možnosti chronobiologické léčby

Všechny funkce denního rytmu (tj. cirkadiánní funkce) řídí vnitřní hodiny v suprachiasmatických jádrech (SCN) předního hypotalamu. Tyto hodiny jsou předem geneticky naprogramovány. Jejich synchronizaci se čtyřiaadvacetihodinovým denním cyklem zajišťuje světlo, které působí jako časový indikátor.

Časování a struktura spánku se reguluje na základě vzájemného působení vnitřních hodin, které udávají rytmus, a homeostatického procesu, při němž se střídá spánek a bdění (akumulace ospalosti v průběhu dne a snižování ospalosti v noci).

Deprese se vyznačuje především změnami cirkadiánního rytmu a spánkovými poruchami. Cíleným usměrňováním cirkadiánních rytmů a homeostázou spánku a bdění lze rychle dosáhnout pozitivních klinických výsledků.

Při léčbě sezonní afektivní poruchy (SAD) se osvědčila fototerapie. Tato metoda je ale také účinná v případě nesezonních depresí a poruch spánkového rytmu.

Jedním z nedostatků farmakologické léčby deprese je dlouhý nástup účinku léků. Spánková deprivace (při které pacienti probdívají jednu noc či druhou polovinu noci) může pacienty naopak zbavit deprese během několika hodin. V případě světelné terapie odeznívá deprese během několika týdnů.

Tyto nefarmakologické formy terapie představují nejrychleji účinné antidepre-

SUMMARY

Wirz-Justice A, Cajochen C. Circadian rhythms and depression: possibilities of chronobiological therapy

Summary: All functions of day rhythm are under control of internal clock in suprachiasmatic nuclei (SCN) of hypothalamus. This clock has before hand genetical program. Synchronization with 24-hour day cycle is provided by light, which cause like time indicator. Depression is distinguished mainly by changes of circadian rhythms and by sleep disorders. It is possible reach fast and positive clinical outcomes by focused regulation of circadian rhythms and homeostasis of sleep and awakesness.

Bright light therapy is successful in therapy of seasonal affective disorder (SAD). This method is also effective in non-seasonal depressions and sleep disorders.

These non-pharmacological methods of therapy represent the fastest effective antidepressive means, that we have. We can combine them because of rare adverse effects, that we have to use them, so often is possible.

Keywords: circadian rhythms, melatonin, depression, chronobiological therapy, bright light therapy, sleep deprivation, dark therapy.

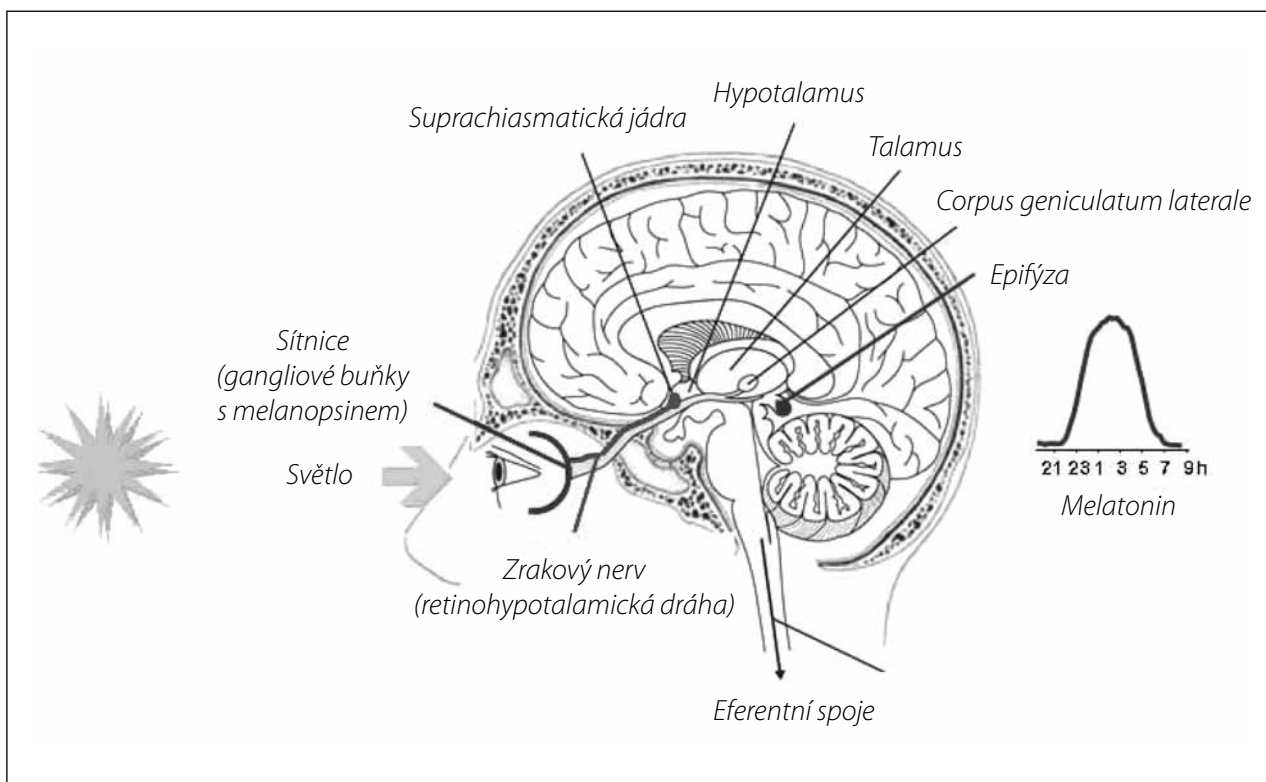
sivní prostředky, které máme v současné době k dispozici. Protože se dají kombinovat a nemají téměř žádné vedlejší účinky, měly by být využívány co nejčastěji.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmy, melatonin, deprese, chronobiologická léčba, fototerapie, spánková deprivace, terapie tmou.

