

Denní rytmy v živé přírodě (IV) Poruchy cirkadiálního řádu člověka

Helena Illnerová

V předchozím dílu seriálu jsme probrali biologické hodiny člověka (Živa 1995, 4:169–71). V neperiodickém prostředí jeho hodiny volně běží s periodou τ (tau) větší než 24 hod. a k 24hod. dnu jsou synchronizovány převážně světlo částí dne, ale pravděpodobně i sociálními podněty. Nyní se zmíníme o poruchách lidského cirkadiálního systému a jeho synchronizace s vnějším dnem.

Volný běh

U některých lidí mohou jejich vnitřní hodiny volně běžet časem, i žijí-li v periodickém prostředí. U těchto jedinců může občas jejich subjektivní noc nastat v době, kdy ostatní mají den, a subjektivní den může naopak nastat v noci. V předchozím dílu jsme se zmiňovali, že k volnému běhu hodin může docházet u slepých lidí, jimž chybí světelná synchronizace s vnějším dnem, či u novorozenců dětí, u nichž ještě tato synchronizace není vyvinuta. K volnému běhu vnitřních hodin časem může však také dojít u zcela normálních lidí, kteří nedodrží žádný denní řád. Jsou popsány případy amerických manželek, které po odchodu dětí z domova počaly mít problémy se spánkem. Ukázalo se, že bez životních a pracovních závazků se postupně zpožďovaly a přetvářely si den v noc a naopak. Byly-li postupně osvětlovány jasným světlem tak, aby se fáze jejich vnitřních hodin srovnala s fází ostatních lidí, a poté již denní řád dodržovaly, problémy se spánkem přestaly.

Volný běh vnitřních hodin hrozí i osobám ve směnném provozu, které musí pracovat v různou denní i noční dobu. Obecně se dnes předpokládá, že je lépe rychle střídát směny, např. 2 dny dopolední, 2 dny odpolední a 2 dny noční směna. Jedinci nepocítující problémy s tímto režimem jsou obvykle ti, jejichž vnitřní čas zůstane synchronizován s časem ostatní společnosti a nepřizpůsobí se střídání pracovní doby. Některá pozorování naznačují, že pro směnný provoz mohou být vhodní takoví jedinci, kteří vykazují velký rozdíl mezi maximem a minimem např. teplotního rytmu. Naopak jedinci pocítující problémy např. se spánkem, nevolnostmi, zvýšením krevního tlaku či s vývojem žaludečních vředů jsou ti, jejichž hodiny počnou volně, bez synchronizace, běžet s časem. Někdy se stává, že člověk

dobře snášející směnný provoz po mnoho let má náhle problémy a jeho hodiny začnou volně běžet časem (obr. 1). K takové změně může dojít např. u stárnoucího organismu.

Z předchozího dílu víme, že osvětlení silným světlem v první polovině noci či podávání melatoninu k ránu může zpozdít lidské hodiny, osvětlení ve druhé polovině noci či podávání melatoninu zvečera může naopak způsobit jejich předběhnutí. Kombinací osvětlování v určitou dobu a podáváním melatoninu lze též úspěšně „přetáčet“ vnitřní hodiny jedinců ve směnném provozu tak, aby v době noční směny měli subjektivní den a tudíž nejvyšší výkonnost. Takového pohrávání s vnitřním časem jedince však není šťastné; o sobotě a neděli může být takový člověk zcela desynchronizován od času své rodiny a svého okolí a mohou tak vzniknout problémy komunikační, obecně sociální i zdravotní.

