

# A DEPRESSZIÓ MINT KRONOBOLÓGIAI BETEGSÉG

KÁLMÁN JÁNOS, KÁLMÁN SÁRA

SZTE Pszichiátriai Klinika

## ÖSSZEFOGLALÁS

A kronobiológiai zavarok szinte minden pszichiátriai betegség oki vagy következményes, patoplasztikus tényezőjeként szerepelnek, de különösen az affektív- és alvászavarok tekintetében jelentenek súlyos problémát. Jelen összefoglaló a kronobiológiai kutatások legújabb klinikai vonatkozásait mutatja be a depresszió neurobiológiája és farmakoterápiája szempontjából. A humán működéseket, életünket meghatározó különböző hosszúságú, cirkadián, ultradián, szezonális stb. biológiai ritmusok szabályozásáért subcelluláris, celluláris, neurohumorális és neuroimmunológiai biológiai órák és óra rendszerek összehangolt hierarchikus működése szükséges, melyeket a molekuláris szabályozás szintjén az óra gének, neurohumorális szinten pedig a suprachiasmaticus mag (SCM) által termelt melatonin hangol össze, de a biológiai szabályzók mellett a szociális interakciók reguláló hatása is meghatározó jellegű. Az SCM pacemaker központjai a szerotoninerg raphe magokból is kapnak efferenseket és szerepük bizonyított a stresszválasz és a neuroimmunológiai működések regulálásában. Az affektív zavarok különböző formáiban a kronobiológiai deszinkronizáció mértéke és iránya teljesen eltérő lehet és ennek megfelelően eltérő kronoterápiás intervenciókat igényelhetnek. A deszinkronizáció legkönnyebben észrevehető jele az alvászavar, ez azonban csak a jéghegy csúcsa, amely mögött számos más élettani paraméter kóros megváltozása áll. A melatonin szérumszintjeinek változása sajátos, életkorra, nemre és bizonyos neuropszichiátriai betegségekre jellemző profilt mutat. A melatonin receptorok szintetikus és természetes agonistái mint kronobiotikumok használatosak. A MT1, MT2 agonista és 5HT2c antagonistá agomelatin elsősorban antidepresszív hatással rendelkezik és fő támadáspontja a depresszióban felborult cirkadián ritmus helyreállítása. A nem farmakológiai intervenciók közül az alvásmegvonás, fényterápia és a szociális rit-

musterápiák különböző formái és kombinációi nyújthatnak kezelési alternatívát.

**KULCSSZAVAK:** depresszió, kronobiológia, cirkadián ritmus, óra gének, kronobiotikumok, antidepresszívumok, melatonin, agomelatin

## DEPRESSION AS CHRONOBIOLOGICAL ILLNESS

Chronobiological problems are always present as aetiological or pathoplastic conditions almost in all psychiatric disorders and considered as the greatest contributors to the mood and sleep disorders associated problems. The present review summarises the recent advances in the chronobiology research from the point of the clinician with particular emphasis on the psychobiology and pharmacotherapy of the depression. Human behaviour builds up from different length of circadian, ultradian and seasonal rhythms, strictly controlled by a hierarchical organisation of subcellular, cellular, neuro-humoral and neuro-immunological clock systems. These internal clock systems are orchestrated at molecular level by certain clock genes and on the other hand – at neuro-humoral level – by the effect of the sleep hormone, melatonin, produced by the neurons of the suprachiasmatic nucleus (SCN). Beside the biological factors, social interactions are also considered as important regulators of the biological clock systems. The pacemaker centers of the SCN receive efferents from the serotonergic raphe nuclei in order to regulate stress responses and neuroimmunological functions. The direction and the level of the chronobiological desynchronisation could be totally divergent in the case of the different affective disorders. Different chronobiological interventions are required therefore in the case of the advanced and delayed sleep disorders. Sleeping disorders are considered as the most recognised signs of the chronobiological desynchronisation in depression, but these symptoms are only the tip of the iceberg,

since other chronobiological symptoms could be present due to the hidden physiological abnormalities. The serum melatonin profile is considered to be characteristic to age, gender and certain neuropsychiatric disorders. The natural and synthetic agonist of the melatonin receptors could be used as chronobiotics. The recently marketed agomelatine with a highly selective receptor binding profile (MT1 and MT2 agonism and 5HT<sub>2C</sub> antagonism) targets the desynch-

ronised circadian rhythm in affective disorders and it has mainly antidepressive effect. Among the non-pharmacological chronobiological interventions, the different forms of the sleep deprivation, light and social rhythm therapies could offer alternative treatment options for the clinician.

**KEYWORDS:** depression, chronobiology, circadian rhythm, clock genes, chronobiotics, antidepressants, melatonin, agomelatine

Ha a biológiai órák betegségeiben gondolkodunk, akkor szinte mindenkinek az alvás ébrenléttel kapcsolatos zavarok jutnak az eszébe. Alvászavar bármilyen betegség kísérőjeként megjelenhet és a pszichiátriai betegségek esetében különösen gyakori társuló tünet, de az adott pszichiátriai szindróma részét is képezheti. A pszichiátriai zavarok közül az affektív betegségek esetében a betegek 80-90%-a alvásproblémákkal küszködik (Ford és Cooper-Patrick, 2001). Az alvászavarok rontják a depressziós betegek életminőségét, és rizikót jelenthetnek a relapszusok tekintetében is (Motivala és mtsai, 2006; Buysse és mtsai, 1997). A depressziós betegek alvásmintázatát a korai REM fázis, a lerövidült REM szakaszok, korai felébredések jellemzik. Ezek a jelek biológiai órarendszerük áthangelődésére utalnak. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a depressziós betegek biológiai órája „siet” (Wirz-Justice, 2006). Annak ellenére, hogy az affektív betegségek és a cirkadián zavarok közötti kapcsolat szinte evidencia szintű, még a szakemberek sem tudják megválaszolni, hogy kapcsolatuk ok-okozati jellegű-e, azaz hogy például egy elhúzó alvászavar depressziót válthat-e ki, vagy a depresszió következtében másodlagosan jelentkeznek alvásproblémái affektív betegeknek. A biológiai órák működését még a pszichiáter szakorvosok többsége is inkább csak az alvásszabályozás szempontjából tartja fontosnak, pedig az affektív betegségek számos más biológiai ritmuszavarra utaló tünetet hordoznak. Ide sorolhatjuk a hangulat diurnális ingadozását, a napszaki aktivitási ritmus változásait, az energiahányt, de a kognitív funkciók és az alvás-ébrenlét szakaszok éberségi szintje, a motoros működések tempója és mennyisége is mindmind diurnális ingadozást mutathat az affektív betegségek esetében. Sőt, azt is tudjuk, hogy az öngyilkossági kísérletek is jellemző napszaki eloszlást mutatnak, hiszen a legtöbbet a hajnali órákban

követnek el. Az affektív zavarok tehát nem csak az alvászavarra korlátozó cirkadián diszfunkciók, hanem a ritmusos életfunkciók számos más komponense is érintett pathomechanizmusokban. A pszichiáternek a tünetek feltérképezése, az affektív betegségek diagnózisának megállapítása és a korszerű kronobiológiai terápiák megtervezése során ezeket a szempontokat is figyelembe kell venni. Jelen összefoglaló célja az affektív betegségekhez társuló kronobiológiai deszinkronizációs zavarok genetikai, biokémiai, neurobiológiai hátterének áttekintése és a jelenleg rendelkezésre álló kronoterápiás intervenciók bemutatása, különös tekintettel a hangulatzavarokhoz társuló alvászavar farmakoterápiás megközelítésére.