ÚVOD

Hlavním znakem deprese jsou poruchy biologických rytmů.^{1,2} Výkyvy nálad v průběhu dne, časné ranní probouzení a poruchy spánku představují základní příznaky deprese, jež se často projevují v pravidelných intervalech. Přesné cykly klinických stavů můžeme pozorovat například u bipolárních pacientů, zejména těch, u nichž se deprese a mánie střídá v rychlém sledu („rapid cycler“). Sezonní afektivní poruchy (SAD) se zase pojí se skutečností, že na podzim a v zimě ubývá v mírných zeměpisných šířkách množství světla. Afektivní poruchy nemají však v cirka-

diánních rytmech (přibližně 24 hodin) pouze svůj původ – usměrňováním těchto rytmů a spánku je lze totiž také léčit. Fototerapie představuje mimořádně vhodnou metodu pro léčbu sezonních depresí.^{3,4} Světlo ale nabízí mnohem širší možnosti využití, i když ještě ne zcela prozkoumané. Nabízí se například k léčbě spánkových poruch či depresi nesezonního charakteru.^{3,5} Spánková deprivace (terapie bděním) je jako účinné antidepresivum známa již dlouho.⁶ Přibližně u 60 % pacientů trpících depresí se stav zlepšil již druhého dne po probdělých cca 24 hodinách. Nefarmakologické lé-



Obr. 1. Zjednodušená neuroanatomie cirkadiánního systému. Vnitřní hodiny v suprachiasmatických jádrech (SCN) řídí veškeré čtyřia-dvacetihodinové rytmy v mozku i v celém těle. Informace o světle se předává ze sítnice prostřednictvím gangliových buněk s melanopsinem (citlivým na modré spektrum) retinohypotalamickou dráhou přímo do suprachiasmatických jader. Světlo řídí noční uvolňování melatoninu multisynaptickou cestou ze suprachiasmatických jader až k epifýze.

čebné metody na bázi chronobiologie se vyznačují rychlou účinností, nejsou finančně náročné a mají málo vedlejších účinků. Celkově splňují požadavky, aby se mohly stát součástí standardní antidepresivní léčby, a to ať už samy, nebo v kombinaci s klasickými antidepresivy.