Narušení cirkadiálního systému

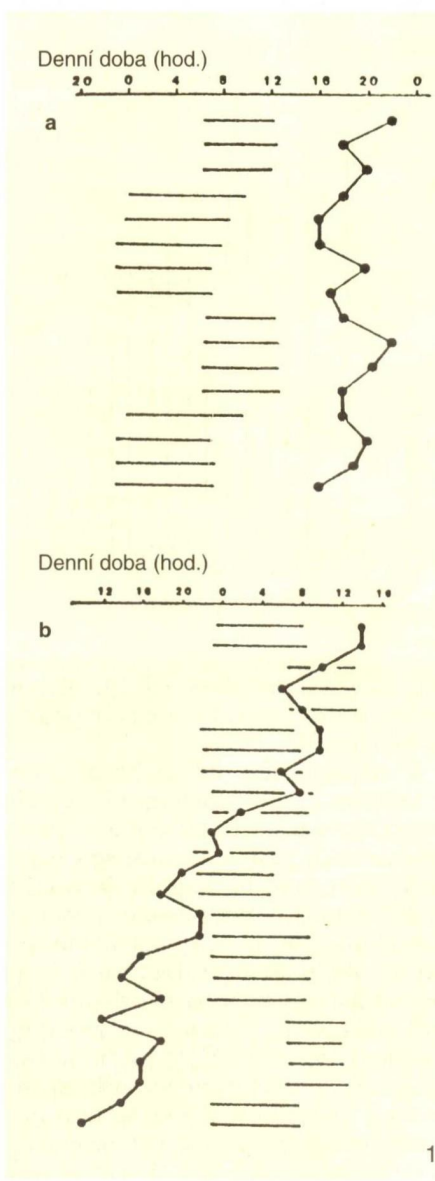
K stáří může dojít k celkovému zeslabení cirkadiálního systému, tj. vnitřního řádu organismu. Zmenšují se rozdíly mezi maximy a minimy různých rytmických funkcí, systém se „zploštuje“ a nastává i fragmentace spánku. Vhodným lékem pro tyto poruchy by mohl být, po prověření, melatonin: jeho podávání ve večerních hodinách posiluje dosud ještě neurčeným mechanismem celý cirkadiální systém.

K fragmentaci spánku až postupně k úplné nespavosti dochází během velice zřídka se objevující choroby — fatální insomnie. Během postupu této choroby mizí, zploštuje se rytmus v tvorbě melatoninu, až přestává být zřejmý rozdíl mezi dnem a nocí a jedinec se stává arytmičtým. Zdá se, že během této choroby dochází k rozpadu celého vnitřního denního řádu organismu a postižený jedinec nakonec umírá na nedostatek spánku.

Nepřiměřený posun fáze vnitřního času

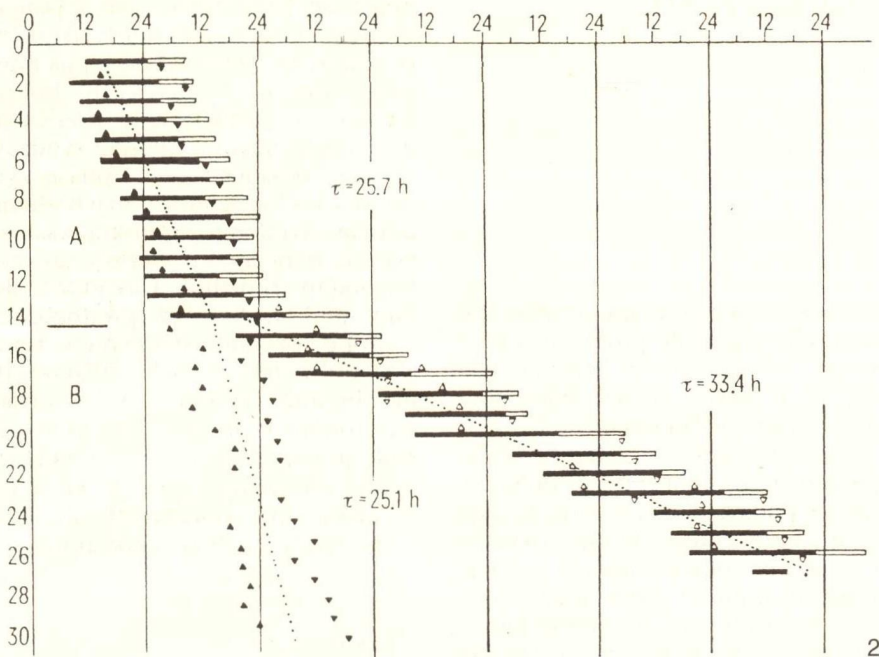
U některých lidí dochází k opožděnému upadání do spánku vzhledem k ostatní společnosti, k tzv. DSP syndromu (z angl. delayed sleep phase syndrome). Tyto osoby mohou vykazovat odpovídající délku spánku, ale

v nevhodnou dobu. Vzhledem ke zpožděnosti rytmu spánku-bdění je nevhodnější terapií osvětlení jasným světlem v brzké ranní době; jak již bylo zmíněno, toto světlo způsobuje předběhnutí biologických hodin. Obrácenou poruchou je předčasné upadání do spánku, tzv. ASP syndrom (z angl. advanced sleep phase syndrome). Léčba je opět nevhodnější jasným osvětlením, tentokrát však ve večerní době, neboť světlo v tuto dobu hodiny zpožďuje. Cirkadiální hodiny mohou být též předběhnuty v době předmenstruačních tenzí a depresí, jak to bylo zjištěno na předběhnutí rytmu v koncentraci melatoninu v plazmě. I v tomto případě je nevhodnější léčbou večerní osvětlování jasným světlem, které celý cirkadiální systém zpozdí. Tyto a podobné nálezy naznačují, že



Obr. 1 Rytmus v tělesné teplotě synchronizovaný s 24hodinovým dnem u 51letého pracovníka ve směnném provozu, který dobře toleroval tento provoz (a) a volně běžící rytmus s periodou 23,1 hod. téhož pracovníka o 2 roky později, kdy směnný provoz přestal tolerovat (b). Horizontální úsečky znázorňují dobu odpočinku ve tmě, kolečka maxima teplotního rytmu

Denní doba (hod.)