## KRONOBIOLOGIAI ALAPFOGALMAK

A kronobiológia a biológia egyik leggyorsabban fejlődő területe, amely számos tudományág (genetika, molekuláris biológia, endokrinológia, immunológia, neurobiológia, etológia) eredményeit integrálja. Az affektív betegségek kronobiológiai hátterének megértéséhez fontos áttekinteni néhány ide vonatkozó alapfogalmat.

A földünkön élő összes élőlény, pro- és eukarióták, elkerülhetetlenül ki vannak téve a bolygónk pályájából adódó diurnális, szezonális és más ritmusosan ismétlődő környezeti hatásoknak. A ritmushossz alapján 24 óránál hosszabb, azaz ultradián, 24 órás, vagyis cirkadián és 24 óránál rövidebb, tehát infradián ritmusokat különböztethetünk meg. A diurnális és szezonális fotoperiodusok az összes lét- és fajfenntartó viselkedés szabályozásában részt vesznek minden élőlény esetében. A biológiai órák rendszerei működnek sejtjeinkben, szerveinkben, szervrendszereinkben és egész testünkben. Ezek az órák folyamatos interakcióban állnak egymással és összehangolt működésük szükséges minden élőlény szabályozott mű-

ködéséhez. A különböző biológiai órák hierarchikus szabályozással is irányítják egymást és beállításukban endogén – azaz genetikus, hormonális és neuronális – valamint exogén, szociális és fizikai környezeti hatások által is szabályozottak. A szakirodalom a biológiai órákat idő generátoroknak, „Zeitgeber”-eknek nevezi és fényvezérelt, valamint nem fényvezérelt „Zeitgeber”-eket különböztet meg. Ez utóbbi csoportba tartoznak a szociális hatások is (humán vonatkozásban éjszakai műszak, túlórák, sötét, fényhiányos életterek). A kronobiológiai betegségek, tehát különböző endogén és exogén hatásokra, illetve ezek interakcióira vezethetők vissza.

### KRONOPSZICHIÁTRIA

A biológiai órák gyors, vagy lassú működése, azaz a kronobiológiai zavarok pszichés problémákhoz is vezethetnek. Ezt igazolta Sterpenich és mtsai (2007) kísérlete, amelyben alvásmegvonási helyzeteknek tettek ki, majd felidézési feladatokat végeztek egészséges önkéntesekkel. Agyuk funkcionális MRI vizsgálata azt igazolta, hogy az átmeneti alváshiányban szenvedő személyek nagyobb mértékű amygdala aktivációt mutattak, mint a normál alvásmintázatúak. Ennek megfelelően, az alvásdeprivált személyek emlék felidézése negatív élménycentrikusnak bizonyult. Hasonló kísérletes paradigmában mások az amygdala aktivációhoz csökkent frusztrációs toleranciát és irritabilis magatartást is kimutattak.

A kronobiológiai hatások markáns pszichiátriai vonatkozásait tekintve másik példaként említhetjük Berk és mtsai (2008) vizsgálatát, melyben a nálunk is ismert és alkalmazott szezonális óra átállítás kapcsolatát vizsgálták a szuicid kísérletek gyakoriságával. Eredményeik szerint a mindössze egy óra eltolódást igénylő szezonális óra átállítást követően Ausztráliában a férfiak között szignifikáns mértékben megnőtt a szuicid tentamenek gyakorisága.

A kronobiológiai zavarok és az affektív betegségek közötti további összefüggésekre utal az alvásmennyiség és az étkezési szokások közös változása, melynek összefüggéseit Capuccio és mtsai (2008) elemezték meta-análízisükben. Eredményeik szerint a hét óránál kevesebbet alvók aránya a felnőttek között megduplázódott 1960 óta, és ezzel párhuzamosan az étkezési zavarok és az elhízás aránya is folyamatosan nőtt mind a gyermekek, mind a felnőttek esetében. Mint ismeretes, az alvászavarok és az elhízás gyakori komorbid prob-

léma affektív betegségekben és a Capuccio vizsgálat eredményei is ezt az összefüggést erősítik meg. Mivel a cirkadián ritmus és az étvágy szabályozása is közös neuro-humorális regulációs központokkal rendelkezik (hypothalamikus mesencephalis agyi központok), ezért feltételezhető, hogy az alvásmintázat és a cirkadián ritmus szociális hatásokra történő eltolódása orexigén hatású lehet.

### A CIRKADIÁN PACEMAKEREK ÉS IDEGRENDSZERI SZERVEZŐDÉSÜK

A foto-perióduson alapuló diurnális ritmus központi idegrendszeri szerveződésében a retinális ganglionok fotoreceptív sejtjeinek van elsődleges szerepe. Ezeket a sejteket csak néhány éve fedezték fel és a neurohumorális agyi cirkadián pacemaker rendszer egyik afferens pályáját képezik a retino-thalamikus pályák révén. Ezek az afferens rostok a suprachiasmikus magba jutva szabályozzák az itt található neuronok működését. Jelenlegi ismereteink szerint a suprachiasmikus mag neuronjai intranucleárisan hétnél több úgynevezett óra gént tartalmaznak, amelyek közvetlenül a cirkadián ritmus genetikus szabályozásáért felelősek. A suprachiasmikus cirkadián pacemaker központba a rostralis raphe magvak szerotoninerg neuronjai is adnak projekciókat, és így neurohumorális összeköttetést biztosítanak a szerotoninerg pályák és a pacemaker központok között. Ez a neuroanatómiai kapcsolat az affektív betegségek cirkadián eltérései, valamint a kronoterápiák és a krono-farmakoterápiák hatásmechanizmusának megértése szempontjából is rendkívül fontos.

Tovább haladva a neurohumorális jellegű retinális fotoreceptív ganglionális sejtek afferens pályáján, ezek a suprachiasmikus magon áthaladva a paraventriculáris magban kapcsolódnak át. A paraventriculáris mag pacemaker funkciója révén a hypothalamo-hypophyseus-adrenalis (HPA) tengely szabályozásában is részt vesz a corticotroph releasing hormon (CRH) felszabadításának szabályozása révén. Ennek megfelelően, a cirkadián pacemaker és a cortisol mediált stresszválasz fontos neuroanatómiai szubsztrátuma a paraventriculáris mag. A paraventriculáris magban átkapcsolódó cirkadián pacemaker funkciójú pályák a corpus pineale melatonin termelő sejtjein végződnek, ezért a corpus pineale működését többek között a diurnális és szezonális fotoperiódusok is szabályozzák. Továbbá a corpus pineale összeköt-

etésben van a vegetatív idegrendszeri központokkal is, ezért metabolikus és reprodukzív működések szabályozásában is részt vesz.

A kronobiológiai rendszerekben Zeitgeberek, „időgenerátorok” működnek. A Zeitgeberek között szociális, valamint fény- és nem fényvezérelt generátorok különböztethetők meg. A fényvezérelt generátorok a csillagászati diurnális ritmus természetes változásait követik. A nem fényvezérelt generátorok is kapcsolatban lehetnek fényvezérelt hatásokkal, hiszen például az étkezések, a napszaki fizikális terhelések váltakozásai közvetlenül, de indirekt módon is fényvezérelt hatások szerint működnek.

A szociális Zeitgeberek nagy jelentőségűek mind a főemlősök, mind az ember esetében, hiszen a ritmusos jellegű humán szociális viselkedések, pl. a munkaritmus, a reggeli munkakezdés, éjszakai műszakok, a pihenőidők étkezésekkel, frissítővel járó szociális ritmusai, a szórakozási, az alvási ritmusok, ezek szinkronizálása (pl. házastársak, családtagok esetén) a szinte észrevétlen biológiai tényezők mellett mind-mind alapvető meghatározói kronobiológiai életrendünknek.