Cirkadiánní rytmy a regulace spánku

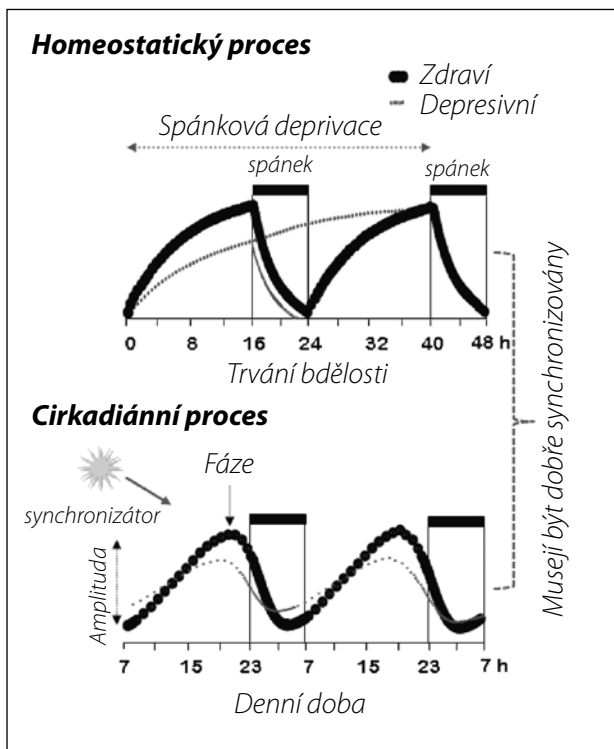
Všechny živé organismy na naší planetě jsou nevyhnutelně závislé na čtyřiařicetihodinovém denním rytmu a proměnlivé délce dní v souvislosti s ročním obdobím. Naše fyziologické procesy a chování se co nejlépe přizpůsobily solárnímu střídání světla a tmy a tento „timing“ přijaly doslova za svůj.⁷ V suprachiasmatických jádrech (SCN) se nacházejí vnitřní hodiny, jakýsi komplexní, genetický hodinový strojek, jehož hlavním úkolem je zajišťovat rytmickou stimulační funkci, tj. generovat cirkadiánní rytmy (viz obr. 1). Naprogramování genetických hodin se však od přesného čtyřiařicetihodinového cyklu nepatrně liší (u lidí bývá rytmus zpravidla delší), proto je třeba vnitřní hodiny v suprachiasmatických jádrech a externí den s 24 hodinami pravidelně synchronizovat.⁸ Své uplatnění přitom najdou takzvané synchronizátory, pro něž se vžil německý výraz „Zeitgeber“. Suprachiasmatická jádra se řídí především světlem, které vnímáme pomocí fotoreceptorů umístěných v oku.⁹ Tato teprve nedávno objevená čidla obsahují melanopsin a jsou citlivá na modrou část spektra. Světelný vjem se dostává retinohypotalamickou soustavou přímo do suprachiasmatických jader. Suprachiasmatická jádra obsahují nejvyšší koncentraci serotoninu v mozku díky další důležité aferenci – nucleiraphes.⁸ Důležitou eferenci suprachiasmatických jader představuje epifýza (glandula pinealis), kde dochází k noční syntéze melatoninu. Suprachiasmatická jádra řídí v rámci denního rytmu uvolňování melatoninu přes epifýzu a prostřednictvím melatoninových receptorů získávají zpětnou informaci o množství melatoninu, který v organismu cirkuluje.¹⁰ Světlo a melatonin (doslovně „signalizující tmu“), na nichž se tento koncept zakládá, jsou jako časové indikátory klíčové pro synchronizaci biologických hodin, a proto hrají také velice důležitou úlohu při samotné léčbě.^{11,12} Vedle těchto dvou ukazatelů existují nicméně ještě další, slabší synchronizátory cirkadiánního rytmu. Jmenovat zde můžeme například sociální aspekty, jako jsou pravidelné stravovací návyky a tělesný pohyb, které jsou psychiatry často doporučovány jako nedílná součást denního režimu.^{11,12} Regulace spánku z hlediska jeho časování a struktury se řídí cirkadiánními stimulatory v suprachiasmatických jádrech a homeostatickými procesy (tyto procesy se odvíjejí od faktoru ospalosti, jenž ve stavu bdělosti stoupá a během spánku ustupuje).¹³ Na základě tohoto dvouprocesového modelu lze objasnit mnohé aspekty fyziologického střídání fází spánku–bdění a regulaci daného rytmu (obr. 2). Analogicky lze pomocí uvedeného modelu vysvětlovat také poruchy spánku u afektivních poruch. Například u depresivních pacientů může být narůstání ospalosti během fáze bdění pomalejší, a proto u nich může vést probdělá noc k viditelnému, ač krátkodobému zlepšení, protože faktor ospalosti se tímto způsobem dostane na normální úroveň (po prospané noci za účelem zotavení se však může ospalost vrátit na původ-

ní nízké hodnoty, a tak vést k recidivě).^{6,12} Druhou možností pak představuje světlo. Díky své funkci synchronizátoru může působit také antidepresivně: posunutím rytmů se totiž tělo lépe synchronizuje se střídáním dne a noci, resp. zvyšuje amplitudu cirkadiánního signálu.¹² Kromě toho může mít světlo vliv na obrat serotoninu v mozku.¹⁴ Jedná se o neuromediátor, který významně ovlivňuje afektivní stavy. Naměřená hladina serotoninu se přitom odvíjí od množství pohlceného světla. Využití chronobiologických metod v praxi nastíníme v dalších odstavcích.