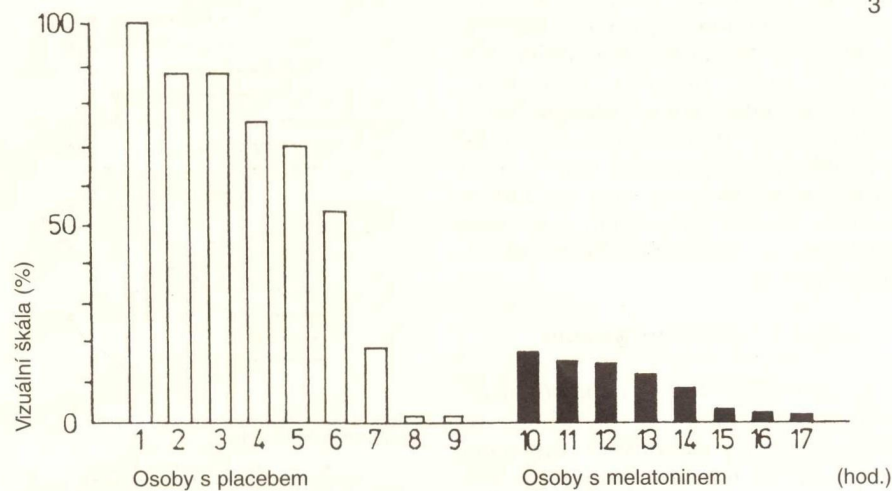


osvětlování v kombinaci s večerním podáváním melatoninu.

Sezónní deprese

V poslední době je velká pozornost věnována sezónním afektivním poruchám, tzv. SAD (z angl. seasonal affective disorder) a možné roli cirkadiálního systému v těchto poruchách. Sezónní deprese začínají s krátcími se dny na podzim a končí s dloužícími se dny zjara; vrací se cyklicky, jako tažní ptáci na jih, každý podzim. Nemusí být vždy klinicky zachyceny a zhusta se mohou objevovat jen v podobě zhoršené nálady, sezónního „blues“. SAD se vyznačuje nechutí vstávat ráno, všeobecně nízkou akti-

Obr. 2 Cirkadiální rytmy subjektu vnitřně synchronizovaného v horní části obrázku (A) a desynchronizovaného v dolní části (B). Jsou znázorněny rytmus v spánku-bdění (plně pásy: bdění; prázdné pásy: spánek) a v rektální teplotě (plně trojúhelníky, znázorňující časovou pozici extrémních hodnot)



Obr. 3 Snížení nepříjemných pocitů po letu přes 8 časových pásem na východ u pasažérů přijímajících melatonin. 17 zdravých lidí před letem na východ bralo buď neúčinnou látku – placebo (prázdné sloupce; dobrovolníci 1–9) či 5 mg melatoninu (plně sloupce; dobrovolníci 10–17) v 18 hod. místního času po 3 dny před letem a ve 22–24 hod. po 4 dny po letu. Sedmého dne po letu dobrovolníci hodnotili svůj „jet lag“, tj. problémy po letu na vizuální škále, od zanedbatelných (0) až k velmi vážným (100). Podávání melatoninu významně problémy snížilo

vitou, touhou po karbohydrátech, tj. cukrech a škrobech, nechutí komunikovat s prostředím. Výskyt sezónních depresí i blues samozřejmě sílí, pohybujeme-li se od rovníku směrem k pólu: v Kanadě a ve skandinávských zemích jsou nejvyšší. SAD je nejlépe léčitelná světlem. Zdá se, že intenzivní osvětlování je účinné v kterukoli dobu, ale nejučinnější je přece jen osvětlování v brzkých ranních hodinách. Tato účinnost ranního světla by mohla napovídat, že světlo napomáhá synchronizaci cirkadiálního systému jedince s vnějším dnem v podmínkách dlouhé noci.