## A MELATONIN

Az alvás szabályozásáért felelős legfontosabb központi idegrendszeri hormon a melatonin, melyet a corpus pineale termel és felszabadítását, termelését a fény serkenti, gátolja. A corpus pineale-t beidegző postganglionális vegetatív rostok noradrenerg regulációja révén szabadul fel. A melatonin felszabadítása szükséges, de nem elégséges feltétele az alvás kiváltásának és fenntartásának. A melatonin diurnális szintjének változásai nyomon követhetők mind a vérben, mind a liquorban. Az „alváshormon” hipnotikus hatású metabolitok prekuzora is, melyek kialakításában az 5-HT N-acetyltransferaz (NAT) enzim vesz részt (Korf és Gall, 2006). A NAT által hasított aktív metabolitok önmagukban is hipnotikus hatással rendelkeznek és a melatoninhoz hasonlóan kimutathatóak a vérből és a liquorból. A melatonin receptorok a KIR számos helyén megtalálhatóak, így például a hypothalamus dorsomedialis magcsoportjában (itt elsősorban a gonadális aktivitást és a gonadotroph hormonok szekrécióját szabályozza), a nucleus arcuatus dorsalis hisztaminerg neuronjaiban pedig az energiaháztartás, testsúly szabályozásáért felelős folyamatokat regulálnak (Lincoln, 2002). Az insomniák bizonyos formáiban a NAT enzim hiánya mutatható ki. A melato-

nin anyagcseréjének, aktív metabolitjai keletkezésének farmakológiai szabályozása a NAT enzim működésének befolyásolása révén ígéretes új kronobioterápiás irányvonal lehet az alvászavarok vonatkozásában. A szérum melatonin és metabolitjainak szintjei sajátos cirkadián profilt mutatnak és ezért ezek nyomkövetése az alváskutatás fontos eszköze. A melatonin szérumszintjének meghatározása például fontos lehet bizonyos alvászavarok diagnózisa és a terápia hatékonyságának megítélésének szempontjából is. A humán cirkadián melatonin görbe sajátossága, hogy szérum szintjének emelkedése az alvás megkezdése előtt átlagosan két órával kezdődik. Az emelkedés közöbértékének a kettő pg/ml szérum értéket tekintik az alváskutatók. A melatonin szekrécióját, szérumszintjeit elsősorban a diurnális fényhatások szabályozzák. A kora reggeli fény a szekréciós görbe „siettetését” (a biológiai óra előretolódását) okozza, a késő esti fényhatásokra pedig a biológiai óra és a melatonin szérumszint változások fáziskéséssel reagálnak.

Nemcsak a fény ideje, hanem mennyisége is képes modulálni a szérum melatonin profilt. Ebből a szempontból a legnagyobb hatású és erősségű természetes fény a napfény, melynek erőssége 10 és 100 ezer lux között változhat. Összehasonlítással a szobai átlagos megvilágítás fényereje 200-500 lux erősségnek felel meg. A szérum és liquor melatonin profilra szexuális dimorfizmus is jellemző. Normál esetben a férfiak szérum melatonin szintjei magasabbak mint a nőké, és cirkadián melatonin profiljuk is kicsit korábban indul mint a nőké. A melatonin termelése életkor függő változásokat is mutat. A kor előrehaladtával szérum szintjének mennyisége csökken és neurobiológiai szempontból feltehetőleg ez a változás is magyarázhatja az igen gyakori időskori alvászavarok kialakulását. A nemi különbségek azonban még idős személyek esetében is megmaradnak a szérum melatonin szintek esetében.

A melatonin szekréció zavarait az affektív betegségek szinte összes formájában kimutatták, azaz jelen vannak a szezonális affektív zavarokban, bipoláris affektív betegségben és az unipoláris depresszió különböző formáiban is (Srinivasan és mtsai, 2006).

## KRONOGENETIKA

A biológiai ritmus szabályozásával kapcsolatos genetikai vizsgálatok tudománya, a kronogenetika az utóbbi években számos új felfedezéssel járult

hozzá az alvászavarok neurobiológiai hátterének megértéséhez. Ma már tíznél több cirkadián oszcillátor gént ismerünk, amelyek további gének működését szabályozzák (McClung 2007), hiszen termékeik transzkripciós faktorként működnek (Manev és Uz, 2006), auto- és heterodimereket képezve szabályozzák a különböző sejtorganelumok, többek között a sejtmag működését (Grimaldi és mtsai, 2009). Hatásukat a hisztonok acetilációja és metilációja révén fejtik ki, de nem csak oszcillátor géneket regulálnak (Asher és Schibler, 2006). Működésük során többszörös aktivátor és represszor hatásuk is lehet a többi gén vonatkozásában és így „karmester” génként egész géncsaládok működését szabályozhatják. Ezért közvetlen vagy közvetett módon az emberi genom 99%-át cirkadián gén vezérelt régióként tekintik.

Az óra gének többek között a „pacsirta és bagoly” kronofenotípusok meghatározói is. A bazális ganglionok közül a striátumban a dopamin, a GABA és a glutamát cirkadián ritmikus felszabadítását mutatták ki, és ezek a hatások mind a cirkadián gének aktivációs hatásának tulajdoníthatók. Többek között olyan másodlagos jelvivő molekulákat aktiválnak, mint pl. a glikogén szintetáz kináz, vagy a kazein kináz. Ezek a kináz molekulák receptorális és szignál transzdukciós fehérjék foszforizációjáért felelősek (Manev és Uz, 2006). Az óra gének működését a pszichoaktív szerek és a pszichofarmakonok is befolyásolják. Az abuzív szerek közül a kokainnak, amfetaminnak mutattak ki ilyen hatását (Falcon és McClung, 2009). Az antidepresszívumok közül például az SSRI típusú fluoxetin regulál óra géneket.

Genomikus szinten a cirkadián oszcillátor gének többsége hiszton acetiláz hatású (Doi és mtsai 2006), ezért működésük aktivátor és represszor génkaskádokat indíthat be. Mutációik, polimorfizmusaik pedig az alvászavarokkal és a cirkadián ritmusszavarok különböző formáival hozhatók kapcsolatba. A cirkadián gének közül a legismertebb az óra gén, melynek mutációja csökkent REM fázist okoz egérben. Humán vonatkozásban 3111T/T mutációja pacsirta endofenotípussal jár együtt a japán populációban (Lamont és mtsai, 2007). Az óra gén 3111C/C polimorfizmusának kapcsolatait a bipoláris affektív zavar, a szkizofrénia, a hiperaktivitás, az alvászavarok és a metabolikus zavarok vonatkozásában is vizsgálták (Asher és Schibler, 2006). A másik cirkadián oszcillátor gén a kriptokróm gén. Ennek transzkriptuma egy fotopigment, amelynek szintézisét a me-

latonin kapcsolja be (Hirayama és mtsai, 2003). A melatonin regulált génekhez tartoznak a periód (PER) gének is. Ezek ortológ szekvenciák, amelyeknek három altípusát különítik el és transzkripciójukat a melatonin kapcsolja ki. A kronogénekhez tartozik az úgynevezett shaker gén is (Asher és Schibler, 2006). Ennek mutációja csökkent alvásigényt okoz muslicák esetében, amely e rovarok életidejének 15-20%-os rövidülésével is társul.