CHRONOTERAPIE

Fototerapie

Fototerapie byla původně vyvinuta pro pacienty se sezonní afektivní poruchou (SAD).⁴ Když se na podzim začínou dny zkracovat, projevují se u těchto osob depresivní stavy, jichž se opět zbaví na jaře a v létě, kdy jsou dny zase delší. Sezonní deprese trpí ve Švýcarsku asi 2 % dospělého obyvatelstva, mírnější formou sezonní deprese („winterblues“) přibližně 8 % populace.¹⁵ Neúčinněji světlo působí v časných ranních hodinách. Pozitivní účinky světla lze ale přesto sledovat i v jiných denních dobách, proto se u pacientů trpících depresemi stanovuje začátek ranní fototerapie individuálně na základě příslušného chronotypu tak, aby byla léčba maximálně účinná. K časovému plánování fototerapie slouží internetový dotazník „Morningness-Eveningness“ (viz „AutoMEQ-SA“ na internetových stránkách www.cet.org). Fototerapie je u sezonních depresí léčbou první volby. Zároveň bylo již dobře prozkoumáno i její možné využití v případě nesezonních depresí^{16,17} (např. dvojité slepé studie kontrolované placebem, které zkoumaly deprese u starších lidí a těhotných žen^{18,19}). Jestliže se fototerapie kombinuje se selektivním inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu, dostavuje se antidepresivní účinek nejenom dříve (do týdne), ale také ve větší míře.^{20,21} Tento fakt mluví ve prospěch kombinované léčby. Je možné, že pacienti s depresí inklinují k nedostatku venkovního světla proto, že se sociálně drží spíše v pozadí, tedy tráví více času v interiéru, kde není „biologicky aktivního“ světla dostatek (světlo s intenzitou vyšší než 1000 luxů; pro porovnání lze uvést, že ve společných nemocničních prostorách se hladina světla pohybuje okolo 300 luxů). Jako alternativa fototerapie zajišťované speciálními lampami (10 000 luxů) se nabízí každodenní třicetiminutová procházka venku, nejlépe v časných ranních hodinách.²² Aby byla tato „přirozená“ a navíc finančně zcela nenáročná alternativní forma léčby efektivní, je nutné dbát na pravidelnost a kontinuálnost. Bez zajímavosti není ani využití fototerapie jako doplňkové léčby při léčení chronických a/nebo rezistentních depresí,⁵ jak názorně vyplývá z prvního modelového případu. Samozřejmě budou ještě třeba další studie, které by účinnost světelné terapie u farmakorezistentních depresí potvrdily. Vzhledem k absenci vedlejších účinků, jednoduchému použití a ve většině případů velmi rychlému zlepšení, jakého nelze mnohdy dosáhnout samotnými antidepresivy, budou mít nyní zásadní význam studie zkoumající fototerapii jako doplňkovou léčbu chronických depresí.



Obr. 2. Schematické zobrazení dvouprocesového modelu spánkové regulace

Homeostatický proces (ospalost) ve stavu bdělosti roste a při spánku klesá. Endogenní vnitřní hodiny umístěné v suprachiasmatických jádrech regulované synchronizátory (např. denním světlem) definují čtyřadvacetihodinový denní rytmus (cirkadiánní proces). Časování spánku a jeho struktura se odvíjejí od vzájemného působení obou procesů. Správná synchronizace je nezbytná jak pro kvalitní spánek, tak pro stav bdělosti v průběhu dne. Možné odchylky u depresivních pacientů (čárkovaná čára) jsou dány a) abnormálním narůstáním ospalosti (proto může být proces normalizován po jedné noci spánkové deprivace), b) příliš hlubokou cirkadiánní amplitudou (nesprávně synchronizovaný slabý rytmus) a/nebo c) abnormální cirkadiánní fázi (zde může jít např. o předčasný dosažený stav maxima a minima).

Modelový příklad č. 1: Rezistentní chronická deprese a fototerapie

Čtyřadvacetiletá svobodná žena z New Yorku s dlouholetou anamnézou dysthymie, mentální anorexie a sociální fobie trpěla posledních šest let chronickou depresí. Opakované pokusy léčit za pomoci léků však nevedly ke kýženému cíli. Nasazení inhibitoru monoaminoxidázy, tranlycyprominu, mělo za následek fragmentovaný režim spánku a bdění. Tuto fragmentaci se nakonec podařilo redukovat třicetiminutovou ranní fototerapií od 7.15 hodin, takže pacientka byla schopna dobře spát od 23.30 do 7 hodin ráno. Do tří týdnů nastala kompletní remise a pacientka byla propuštěna. Doma potom pokračovala s ranní fototerapií a dále brala tranlycypromin. Fototerapii nicméně neprováděla příliš pravidelně. Vždy, když se jí opětovně podrobila, cítila ale během dvou dnů zlepšení nálady a po čtyřech dnech úplnou remisi. I když by v tomto případě postačila k léčbě pravděpodobně samotná fototerapie, je obtížné u chronické deprese léky zcela vysadit a spoléhat se pouze na monoterapii světlem. (M. Terman, osobní výpověď)

Z modelového příkladu č. 2 vyplývá, že u bipolárních pacientů nemusí být nejlepší dobou pro fototerapii časné

ráno, jak se doporučuje v případě sezonních afektivních poruch, ale naopak spíše odpoledne. Níže uvedený případ ostatně potvrzuje i závěry nedávno zveřejněné řady studií prováděných s bipolárními pacienty.