V ČR se zabývá léčbou světlem dr. Ján Praško z Psychiatrického centra v Bohnicích. Dr. Praško má však léčebné úspěchy i u nesezónních depresí, zvláště když fototerapii kombinuje s podáváním antidepresiv. Úspěchy léčby světlem u nesezónních depresí napovídají, že světlo působí na organismus v depresi ještě jinou cestou než přes cirkadiální systém. Sezónními depresemi pravděpodobně trpí zvláště citlivé a tvůrčí osoby. Ze zachovaných dopisů a tvorby je možné vyčíst, že SAD byli postiženi takoví umělci jako např. T. S. Elliot, Guy de Maupassant, Georg F. Händel, Gustav Mahler, a velice pravděpodobně i Vincent van Gogh.

i u člověka, obdobně jako u jiných savců, může být vnitřní čas ovlivněn pohlavními hormony.

K nejčastějším desynchronizacím s vnějším časem dochází při letech přes časová pásma. Letí-li lidé přes více časových pásem, nemusí se čas jejich vnitřních biologických hodin vždy okamžitě přizpůsobit novému místnímu času, ať už zpožděnému nebo předběhnutému vzhledem k času původnímu. Tato doba nepřizpůsobení, zaostávání za rychlou změnou vnějšího času, může být příčinou nepříjemných pocitů, nevolnosti, spánkových poruch. Anglicky se tato porucha označuje jet lag (opozdění za tryskovým letadlem). Vyrovnávání s novým místním časem může trvat 4, ale také až 11 dní, v závislosti na délce nutného fázového posunu. Obecně platí, že rychleji proběhne zpoždění vnitřních hodin než jejich předběhnutí. Je-li potřebné předběhnutí kratší než 6–7 hodin, přizpůsobuje se cirkadiální systém novému času předběhnutím, je-li však předběhnutí

o 8 hodin a více, může se cirkadiální systém přizpůsobovat i zpozdováním, tj. antidromně. Ne všechny rytmy se nutně adaptují ke změně stejnou rychlostí, takže může dojít dočasně i k částečné vnitřní desynchronizaci různých rytmů jedince.

Jakou strategii je vhodné zaujmout při letech přes více časových pásem? Jde-li o velmi krátký pobyt v novém místním čase, mělo by být snahou vůbec se nepřizpůsobit. Jde-li o pobyt delší, přizpůsobení by mělo být co nejrychlejší. Nejvíce k tomu napomáhá vnější osvětlení, tj. procházka v příhodnou chvíli. Světlo pocítené v první polovině subjektivní, původní noci pomůže hodiny zpozdít, světlo pocítené ve druhé polovině noci napomůže předběhnutí hodin. Vhodným doplňkem osvětlování by pak opět mohlo být podávání melatoninu (obr. 3). Večerní podání melatoninu způsobí předběhnutí a ranní podání zpoždění lidských cirkadiálních hodin. Optimální strategií pro rychlé předběhnutí vnitřních hodin tudíž bude ranní

Desynchronizace vnitřních rytmů

Při velmi dlouhém pobytu v nepriodickém prostředí bez vědomí o čase, např. při více jak dvouměsíčním setrvávání v pokusných bunkrech, může dojít i k jiným poruchám než jen k volnému běhu hodin. Jednotlivé rytmy se mohou navzájem desynchronizovat. Rytmy v tělesné teplotě, v uvolňování kortikoidů do krve aj. běží dál s periodou 24 — 25 hod., zatímco perioda rytmu v spánku a bdění a v koncentraci některých iontů v moči se může zvýšit na 30, případně až na 48 hodin, tedy zhruba na dvojnásobek (obr. 2). Zřejmě však i za těchto okolností může přetrvávat zhruba 24hodinový rytmus ve velmi krátkém spánku, ve zdřímnutí.

Desynchronizace mezi rytmy byla dlouho vykládána existencí dvou spřažených pacemakerů X a Y řídicích cirkadiální rytmy člověka. U X bylo předpokládáno, že řídí rytmus v tělesné teplotě, není sám o sobě ovlivnitelný vnějším prostředím a je stálejší než Y. U pacemakeru Y, který by měl údajně řídit rytmus spánku a bdění, se naopak předpokládalo, že je nastavitelný změnami ve vnějším prostředí, konkrétně světlem, a díky své spřaženosti s X nastavuje tak i tento pacemaker. Ačkoli modelem o dvou pacemakelech bylo možné vysvětlit mnohé úkazy z lidské cirkadiální rytmicity, zatím žádný model nebyl experimentálně prokázán. Zajímavé je však vnitřní vnímání času při endogenní desynchronizaci jednotlivých rytmů. Jedinci, jimž se prodlouží perioda rytmu spánku—bdění až na 48 hodin, dvojnásobují svůj odhad uplynutí určitého časového úseku, jakoby se jejich vnitřní čas zpomalil.