Az MPA S2 óra gén polimorfizmusa a szezonális hangulatzavarral hozható kapcsolatba (Johansson és mtsai, 2003). Ez az eltérés is azt jelzi, hogy a suprachiasmikus mag funkció zavarai oki szerepet játszanak a depresszió kialakításában. A kronogének neuropszichiátriai jelentőségét az adja, hogy fontos célpontok lehetnek a szkizofrénia, az addikciók és az affektív betegségek farmakogén-terápiájában (Hamet és Tremblay, 2006; Albrecht, 2006).

## KRONOENDOKRINOLÓGIA

Az élőlények biológiai órái hierarchikus rendszerben egymás munkáját is összehangolva működnek. Ennek megfelelően, a genetikus hatások mellett a neurohumorális, endokrinológiai szabályozás is érvényesül. A cirkadián hormonváltozások fő regulátora a paraventriculáris nucleus. A hormonok között a női nemi hormonok, a CRH a GH, TRH és az AVP termelése és felszabadítása is diurnális ritmicitást mutat (Kriegsfeld és Silver, 2006).

Fordított irányban, az alvás időzítése önmagában is reguláló hatású a cortisol szintek napi ingadozásaira, de még ennél is nagyobb mértékben befolyásolja a növekedési hormon és a prolaktin diurnális ritmicitását. A pajzsmirigy hormonok közül a TSH is cirkadián ingadozást mutat a vérben magas esti értékekkel (Van Cauter és Copinschi, 2000).

A pszichiátriai zavarok közül a krono-endokrinológiai eltérések nyomon követhetők az affektív betegségek, az alvászavarok és a szkizofrénia vonatkozásában is és gerontopszichiátriai jelentőségük is van. A HPA tengely kóros aktivációjának patoplasztikus szerepet tulajdonítanak a depresszió kialakulásában. Az egyes depressziós betegeknél megfigyelt emelkedett szérum cortisol szintek és a cortisol szekréció diurnális ingadozásának deszinkronizációja közvetlen hatással van a betegek alvásmintázatára. Mint ismeretes, a cortisol gátolja a növekedési hormon termelését és

szekréciónját, a GH termelésváltozása pedig módosítja a depressziós betegek cirkadián ritmusait, többek között alvászavart is okozhat (Dodig-Curkovic és mtsai, 2009). Depressziós betegeknél egy másik neuropeptid metabolizmusának ritmuszavara is kimutatható, hiszen az AVP expresszáló neuronok emelkedett számát (kompenzáló mechanizmus?), csökkent AVP mRNS mennyiséget, és az AVP mRNS-ének csökkent cirkadián fluktuációját mutatták ki (Zhou és mtsai, 2001).

## KRONOIMMUNOLÓGIA

Cirkadián ritmicitás mutatható ki az immunrendszer működésében is. A limfociták oszcilláló ritmusban termelik a citokineket és ezt is az óra gének szabályozzák. Az interakció azonban kétirányú, hiszen a cirkadián ritmus szabályozásáért felelős suprachiasmikus magban kimutathatóak a citokin rendszer receptorai is, azaz immunrendszerünk szabályozza biológiai óránk működését is. Ezeket az összefüggéseket vizsgálja a krononeuroimmunológia. A citokinek összetett hatásai révén részt vesznek a hangulatzavarban szenvedő beteg magatartásának kialakításában is (étvágyzavar, alvászavar, hangulatzavar). A betegségek során kialakuló alvászavar hátterében az aktivált immunrendszer által felszabadított citokinek hatását feltételezik (Shinohara és mtsai, 2008), melyek a suprachiasmikus mag citokin receptorain keresztül fejtik ki biológiai ritmusokat, és így alvást is moduláló hatásukat, hiszen a gyulladási folyamatok a suprachiasmikus mag tüzelési frekvenciáját módosítják. A krononeuroimmunológiai kapcsolatokat bizonyítja az a megfigyelés is, hogy kísérletes körülmények között az immunrendszert aktiváló lipopoliszacharidák óragéneket (PER1) aktiválnak. A tumor nekrosis faktor alfáról (TNF $\alpha$ ) pedig bebizonyították, hogy represszálja a PER típusú óragéneket, ennek megfelelően modulálja a melatonin termelését, és következményes alvászavarokat okoz (csökkenti a REM fázisok hosszát) (Coogan és Wyse, 2008). Mint ismeretes a depresszióban a daganatos megbetegedések előfordulása is emelkedett. Ennek hátterében kronobiológiai hatások is feltételezhetők, hiszen a stressz indukálta kronobiológiai deszinkronizáció növeli a malignus betegségek rizikóját (Sephton és Spiegel, 2003) továbbá hatással van a kifejlődött tumorok növekedésére és a szervezet védekező reakcióira (Miller és mtsai, 2008).

## KRONOBIOLÓGIAI ZAVAROK, BETEGSÉGEK

A kronobiológiai betegségek a biológiai óra rendszerek deszinkronizációs zavarain alapulnak. A kronobiológiai rendszerek interakciója, szabályozása genetikai, sejt, immun, neurohormonális és szociális szinteken, komplex módon nyilvánul meg, szerepük ezért közvetlen vagy közvetett módon szinte minden szomatikus, neurológiai és pszichiátriai betegségben kimutatható. A pszichiátriai zavarok közül szorosabb értelemben vett kronobiológiai betegségnek tekintjük a depressziót, a bipoláris affektív zavart, a különböző eredetű demenciákhoz társuló bizonyos viselkedési és pszichés tüneteket, az életstílusból adódó ritmusváltozásokat (váltott műszak, jet-lag). A „primer” alvászavarok többsége is kronobiológiai eredetű és jelenlegi ismereteink szerint 40%-ban genetikailag determinált.

Ide tartoznak bizonyos anyagcserezavarok, mint például a metabolikus X-szindróma, a diabetes mellitus és az obesitas is. A teljes vakság veleszületett és szerzett formája szintén kronobiológiai deszinkronizációt okozhat. Cirkadián óránk sebessége alapján előrehozott és késleltetett alvászindrómákat különböztetünk meg. Az előrehozott alvászindrómák modellje a jet lag, amennyiben keletre utazunk, ide tartozik az éjszakai műszakokban történő munka miatt felborult alvásrítmus és a genetikusan meghatározott előrehozott alvászindrómák. A késleltetett alvászindrómák közé a nyugati irányba történő utazáshoz társuló jet lag, a szezonális affektív zavar és a genetikus formák tartoznak. Mind az előrehozott, mind a késleltetett alvászindrómák esetében genetikus tényezők is szerepet játszanak az alvászavar kialakításában. Az előrehozott alvászavar szindróma esetében a PER2 gén, a késleltetett alvászavar szindróma esetében a PER3 gén, az elalvási és terminális insomniák esetében pedig a Clock gén polimorfizmusának szerepét feltételezik (Hamet és Tremblay, 2006).

A genetikus alvászavarok ritka formái a prion protein génjének mutációira vezethetők vissza és autoszómális domináns öröklésűek. Ide tartozik a familiáris lethális insomniá, amely egy autonóm idegrendszeri zavarokkal és alvásképtelenséggel járó megbetegedés. A krónikus insomniák bizonyos formáinál a GABA receptorok A3 béta alegységének mutációit mutatták ki. A narkolepszia esetében pedig a HLA DOB110602 gén öröklése szerepel rizikótényezőként. Az alvajárási ki-

alakításában a HLA DOB10501 genotípus jelentőségét feltételezik.