Modelový příklad č. 2: Bipolární deprese a fototerapie

Bipolární pacientka z Novosibirsku zažila své první depresivní, resp. hypomanické stavy ve věku 22 let. Obě fáze se vždy rychle střídaly (v průběhu jednoho dne). Deprese se vyznačovala i netypickými rysy, které se zpravidla daly charakterizovat jako strach. Přestože diagnóza nespĺňovala kritéria sezonní afektivní poruchy, začala se nemocná ve svých devětadvaceti letech léčit fototerapií. Po fototerapii provedené v 8 hodin ráno byla pacientka sice jasně aktivnější a měla lepší náladu, nicméně strach, podrážděnost a pocit nespokojenosti jako by se stupňovaly. Negativní efekt sice neměl dlouhého trvání, ale přesto byl den ode dne znatelnější. Když se fototerapie neprováděla ráno, ale až od 16 hodin, cítila se pacientka lépe a smíšené stavy se již neobjevovaly. Od té doby využívá tato žena doma pravidelně 15–20 minut odpoledne vlastní světelnou terapeutickou lampu. (K. Danilenko a A. Putilov, osobní výpověď)

Ačkoliv jsou širší možnosti využití zatím podloženy pouze ojedinělými studiemi, ukázala se fototerapie účinná i u jiných psychiatrických onemocnění spojených se spánkovými poruchami (např. při léčbě bulimie,²⁴ poruch pozornosti s hyperaktivitou u dospělých,²⁵ hraničních poruch osobnosti²⁶ a Alzheimerovy choroby²⁷). Možná by byla i aplikace této terapie ve vnitřním lékařství, např. u pacientů s horší kvalitou spánku nebo s poruchami nočního a denního rytmu po transplantaci ledvin; v současné době k tomuto tématu probíhá studie.²⁸ V nemocnicích zažívají pacienti často dlouhé noci a krátké dny, podobně jako v zimě. Přes den se tu totiž zatemňuje nebo se nechává rozsvícené jen slabé světlo a v noci bývá přítmí. To znamená, že rozdíl mezi dnem a nocí a s tím související funkce světla jako synchronizátoru jsou značně omezeny. Přes den se k pacientům velká část světla v podstatě vůbec nedostane. Následkem může být fragmentovaný spánkový cyklus. Pacienti si stěžují na únavu, mají narušenou pozornost, kolísá jim náladu, projevuje se u nich oslabený imunitní systém, zvyšuje se riziko cukrovky 2. typu a přibírají na váze.²⁹ Intenzita světla na pokojích dokonce ovlivňuje i délku pobytu v nemocnici.^{30–34} Také v oblasti péče o seniory hraje fototerapie čím dál důležitější úlohu – mírní spánkové poruchy a zpomaluje ubývání vitality.^{35,36}

Terapie tmou

Opakem fototerapie je takzvaná „terapie tmou“ (pacientům se doporučuje „prodloužit si“ noc). Tato terapie působí pozitivně především na pacienty s mánií³⁷ a může také eliminovat rychlé střídání manických a depresivních stavů.^{38,39} I když je terapie tmou teoreticky zajímavá, její uplatnění v praxi je obtížné. Realistickou alternativou by bylo používání brýlí s jantarově zabarvenými skly, která dokážou odfiltrovat chronobiologicky nejvíce účinnou část spektra, tj. světlo v oblasti modrých vlnových délek. Tak by se dala zajistit „biologická tma“ pro nevizuální cirkadiánní systém, aniž by přitom docházelo k výraznému omezení vizuálních funkcí jako takových.⁴⁰

Spánková deprivace

Tisícům pacientů na celém světě pomohla léčba založená na spánkové deprivaci.⁶ Tuto jednoduchou metodu se ale bohužel ještě nepodařilo při léčbě deprese úplně prosadit. Tato skutečnost může souviset i se zdánlivým paradoxem, že by se člověku, který má problémy se spánkem, mělo ve spaní bránit. V posledních letech se proto spíše než o spánkové deprivaci hovoří o „terapii bděním“. Místo toho, aby se nemocnému ve vytouženém spánku bránilo, doporučuje se mu, aby byl déle vzhůru. Jako alternativa úplně deprivace působí stejně dobře i částečná deprivace v druhé polovině noci. Pacient si tak může jít brzy lehnout, několik hodin hluboce spát a potom v 1 hodinu nebo ve 2 hodiny v noci vstát a zbytek noci probdít. Při léčbě založené na „předsunutí spánkové fáze“ nedochází ke spánkové deprivaci jako takové, ale spánek se posouvá několik dní za sebou o 5–6 hodin dopředu, dokud se stav pacienta nezlepší (tj. dokud se nedostaví antidepresivní účinek). Nejdůležitějším faktorem, od něž se antidepresivní účinek odvíjí, není při této terapii deprivace spánku, ale bdění ve druhé polovině noci. Hlavním důvodem, proč se tato metoda v rámci antidepresivní léčby neprosadila, je fakt, že její antidepresivní dopad je sice rychlý, ale zpravidla jen krátkodobý. Po delším, zotavovacím spánku se u většiny pacientů dostávají totiž deprese znovu. Proč je ale přesto smysluplné terapii bděním jako antidepresivní léčbu dále rozvíjet, když se jí docílí jen dočasnýho zlepšení? Žádná dosud známá medikamentózní nebo psychoterapeutická léčebná metoda nemá totiž tak rychlý účinek jako spánková deprivace – tj. během několika hodin. V každodenní praxi je ale důležité udržet zlepšený stav co nejdéle. V posledních letech se vyvíjely nejrůznější snahy kombinovat spánkovou deprivaci s jinými metodami, a tak maximálně bránit relapsům. Například tým milánských psychiatrů kombinuje úspěšně už více než deset let spánkovou deprivaci s fototerapií a užíváním léků.⁴¹ Na bipolární pacienty má pozitivní dopad zejména kombinace s lithiem (viz modelový příklad č. 3). U pacientů s unipolární depresí se naopak spíše využívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Negativní vedlejší účinky jako například výraznější či častější střídání (hypo-) manických a depresivních stavů nebyly přitom u této terapie zaznamenány.⁴¹