Cirkadiální manifestace chorob

Mnoho životních pochodů probíhá častěji v jedné denní době než v jiné. Lidé se rodí častěji mezi půlnocí a 4. hodinou ranní než v časném odpolední a umírají více mezi 6. a 7. hod. ráno než v době krátce po půlnoci. Toto denní rozvrstvení pochodů může být dáno jak cyklickými změnami ve vnějším prostředí, tak i vnitřním biologickým časem.

Alergické projevy mívají svůj denní řád. Senná rýma bývá nejhorší v ranních hodinách a pak zase až ve večerních; okolo oběda se její projevy zmírňují. Atopická dermatitida a intenzita svědění se zhoršují zvečera a na počátku noci. Nejjasnější denní projevy má astma. Astmatické záchvaty jsou nejhorší mezi 23. a 6. hodinou ranní a mohou vrcholit v době kolem probouzení. Četnost a síla jejich výskytu není dána jen vnějšími podmínkami, např. polohou, ale též podmínkami vnitřními: zvýšenou vnímavostí a odpovědí v noci na antigen obsažený v prachu i zvýšenou citlivostí k chemickým mediátorům zprostředkujícím alergickou odpověď.

I projevy kardiovaskulárních onemocnění mohou záviset na denní době. Opět, kromě vnějších podmínek, mohou v tomto výskytu podmíněným časem hrát úlohu i podmínky vnitřní. I zdravý organismus vykazuje denní rytmus v srdeční frekvenci, krevním tlaku a jiných parametrech. K akutní formě ischemické choroby srdeční, infarktu myokardu, dochází nejčastěji mezi 8. a 10. hod. ráno a pak opět, byť ve zmenšené míře, okolo 21. hod. večerní. K projevům anginy pectoris, např. bolestem na prsou a přechodné ischemii myokardu, dochází častěji ve druhé polovině noci, kdy je i vysoký tonus cév. Projevy mrtvice jsou častější kolem 3. hod. ranní než kolem 15. hod. odpolední. Ke zvýšení systolického i diastolického tlaku dochází v odpoledních a večerních hodinách. Tyto změny tlaku jsou též podmíněny rytmickým vyplavováním více hormonů a mediátorů ovlivňujících krevní tlak.

Denní pravidelnost se projevuje i v počátku infekčních chorob. Prvenství v tomto objevu patří jihlavskému lékaři dr. Z. Hejlovi, který u pacientů zjišťoval začátek zvýšené teploty či horečky. Dojde-li k nástupu horečky ráno mezi 5. a 12. hod., jde převážně o bakteriální infekci, dojde-li k nástupu odpoledne či večer mezi 15. a 20. hod., jde o virovou infekci.

Obdobně intenzita pocitování bolesti může záviset na denní době. Tato citlivost může být daná různým prahem vnímání bolesti a skutečností, že produkce vnitřního „opia“, utěšujících prostředků, které si organismus sám vyrábí (např. endorfinů a enkefalinů), vykazuje také denní rytmus. Např. bolest hlavy, migréna

či bolest zubů častěji počínají v pozdních nočních či brzkých ranních hodinách.

Poznávání denních zákonitostí v organismu využívá i jeden zcela mladý obor — chronofarmakologie, nauka o čase ve farmakologii. Lék totiž může mít optimální působení v závislosti na čase podání. V určité době může být neúčinnější, s minimem vedlejších účinků a s maximální dobou přetrvání v organismu. Toto chování závisí na citlivosti k danému léku v té které době, na množství receptorů pro lék v různých orgánech a na rychlosti degradace látky. Předpis mravenčího doktora ze Sekorovy básně Polámal se mraveneček „Třikrát denně kostku cukru, bude chlapík jako rys“ už spíše bude patřit minulosti. Do budoucna bude nutné zvažovat optimální dobu podání kostky cukru.

Je zřejmé, že pravidelná denní životospráva, dostatečný spánek, světlá i nespěšná synchronizace cirkadiálních hodin člověka s vnějším dnem, přírodou i lidskou společností jsou nezbytné pro zdravý chod cirkadiálního systému a zachování vnitřního časového řádu. Žijme tak, aby se z nás v naší civilizované společnosti nestal Palmström z básně Christiana Morgensterna:

Palmström na noc hodinky si dává,
aby tikot nedrážil mu uši,
do sklenky, v níž éter vyprchává.

Chronometr ráno stěží žije.
Chtěje do něj přivábit zas duši,
černým mokka rafie mu myje.

Ilustrace S. Holečka