## A CIRKADIÁN RITMUS ZAVAR ÉS A DEPRESSZIÓ

Az epidemiológiai adatok szerint (Monteleone és Maj, 2008) az alvászavarok négyszeresére növekszik a depresszió rizikóját és 90%-os gyakorisággal fordulnak elő panaszként a hangulatzavarban szenvedő betegeknél. Az alvászavarok és a depresszió ok-okozati kapcsolata máig vitatott és el nem döntött kérdés, hiszen az alvászavar lehet a depresszió egyik kiváltó tényezője, másrészt az alvásproblémák a hangulatzavarok tüneteiként részei a depresszív szindrómának (Turek, 2007).

Kronobiológiai szempontból a depressziót endogén és exogén okokra visszavezethető cirkadián deszinkronizációs szindrómának tekintjük. Az affektív zavarok jelenleg ismert patofiziológiai eltérései közül sok ritmikus jellegű, illetve biológiai óra funkciókhoz kapcsolható. Például a depressziós betegek tekintélyes hányadánál a hangulatzavar napszaki ingadozást mutat, illetve a társuló élettani tényezők: alvász-ébrenlét ciklus, étvágy, vegetatív tünetek ritmusa mind-mind eltér a normál működésektől. Az alvásproblémák időzítése szempontja szerint vizsgálva azt mondhatjuk, hogy a depressziós betegek többségében előrehozott alvászindróma fordul elő. Ennek megfelelően korai ébredés, REM latencia csökkenés, késleltetett, vagy csökkent melatonin felszabadulás és a normálnál korábban emelkedő növekedési hormon, prolactin, ATCH, cortisol szintek mutathatók ki a betegek vérében és az esti TSH szintek is csökkentek (Mendlewicz és mtsai, 1985).

A depresszióban előforduló alvásritmus cirkadián dezorganizációját számos vizsgálat igazolta. A depressziós alvásmintát az alvásfázis amplitúdó és időzítés zavarai jellemzik. Elhúzódó elalvás, átmeneti ébredések, lerövidült REM latencia, korai ébredés és szubjektíven is nem pihentetőnek megélt alvásminőség jelenthet a betegek számára gondot. Az unipoláris és a bipoláris depressziós betegek alvásmintázata polisomnográfias vizsgálatokkal nem különíthető el egymástól. A pszichotikus mélységű affektív zavaroknál több REM fázishoz tartozó eltérés mutatható ki, mint a nem pszichotikus mélységű affektív zavarokban.

Az alvás fiziológiája során a testhőmérséklet is ritmikus változásokat mutat. Normál esetben éjszakai testhőmérséklet csökkenés figyelhető meg. A depressziós betegeknél a testhőmérséklet cirka-

dián ritmusa is áthangolódhat, a testhő cirkadián ingadozásainak fáziskésését igazolták a polisomnográfias vizsgálatok. Csökkent nappali hőmérséklet, és éjszakai emelkedés fordulhat elő, valamint a testhőmérséklet éjszakai ingadozása is eltéréseket mutat. Fáziskésés, csökkent amplitúdó, de fokozott testhőmérséklet is előfordulhat (Daimon és mtsai, 1992). Ezek a változások a pajzsmirigy hormonok termoregulációs hatásaira vezethetők vissza. A pajzsmirigy diszfunkcionális működése pedig szintén gyakori jelenség az affektív zavarokban.

Az affektív betegségek és a cirkadián zavarok kapcsolata vonatkozásában az sem tisztázott, hogy az alvászavar (mint a cirkadián ritmus felborulásának látható jele) a depresszió állapot vagy betegség markerének tekinthető. Az alvászavar nem csak az affektív betegségek sajátossága. Társuló tünetként jelen van szinte az összes pszichiátriai betegségben, pszichózisokban, szorongásos zavarokban, szenvedélybetegségekben és demencia szindrómákban, de az alvászavarok sajátos minőségi és mennyiségi eltéréseket mutatnak a különböző kórformák esetén. A depresszió kezelésével kapcsolatos adatok sem válaszolják meg egyértelműen ezt a kérdést, hiszen az affektív tünetek javulásával az alvászavarok javulhatnak vagy akár meg is szűnhetnek, de számos esetben tapasztaljuk, hogy az alvásproblémák az affektív tünetek javulása ellenére perzisztálnak.

A máig is használatos legjobb kronobiológiai szemléletű alvászavar-depresszió modellt Borbély és mtsai dolgozták ki 1982-ben (Borbély és Wirz-Justice, 1982). Reciprok interakciós rendszerükben egy alvási (S) és egy cirkadián (C) fázist különítenek el és feltételezik, hogy az ébrenléti szakaszok minősége hat az alvási szakaszokra, meghatározza például az alacsony hullámú alvászakaszok mennyiségét és minőségét. A reciprok interakcióknak megfelelően az alvási szakaszok diszfunkciója ugyanakkor visszahat a cirkadián fázisok minőségére, hiszen az S fázisok diszfunkciója csökkent alvásnyomást okoz. Fázison belüli interakciókat is feltételez modelljük: az S fázisok diszfunkciói pl. az első REM-szakasz rövid, alacsony hullámú alvásritmusa rövid REM latencia szakaszokat okozhat és az alacsony hullámú alvásritmus minőségének romlását eredményezheti.

A már korábban említett, az alvás szabályozásában részt vevő gének mutációinak hatását nem sikerült kimutatni major depresszióban. Az óra gén T3111C polimorfizmusát vizsgálták, de nem

találtak allél specifikus kapcsolatot (Desan és mtsai, 2000). Szezonális affektív zavarban azonban a PERIOD2, BMAL1 és a NPAS2 gének polimorfizmusait találták rizikótényezőnek (Partonen és mtsai, 2007; Johansson és mtsai, 2003). Bipoláris affektív zavarban pedig BMAL1 és a PER3 gének polimorfizmusát találták összefüggésben a fenotípussal. Az említett kronogénekben közös, hogy expressziójuk regulációjában a glikogén szintetáz 3 enzim (GSK3) is részt vesz (Nievergelt és mtsai, 2006). Ez azért is érdekes, hiszen a GSK3 enzim működési zavarait feltételezik a bipoláris affektív zavarok pathomechanizmusában, továbbá a terápiájukban használatos farmakonok, fázisprofilaktikumok (lítium, valproátsav), antidepresszívumok, sőt még az elektrokonvulzív terápia is mind-mind hatnak ennek az enzimnek a funkcióira.

A depresszióban előforduló alvásritmus eltolódás, alvászavar gyakori kísérője a fokozott étvágy és a következményes obesitas (Dallman és mtsai, 2003). A depresszióra jellemző metabolikus eltérések a hypothalamikus alvás és energiaközpontok diszfunkciójára vezethetők vissza és ennek megfelelően szintén a deszinkronizáció jeleit mutatják. A depresszió és az affektív zavarok pathomechanizmusában szempontjából fontos összefüggés, hogy a ritmus szabályozó gének hatását mutatták ki bizonyos metabolikus zavarok, például diabetes mellitus, obesitas, metabolikus X szindróma kialakításában. Egyes szerzők szerint a depresszió kronobiológiai jellegét és komorbid állapotainak genetikus meghatározottságát támasztja alá, hogy ezek az anyagcsere betegségek a depressziós betegek között gyakoriak (Pirraglia és Gupta, 2007).

Az affektív betegségekre jellemző kronobiológiai dezorganizációk hátterében az acetilkolin és a biogén aminok közül a szerotonin és noradrenalin agyi szintjeinek arányeltolódását feltételezik. A szerotonin központi idegrendszeri szintjei alvás alatt csökkennek, és arra is vannak bizonyítékok, hogy a fokozott szerotonerg és a noradrenerg aktivitás gátolja a REM fázisok kialakulását. Az alvás szempontjából az acetilkolin hatása a biogén aminokkal ellentétes. Depresszióban kolinerg hiperszenzitivitás mutatható ki, és a fokozott kolinerg működés rövidült REM latenciát, csökkent alacsony hullámú alvásritmust és fokozott REM időtartamokat eredményezhet.