Modelový příklad č. 3: Bipolární deprese a spánková deprivace

Jednapadesátiletá žena s velmi těžce léčitelnou bipolární poruchou typu I byla hospitalizována v milánské klinice San Raffaele v rámci jedné ze svých depresivních epizod, která trvala již osm měsíců. Lékaři pokračovali v léčbě lithiem, jehož množství navýšili, a ostatní medikamentózní léčbu vysadili. Po pěti depresivních epizodách a třech nedobrovolných hospitalizacích během posledních dvou let si ani pacientka, ani její okolí nedělaly žádné velké naděje. Pacientka prodělala tři po sobě následující cykly úplné spánkové deprivace (terapie bděním), po nichž vždy následovala noc zotavovacího spánku. Po první spánkové deprivaci symptomy deprese rychle zcela vymizely a u pacientky se projevovala v časných ranních hodinách dobrá nálada. Po prvním zotavovacím spánku následoval částečný, avšak zřetelný návrat depresivní nálady. Ve druhém cyklu terapie

vedla spánková deprivace opět k úplné eliminaci symptomů a navíc se po zotavovacím spánku překvapivě nedostavila ani depresivní nálada. Po třetím cyklu spánkové deprivace se dobrý stav udržel několik dní a pacientka byla propuštěna z nemocnice. V následujících šesti měsících byla udržována vysoká plazmatická koncentrace lithia a posléze se snižovala, a to až na konečnou hodnotu 0,75 mEq/l. Devět let po intervenci je pacientka stále euthymická. Nadále ještě užívá lithium, aby stabilizovala sezonní výkyvy nálady, které ji provázejí po celý život. Vážnou bipolární poruchou trpěl i bratr pacientky. Také v jeho případě byla léčba deprese pomocí spánkové deprivace a manických stavů pomocí terapie tmou úspěšná. (F. Benedetti, osobní výpověď)

Melatonin

Exogenní melatonin působí podobně jako světlo – je to časový ukazatel pro synchronizaci a stabilizaci cirkadiálních rytmů a cyklického střídání spánku a bdění.¹⁰ Nárazové podání melatoninu může vést k ospalosti způsobené vazodilatací v oblasti rukou a nohou. Následkem toho dochází k tepelným ztrátám doprovázeným poklesem tělesné teploty. Tyto fyziologické účinky melatoninu působí pozitivně na rychlejší usínání.⁴² Melatonin ale nelze považovat za hypnotikum, protože má na rozdíl od benzodiazepinů a jiných hypnotik jen malý vliv na elektroencefalogram nočního spánku.¹⁰ K dosažení výše uvedených účinků přitom stačí jen nepatrná dávka této látky (~1 mg). U melatoninu byly zaznamenány vedlejší účinky, které se většinou pojí s ospalostí. Melatonin se jako časový synchronizátor často využívá při potížích spojených s přelety několika časových pásem. V klinické praxi má melatonin také uplatnění u zrakově postižených či nevidomých pacientů s cirkadiálními poruchami spánku, u nichž běžná hypnotika nemají téměř účinek a světlo jako synchronizátor působit nemůže.⁴³ Pro starší pacienty s poruchami spánku byl ve Švýcarsku nedávno schválen nový přípravek s pomalým uvolňováním léčiva (Circadin® se 2 mg melatoninu v jedné retardované tabletě). Melatonin jako takový nepředstavuje sice v žádném případě antidepresivum, ale přesto má při léčbě těchto potíží pozitivní vliv, což s největší pravděpodobností souvisí se zlepšením a stabilizací spánku. V USA jsou od nedávna pro léčbu nespavosti k dostání také agonisté melatoninu (ramelteon, tasimelteon).⁴³ V současné době ale zatím neexistují žádné studie, jež by dokládaly, že agonisty melatoninu lze dosáhnout lepších účinků než melatoninem jako takovým, tedy hormonem v „přírodním“ stavu. Jako první farmakologické „chronoterapeutikum“ bylo nedávno schváleno antidepresivum agomelatin (Valdoxan®). Jelikož kombinuje účinky agonistů melatoninu (reorganizace a synchronizace spánku, viz výše) a účinky antagonistů serotoninu (antidepresivní složky), měl by se tento lék úspěšně používat při léčbě depresivních osob s cirkadiálními poruchami spánku.⁴⁴

ZÁVĚR

Přehled chronoterapeutických léčebných možností, které se doporučují jako doplňková terapie k běžné léčbě depre-

sí, je uveden v tabulce č. 1.¹¹ Jednotlivé postupy lze flexibilně kombinovat dle potřeb pacienta například takto:

1. Pacienti trpící depresí mohou být všichni nejprve léčeni pomocí fototerapie. Třicetiminutová procedura se světelnou intenzitou 10 000 luxů by se měla optimálně časově naplánovat, to znamená, že by měla odpovídat chronotypu dané osoby (stanovení chronotypu na základě výše uvedeného internetového dotazníku). Alespoň prvních čtrnáct dní by mělo zůstat načasování terapie konstantní. Podle reakcí pacienta lze dávku světla upravovat tak, že se fototerapie bude vždy po několika dnech postupně prodlužovat o 15 minut.
2. Pacienti, kteří se rozhodnou pro spánkovou deprivaci, stráví jednu noc bez spánku. Následně absolvují ranní fototerapii podle bodu 1.
3. „Kompletní“ chronoterapeutická léčba se skládá z jedné noci spánkové deprivace, po níž následuje ranní fototerapie, podobně jako v případě postupu uvedeného pod bodem 2. Po zotavovací noci, jež přichází na řadu po spánkové deprivaci, jde pacient spát o pět hodin dříve než obvykle a o pět hodin dříve, než mívá ve zvyku, také vstává („terapie předsunutím spánkové fáze“). Následující den si jde pacient lehnout také dříve, tentokrát o tři hodiny. Třetí den, a stejně tak i dny další, je doba usínání a vstávání konstantně posunuta o jednu hodinu dopředu.

Při léčbě se musí bedlivě sledovat stav pacienta. Podle pacientových reakcí se stanoví, jaký bude další chronoterapeutický krok. Kompletní kombinace léčby, tedy opakovaná spánková deprivace a/nebo terapie předsunutím spánkové fáze, by se měla aplikovat pouze u pacientů, kteří jsou vůči jiným terapiím rezistentní. Terapie bděním nabízí stejně jako fototerapie možnost finančně nenáročnou a rychle účinnou antidepresivní léčby. Fototerapie se považuje za léčbu první volby u sezonní afektivní poruchy (viz MiGeL – seznam léčebných prostředků a pomůcek); v případě dalších indikací se fototerapii ještě takového uznání nedostalo. I když byla sezonní afektivní porucha klasifikována jako nemoc až v roce 1987, trpí dnes v různých zeměpisných šířkách lehkými i těžkými formami SAD odhadem 4 % (Florida) až 28 % (Aljaška)

populace. Sezonní rysy mají navíc i jiná psychická onemocnění, jako např. hraniční porucha osobnosti nebo bulimie. Cirkadiánní spánkové poruchy jsou také velmi rozšířeny u psychických onemocnění, jakými jsou nesezonní deprese a schizofrenie. Je třeba zdůraznit, že účinek těchto léčebných metod byl vědecky jasně prokázán v různých studiích psychických poruch se sezonními rysy a/nebo cirkadiánními spánkovými poruchami (na rozdíl od homeopatických léčebných metod, o nichž se nyní často diskutuje jako o alternativních léčebných postupech, jež by mohla hradit zdravotní pojišťovna). U psychických nemocí s rysy sezonnosti a/nebo cirkadiánními spánkovými poruchami se proto chronoterapeutická léčba doporučuje, ačkoliv není v současné době hrazena pojišťovnou. Chybějící lobby (chronoterapeutické postupy jako světlo či bdění nelze patentovat) je zřejmě hlavním důvodem, proč tyto biologicky dobře prozkoumané a doložené metody nenacházejí uznání zdravotních pojišťoven, a tak (zatím) ani širší uplatnění v běžné praxi.

Internetové stránky

www.cet.org – tento bezplatný internetový portál má přinést lékařům i pacientům praktické informace o všech aspektech fototerapie. Na stránkách je rovněž k dispozici internetový dotazník pro určení chronotypu (MEQ) a stanovení sezonnosti. Stránky se pravidelně aktualizují a jsou přeloženy do celé řady jazyků.

www.chronotherapeutics.org – klinické diskusní fórum pro lékaře a psychology, kteří ve své praxi uplatňují fototerapii a terapii bděním.

Studijní doporučená literatura

Roenneberg T, Wiewirticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben. Köln: Dumont; 2010.

Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev.* 2007; 11: 509–522. Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 5th edition. St. Louis Elsevier/Saunders; 2010: 1682–1692.

Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for affective disorders. A clinician's manual for light and wake therapy.* Basel: S. Karger; 2009.