A depresszió stressz hipotézise szerint az emelkedett szérum CRH és cortisol szintek hozzájárul-

nak a depresszió pathomechanizmusához és tüneteinekhez (Swaab és mtsai, 2005), és kapcsolatba hozhatók a betegségre jellemző kronobiológiai eltérésekkel is. A betegségre jellemző emelkedett szérum cortisol szintek gátolják a suprachiasmaticus mag működését. (Liu és mtsai, 2008). Állatkísérletek bizonyították, hogy az AVP termelő suprachiasmaticus neuronok gátolják a paraventriculáris nucleus CRH termelő idegsejtjeit (Kalsbeek és mtsai, 1992). Az AVP termelő neuronok CRH és cortisol termelésre kifejtett hatása negatív feedback jellegű és feltételezhetően hozzájárul a depressziós betegeknek is kimutatható HPA tengely diszfunkcióhoz. Depressziós betegek suprachiasmaticus magjának *post mortem* vizsgálata csökkent (AVP) transzkripciót és termelést, valamint az AVP cirkadián szintjeinek eltéréseit mutatta ki megtartott AVP termelő neuronok szám mellett (Zhou és mtsai, 2001). Mivel a fényterápia aktiválja a suprachiasmaticus nucleus működését és így fokozza az AVP szintézisét és felszabadítását. Az AVP gátló hatása pedig kedvező lehet a HPA tengely depresszióban előforduló kóros aktivációjára.

Az affektív zavarok társuló tünete nem csak az insomnia, hanem a hipersomnia is lehet. Hipersomnia fordulhat elő szezonális affektív zavarban, atípusos depresszióban és a bipoláris affektív zavar egyes formáinál is. Az affektív zavarokhoz társuló hipersomniára jellemző, hogy az alváshossz nem változik, napközben azonban fokozott aluszékonyságot tapasztal a beteg. A somnogrammon csökkent alacsony hullámú alvásmennyiség, a REM latencia rövidülése (a normál 90 percről akár 20 percre), és a REM alvás mennyiségének növekedése fordul elő, melyet a non-REM fázisok alatt nagyobb lassú hullámú alvásaktivitás kísér és a non-REM periódusok hossza is megnöhet.

Az affektív betegségek gyakorisága az életkorral nő, ezért a depresszió geronto-kronobiológiai vonatkozásaival is fontos gondolni. Az időseknél gyakori szenzoros defecitek és deprivációk következtében kialakult csökkent fénybevétel rövid felszínes alvást, fokozott REM latenciát és csökkent REM alvásmennyiséget eredményezhet, amely hangulatzavart és delirózus állapotokat provokálhat (Hofman és Swaab, 2006). A cirkadián ritmus demenciához társuló zavarai leggyakrabban Alzheimer és Lewy testes demenciákban fordulnak elő (Bliwise, 1993). Az időskori neurodegeneratív betegségekhez társuló, minden szövetben előforduló oxidatív DNS károsodás pedig a celluláris



cirkadián ritmust és szabályozását boríthatja fel (Oklejewicz és mtsai, 2008).

Az életkorral is járó, továbbá a neurodegeneratív betegségekben még fokozottabban érvényesülő központi idegrendszeri sejtpusztulás a suprachiasmátikus magot sem kíméli. Az idős személyek melatonin szekréciós profilját a csökkent termelés jellemzi, amely a cirkadián tevékenységek zavarait okozhatja. A diszfunkcionális cirkadián ritmus középsúlyos és súlyos demencia szindrómákban napnyugta szindrómát eredményezhet, amely éjszakai dezorganizált viselkedésben, agitációban, motoros nyugtalanságban, zavart, delirózus tudatzavarban nyilvánul meg és a kórházi felvételek, intézeti elhelyezések fő indoka.

### KRONOTERÁPIÁS INTERVENCIÓK

A jelenlegi kronoterápiás intervenciók fő célja az endogén és exogén okokra visszavezethető deszinkronizációs szindrómák kezelése, a cirkadián ritmus helyreállítása a beteg gyógyulása érdekében. Indikációi közé az antidepresszívumokkal kapcsolatos intolerancia, rekurrens vagy krónikus jellegű depresszió, ante- és post partum depressziók, szezonális affektív zavar és premenstruális szindróma tartozik. A Cochran adatbázis értékelése szerint a kronoterápiás intervenciók hatása mérsékelt (Tuunainen és mtsai, 2004).

A kronobiológiai terápiák formáit az 1. táblázat mutatja be. Az alvásmegvonás, mint az affektív betegségek egyik lehetséges kronobioterápiája relatíve elhanyagolt mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban. Több formában alkalmazhatjuk. Lehet teljes, részleges, szelektív (REM fázisra re-

dukálódó), az alvásritmus előrehozatalával ötvözött és ezek kombinációi. Hatékonyágát szinte minden depresszió típusban igazolták. Különösen a kora reggeli alvásfázis megvonása bizonyul hatékonynak még a részleges alvásmegvonások esetében is. Alkalmazásával kapcsolatosan gondolkodni kell egyik potenciális pszichiátriai mellékhatására, azaz arra, hogy mániás epizódokat provokálhat.

A kronoterápiás intervenciók másik csoportját a fényterápiák képezik, melyek a megcélzott alvás-szindróma sajátosságaitól függően reggeli, vagy délutáni csoportba sorolhatóak és kombináltan is alkalmazhatóak más alvásintervenciók terápiaikkal vagy kronobiotikumokkal. A kora hajnali terápiás fény fázis előretolódást, a kora esti fény pedig fáziskésést eredményezhet az alvásmintázatban.

A fényterápia hatásmechanizmusával kapcsolatosan tudjuk, hogy a fény a központi idegrendszeri szerotoninerg rendszer olyan nagy mértékű aktiválóját, hogy akár a triptofán depléció affektív hatását is képes kivédeni. A szerotonin anyagcsereje szezonális ingadozást mutat. Metabolizmusa nyáron nagyobb mértékű mint télen és már rövid fényhatás is aktiválja a raphe magokból kiinduló pályák működését. Erős „fényvezéreltségünk” terápiás vonzatait érdemes tehát kihasználni az affektív betegségek kezelése során.

A fényterápiák ellentétét a sötétség terápia jelenti. Erre a terápiás alternatívára rapid ciklusú bipoláris zavar, súlyos mániás epizód és terápia rezisztens mánia kezelése során gondolhatunk.

A szociális ritmusterápiák is a kronoterápiás beavatkozások közé tartoznak. Alkalmazásuk so-

1. táblázat (Benedetti és mtsai, 2007 alapján)

Beavatkozás	Hatás latencia	Hatás/alkalmazás hossza
Alvásmegvonás	órák	az alvásritmus helyreállásáig
Az alvásciklus előrehozatala	2 nap	tolerancia 2 hét után
Alvásdepriváció az alvásfázis késleltetése után	órák	megszakításig (1 hét)
Ismételt alvásmegvonás	órák	megszakításig (1 hét)
Fényterápia(SAD)	napok	hetek, hónapok
Fényterápia (depresszió, nem SAD)	3 nap	megszakításig
Kombinált fényterápia és pszichofarmakonok	3 nap	hónapokig
Kombinált alvásmegvonás és pszichofarmakonok	órák	hónapokig
Kombinált kronoterápiák és pszichofarmakonok (alvásmegvonás, fényterápia, fázisletolás)	órák	hónapok
Sötétség és nyugalom terápia (bipoláris mánia, rapid ciklus)	órák	megszakításig

rán az interperszonális szociális ritmusok módosításával váltunk ki esetleges kedvező hatást a ritmikus szociális szignálok átrendezése, finom áthangolása révén. A szociális ritmus személy-specifikus feltérképezése, eltéréseinek felismerése, diurnális és szezonális programtervek beteggel együtt történő kidolgozása képezi az interperszonális pszichoterápia és esetleges kronobiotikumok alkalmazása mellett a szociális ritmoterápia lényegét (Frank és mtsai, 2005).

## KRONBIOTIKUMOK

A kronobiotikumok a biológiai ritmusok farmakológiai módosítói, azaz olyan pszichofarmakonok, amelyek a kóros irányba eltolódott biológiai ritmust visszahangolják szervezetünkben.

A GABA rendszerre ható, klasszikus és új, nem benzodiazepin típusú hipnotikumok kronobiológiai indikációinak bemutatása, megbeszélése nem tartozik jelen összefoglaló céljai közé. Alkalmazásukat illetően utalunk a közelmúlt ide vonatkozó hazai és nemzetközi irodalom összefoglalóira (Bódizs, 2006; Rudolph és Mohler, 2006).

A pszichofarmakonok közül az antidepresszívumok is rendelkeznek kronobiológiai hatásokkal. Fontos szempont, hogy az egyes farmakológiai alcsoportjaik, de még az egyes közös alcsoportokba tartozó készítmények sem egyformán hatnak a depressziós betegek alvásmintázatára (Estivil és mtsai, 2003). Az alvásközpontokban elhelyezkedő kettes típusú szerotonin (5HT<sub>2A</sub>) receptorok stimulációja éjszakai ébredéseket, az alacsony hullámú alvás deszinkronizációját és mioklonusokat okozhat. Az összehasonlító vizsgálatok szerint az elsősorban a noradrenalin újrafelvételére ható (SNRI típusú) antidepresszívumok inszomnia rátája magasabb, mint a placeboé és hasonló hatás figyelhető meg a döntően dopaminerg neurotransmisszióra ható bupropion esetében is, hiszen alkalmazásával kapcsolatosan gyakrabban fordul elő inszomnia, mint a placebo esetében. A mirtazapin histamin receptor antagonistá hatása kedvező lehet a depresszióhoz társuló alvászavarok esetében, hiszen a teljes alvásidőt javítja. Mellékhatásként azonban napközbeni szedációt is okozhat. Ugyanez mondható el a trazodon alkalmazásával kapcsolatosan is. A szedatív, hipnotikus hatású antidepresszívumok indikációjánál figyelembe kell vennünk, hogy az affektív zavarokhoz társuló hiperszomnia esetén ne alkalmazzuk ezeket a molekulákat.

Az antidepresszívumok többsége rövidíti az alvás REM fázisát és nyújtja a REM szakaszok latencia idejét. Ismerünk azonban olyan típusú antidepresszívumokat is: Pl. moklobemid, nefazodon és bupropion, amelyek nyújtják a REM alvászakaszok hosszát. Az egyes antidepresszívumok alvásminőségre kifejtett hatása sem egyforma. Szedatív hatásuknál fogva javíthatják az alváshatékonyt, de akár ronthatják is.

Az antidepresszívumok kronobiológiai hatásmechanizmusáról keveset tudunk. A fluoxetin esetében a fényterápiához hasonló kedvező hatásokat tapasztaltak a Clock gének kifejeződésében. Arra is vannak adatok, hogy mind a TCA, mind az SSRI típusú antidepresszívumok javítják az alvászavarokra jellemző cirkadián hormonális eltéréseket. A fázisprofilaktikumok közül a lítium is rendelkezik kronobiológiai hatással. Szedésével kapcsolatosan igazolták, hogy a cirkadián ritmust megnyújthatja, továbbá fázislassulást okozhat és hat a korábban a kronobiológiai alapoknál már említett GSK-3 enzim működésére, melynek fontos ritmus reguláló hatásokat tulajdonítanak (Yin és mtsai, 2006).

Az affektív betegségek kronobiológiai tüneteinek kezelésében új minőséget jelentenek a melatonin receptor agonista hatású pszichofarmakonok. Az agomelatin a melatonin mindkét receptorához agonistaként kötődik, az 5HT<sub>2C</sub> receptorokon pedig antagonistá hatású (Audinot és mtsai, 2003; Millan és mtsai, 2003). Mindhárom receptor nagy sűrűségben található a suprachiasmatikus magban. Receptor kötési profiljának megfelelően elsődlegesen antidepresszív hatású, innovatív jellege részben abból áll, hogy reszinkronizálja a cirkadián ritmust. További sajátossága, hogy az extracelluláris szerotonin szint megváltoztatása nélkül fokozza a noradrenalin és a dopamin transzmisszióját is (Racagni, 2007). Antidepresszív hatását több tanulmány is igazolta (Loo és mtsai, 2003; Dolbreg és mtsai, 1998). Antidepresszív hatékonysága az imipraminnal és a fluoxetinnel összemérhető (Papp és mtsai, 2003). Javítja a már korábban említett depressziós alvásmintát, normalizálja a lassú hullámú alvás szerkezetét, REM-latencia eltéréseket és REM-fázisok rövidülését (Quera Salva és mtsai, 2007). Érdekes módon az alvás időpontjára, a teljes alvásmennyiségre és az alvás hatékonyságára egészséges idős embereknél azonban nincs hatással.

Nem csak az alvászavarra, hanem a hangulatzavarokhoz társuló többi deszinkronizációs eltérésre

is kedvező hatású (Kennedy és Emsley, 2006), hiszen képes reszinkronizálni a cirkadián ritmust és javítani a depressziós betegek nappali vigilanciáját. Az affektív zavarokhoz társuló cirkadián hormonális eltérésekre is kedvező hatással bír. Időskori alkalmazása során egészséges személyeknél előretolta, a fiatalkori állapothoz hasonlóvá alakította a cortisol, a TSH és a testhőmérséklet görbékkel járó éjszakai eltolódását (Leproult és mtsai, 2005). Az összehasonlító vizsgálatok szerint a venlafaxinnál jobban javította az alvásciklust, az alvásminőséget és a napközbeni éberséget (Lemoine és mtsai, 2007). Az agomelatin mellékhatás

profilja is kedvezőbb, mint a klasszikus antidepresszívumoké. Új minőséget jelent tehát a hangulatzavar kronobiológiai megközelítésében. A klinikai alkalmazásával kapcsolatos nemzetközi tapasztalatokat hazánkban először Bánki M. Csaba foglalta össze (Bánki, 2006).