Překlad: MUDr. Lucie Nawková

Tabulka č. 1 **Chronoterapie při léčbě depresivních poruch**

Ranní fototerapie představuje vynikající nástroj především pro léčbu sezonní afektivní poruchy (SAD). Čas aplikace se u každého pacienta stanoví individuálně. V případě nesezonních depresí je potřeba delší doba léčby (možná kombinace fototerapie s antidepresivní medikací).
Terapie bděním (kompletní spánková deprivace po celou noc nebo částečná spánková deprivace v druhé polovině noci). Jedná se o nejrychlejší účinnou metodu antidepresivní léčby.
Několik cyklů terapie bděním (po každém cyklu následuje zotavovací noc). Tato metoda pomáhá udržet antidepresivní účinek spánkové deprivace.
Předsunutí spánkové fáze. Cílem je uchovat antidepresivní působení spánkové deprivace.
Individuálně časově přizpůsobená fototerapie prováděná ráno s cílem udržet antidepresivní působení spánkové deprivace.
Terapie tmou, která má zastavit rychlé střídání deprese a mánie („rapid cycling“) nebo léčit mánie.
Melatonin k léčbě cirkadiánně podmíněných spánkových poruch.
Melatonin podávaný večer, aby se posílil účinek terapie založené na předsunutí spánkové fáze nebo účinek ranní fototerapie.

LITERATURA

- Papousek M. Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1975; 43: 381–440.
- Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 571–585.
- Terman M, Terman JS. Light therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5th ed. St. Louis: Elsevier/Saunders; 2010: 1682–92.
- Partonen T, Pandi-Parumal SR, eds. *Seasonal Affective Disorder: Practice and Research*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- Terman M. Evolving applications of light therapy. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 497–507.
- 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.
- Roenneberg T. *Wie wir ticken. Die Bedeutung der Chronobiologie für unser Leben*. Dumont Verlag; 2010.
- Challet E. Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinol* 2007; 148: 5648–5655.
- Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2008; 31: 27–36.
- Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 1–6.
- Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. *Chronotherapeutics for Affective Disorders. A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy*. Basel: S. Karger AG; 2009.
- Wirz-Justice A, Schröder CM. Chronobiologie und Lichttherapie. In: *Ausfeld-Hafter B, Fischer L, Heusser P, eds. Chronobiologie: Zeitordnung von Lebensvorgängen*. Bern: Peter Lang Verlag; 2010; 16: 105–123.
- Daan S, Beersma DGM, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol Regulatory Integr Comp Physiol*. 1984; 246: R161–R183.
- Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*. 2002; 360: 1840–42.
- Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K, Wacker H. Seasonality in affective disorders in Switzerland. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 418 (Suppl.): 92–95.
- Tuunainen A, Kripke DE, Endo T. Light therapy for non-seasonal depression. *The Cochrane Library*, 2004; CD004050.
- Even C, Schröder CM, Friedman S, Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Aff Disord* 2007; 108: 11–23.
- Lieverse R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 61–70.
- Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 5 April epub doi: 10.4088/JCP.4010m06188blu.
- Benedetti F, Colombo C, Pontiggia A, Bernasconi A, Florita M, Smeraldi E. Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 648–653.
- Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 (Suppl.): 1–28.
- Wirz-Justice A, Graw P, Kräuchi K et al. „Natural“ light treatment of seasonal affective disorder. *J Aff Disord* 1996; 37: 109–120.
- Sit D, Wisner KL, Hanusa BH, Stull S, Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disord*. 2007; 9: 918–927.
- Lam RW, Goldner EM, Solyom L, Remick RA. A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1994; 51: 744–750.
- Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1527–1535.
- Bromundt V, Kyburz S, Dammann G, Wirz-Justice A, Cajochen C. Effect of light treatment on circadian rhythms, rest activity cycles and well-being in women with emotional instability of the borderline type. *Society for Light Treatment and Biological Rhythms Abstract* 2010; 22: 20.
- Riemsma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 2642–2655.
- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01256983?term=transplantation+A+ND+Light&rank=3>.
- Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tassali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2008–2019.
- Beauchemin KM, Hays P. Sunny hospital rooms expedite recovery from severe and refractory depressions. *J Affect Disord*. 1996; 40: 49–51.
- Beauchemin KM, Hays P. Dying in the dark: sunshine, gender and outcomes in myocardial infarction. *J R Soc Med* 1998; 91: 352–354.
- Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. Morning sunlight reduces length of hospitalization in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2001; 62: 221–223.
- Wakamura T, Tokura H. Influence of bright light during daytime on sleep parameters in hospitalized elderly patients. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2001; 20: 345–351.
- Staedt J, Pless-Steinkamp C, Herfeld F, Gudlowski Y, Wirz-Justice A. Einflusserhöhter Lichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelnden depressiven Patienten. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 223–226.
- Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res* 2000; 9: 373–379.
- de Lepeleire J, Bouwen A, de Coninck L, Buntinx F. Insufficient lighting in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 314–317.
- Barbini B, Benedetti F, Colombo C et al. Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord* 2005; 7: 98–101.
- Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 822–828.
- Wirz-Justice A, Quinto C, Cajochen C, Werth E, Hock C. A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bed rest and light. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1075–1077.
- Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade. *Med Hypotheses* 2008; 70: 224–229.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 509–522.
- Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature* 1999; 401: 36–37.
- Arendt J, Rajaratnam S. Melatonin antidotes agonists: an update. *Brit J Psychiatry* 2008; 193: 267–269.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 283–291.