*Levelezés:*

*Dr. Kálmán János*

*SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika*

*kalmanj@nepsy.szote.u-szeged.hu*

#### IRODALOM

- Albrecht U (2006). Orchestration of gene expression and physiology by the circadian clock. *J Physiol Paris* 100(5-6):243-51.
- Asher G, Schibler U (2006). A CLOCK-less clock. *Trends Cell Biol* 16(11):547-9.
- Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amossé C, Dromaint S, Rodriguez M, Nagel N, Galizzi JP, Malpoux B, Guillaumet G, Lesieur D, Lefoulon F, Renard P, Delagrance P, Boutin JA (2003). New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 367(6):553-61.
- Bánki MC (2006). Agomelatine: the first "melatonergic" antidepressant. *Neuropsychopharmacol Hung* 8(3):105-12.
- Benedetti F, Barbini B, Colombo C, Smeraldi E (2007). Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med Rev* 11(6):509-22.
- Berk M, Dodd S, Hallam K (2008). Small shifts in diurnal rhythms are associated with an increase in suicide: the effect of daylight saving. *Sleep Biol. Rhythms* (6) 22-25.
- Bliwise DL (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 16:40-81.
- Bódizs R (2006). Alvásszabályozás és hipnotikumok: A benzodiazepin-receptor agonisták hatásai. *Neuropsychopharmacol Hung* 8(3) 113-125.
- Borbély AA, Wirz-Justice A (1982). Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1(3):205-10.
- Buysse DJ, Frank E, Lowe KK, Cherry CR, Kupfer DJ (1997). Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression. *Biol Psychiatry* 15; 41(4):406-18.
- Coogan AN, Wyse CA (2008). Neuro-immunology of the circadian clock. *Brain Res* 26;1232:104-12.
- Daimon K, Yamada N, Tsujimoto T, Takahashi S (1992). Circadian rhythm abnormalities of deep body temperature in depressive disorders. *J Affect Disord* 26(3):191-8.
- Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, la Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S (2003). Chronic stress and obesity: A new view of "comfort food" *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(20): 11696-11701.
- Desan PH, Oren DA, Malison R, Price LH, Rosenbaum J, Smoller J, Charney DS, Gelernter J (2000). Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression. *Am J Med Genet* 12; 96 (3):418-21.
- Dodig-Curkovic K, Kurbel S, Matic VC (2009). Can incidence of depression in women be linked to estrogen dependent secretion of various hormone binding proteins? *Med Hypotheses* 72(2):211-2.
- Doi M, Hirayama J, Sassone-Corsi P (2006). Circadian regulator CLOCK is a histone acetyltransferase. *Cell* 125(3):497-508.
- Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L (1998). Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 155(8):1119-21.
- Estivil E, Bove A Garcia-Borreguero D (2003). Consensus on drug treatment definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Invest* 23: 351-385.
- Falcón E, McClung CA (2009). A role for the circadian genes in drug addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:91-6.
- Ford DE, Cooper-Patrick L (2001). Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depress Anxiety* 14(1):3-6.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA (2008). Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep* 31(5): 619-626.
- Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W, Monk T (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62(9): 996-1004.
- Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P (2009). Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol* 41(1):81-6.
- Hamet P, Tremblay J (2006). Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism* 55(10 Suppl 2):S7-12.
- Hirayama J, Nakamura H, Ishikawa T, Kobayashi Y, Todo T (2003). Functional and structural analyses of cryptochrome: vertebrate CRY regions responsible for interaction with the CLOCK:BMAL1 heterodimer and its nuclear localization. *J Biol Chem* 37: 35620-35628.
- Hofman MA, Swaab DF (2006). Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 5(1):33-51.
- Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kiesepää T, Lichtermann D, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Nilsson LG, Kasper S, Peltonen L, Adolfsson R, Schalling M, Partonen T (2003). Circadian clock-related polymorphisms

- in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 28(4):734-9.
- Kalsbeek A, Buijs RM, van Heerikhuijze JJ, Arts M, van der Woude TP (1992). Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Res* 15;580(1-2):62-7.
- Kennedy SH, Emsley R (2006). Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16(2):93-100.
- Korf HW, von Gall C (2006). Mice, melatonin and the circadian system. *Mol Cell Endocrinol* 252(1-2):57-68.
- Kriegsfeld LJ, Silver R (2006). The regulation of neuroendocrine function: Timing is everything. *Horm Behav* 49(5):557-74.
- Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N (2007). From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 8(6):547-56.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007). Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 68(11):1723-32.
- Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Copinschi G (2005). Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(3):298-304.
- Lewy AJ, Sack RL, Latham J (1991). A phase response curve for melatonin administration in humans. *Sleep Res* 20:461.
- Lincoln GA (2002). Neuroendocrine regulation of seasonal gonadotrophin and prolactin rhythms: lessons from the Soay ram model. *Reprod Suppl* 59:131-47.
- Liu HC, Hu CJ, Tang YC, Chang JG (2008). A pilot study for circadian gene disturbance in dementia patients. *Neurosci Lett* 435(3):229-33.
- Loo CK, Mitchell PB, Croker VM, Malhi GS, Wen W, Gandevia SC, Sachdev PS (2003). Double-blind controlled investigation of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Psychol Med* 33(1):33-40.
- Manev H, Uz T (2006). Clock genes: influencing and being influenced by psychoactive drugs. *Trends Pharmacol Sci* 27(4):186-9.
- McClung CA (2007). Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 114(2):222-32.
- Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Golstein J, Copinschi G, Van Cauter E (1985). Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 60(3):505-12.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 306(3):954-64.
- Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR (2008). Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol* 20(6):971-982.
- Monteleone P, Maj M (2008). The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(10):701-11.
- Motivala SJ, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR (2006). Impairments in health functioning and sleep quality in older adults with a history of depression. *J Am Geriatr Soc* 54(8):1184-1191.
- Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, Burg E, Remick RA, Sadovnick AD, McElroy SL, Keck PE Jr, Schork NJ, Kelsoe JR (2006). Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B(3):234-41.
- Oklejewicz M, Destici E, Tamanini F, Hut RA, Janssens R, van der Horst GT (2008). Phase resetting of the mammalian circadian clock by DNA damage. *Curr Biol* 18(4):286-91.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaër E (2003). Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 28(4):694-703.
- Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, Depner M, Aron L, Rietschel M, Wellek S, Soronen P, Paunio T, Koch A, Chen P, Lathrop M, Adolfsson R, Persson ML, Kasper S, Schalling M, Peltonen L, Schumann G (2007). Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med* 39(3):229-38.
- Pirraglia PA, Gupta S (2007). The interaction of depression and diabetes: a review. *Curr Diabetes Rev* 3(4):249-51.
- Purebl G, Székely A, Bagi M, Kopp M (2008). Experience with the Hungarian program of the European Association Against Depression. *Psychiatr Hung* 23(4):252-4.
- Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C (2007). Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 10(5):691-6.
- Racagni G, Riva MA, Popoli M (2007). The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 22 (Suppl 2):S9-S14.
- Rudolph U, Mohler H (2006). GABA-based therapeutic approaches: GABA-A receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol* 6:18-23.
- Sephton S, Spiegel D (2003). Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain Behav Immun*. 17 (5):321-8.
- Shinohara A, Koyanagi S, Hamdan AM, Matsunaga N, Aramaki H, Ohdo S (2008). Dosing schedule-dependent change in the disruptive effects of interferon-alpha on the circadian clock function. *Life Sci* 83(15-16):574-80.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, Parry B, Cardinali DP (2006). Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 7(3):138-51.
- Sterpenich V, Albouy V, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Baletau E, Dang-Vu TT, Desseilles M, D'Artembeau A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P (2007). Sleep-Related Hippocampo-Cortical Interplay during Emotional Memory Recollection. *PLoS Biol* 5(11):e282.
- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ (2005). The stress system in the human brain in depression and

- neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 4(2):141-94.
- Turek FW (2007). From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacol* 22 (Suppl 2):S1-8.
- Tuunainen A, Kripke DF, Endo T (2004). Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD004050.
- Van Cauter E, Copinschi G (2000). Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res* 10 (Suppl) B:S57-62.
- Wirz-Justice A (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 21 (Suppl 1):S11-5.
- Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA (2006). Nuclear receptor Rev-erb-alpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311:1002-1005.
- Zhou JN, Riemersma RF, Unmehopa UA, Hoogendijk WJ, van Heerikhuizen JJ, Hofman MA, Swaab DF (2001). Alterations in arginine vasopressin neurons in the supra-chiasmatic nucleus in depression. *Arch Gen Psychiatry* 58(7):655-62.