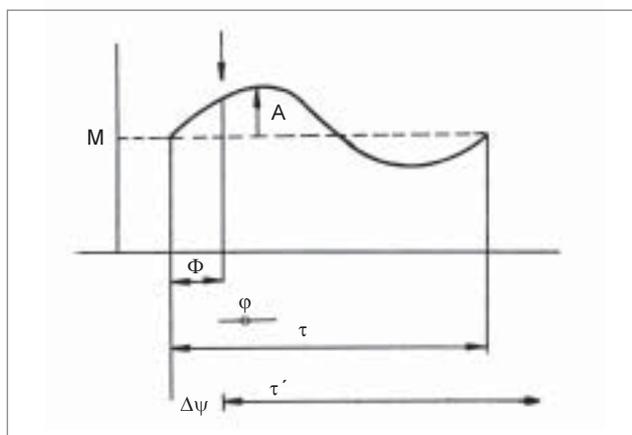


3.4 Chronobiologie⁴

Většina dějů v živých organizmech neprobíhá konstantně. Jestliže k jakékoli události v biologickém systému dochází přibližně v pravidelných intervalech, hovoříme o **biologickém rytmu** či **biorytmu**. Chronobiologie studuje biologické rytmy a tedy strukturu biologického času. V souvislosti s biologickým časem se někdy mluví o „živých hodinách“, o „biologickém kyvadle“ apod.; dříve se totiž za výlučný zdroj **periodicity** biologických dějů považovaly zevní vlivy (rotace Země), kdežto dnes se klade důraz na vnitřní zdroj rytmicity, **oscilátor** („pacemaker“). Od původních představ, že všechny biologické rytmy vznikají interakcemi dílčích chemických reakcí v organismu, dospěli jsme k poznání, že centrální nervová soustava živočichů obsahuje jeden nebo více oscilátorů, zdrojů rytmicity, podobně jako je tomu v myokardu. Tyto biologické hodiny jsou vrozené a jejich frekvence je např. u **Drosophila melanogaster** geneticky přenosná na X-chromozomu. Každý živý organismus je za přirozených okolností vystaven vnějším podmínkám, které jeho biorytmy v cyklickém rázu mění. Těmto exogenním rytmům se říká **synchronizátory** (něm. Zeitgeber); patří mezi ně střídání světla a tmy, geomagnetické pole, teplotní cykly, sociální podněty aj. Kdyby biorytmy byly dány pouze exogenně, musely by vymizet po vyloučení synchronizátoru: např. spánkový rytmus by vymizel při trvalém osvětlení. Naopak, chirurgickými či jinými zásahy do oscilátorů bychom měnili biorytmy v případě, že by byly endogenní. Ovšem tak, jako chování je výsledkem střetávání spouštěcích podnětů a motivací, jsou biorytmy výsledkem interakce synchronizátorů a endogenních oscilací. Některé rytmy jsou více endogenní, jako dýchání a pulz, jiné spíše exogenní, zejména v sociální oblasti u člověka. Biologický rytmus je určen následujícími charakteristikami (obr. 3.28).

1. Perioda (τ) \Rightarrow Perioda je časový interval, v jakém určitá událost opakovaně nastává; je to např. vzdálenost mezi vrcholy tělesné teploty či mezi nástupy spánku. Nej-



Obr. 3.28 Charakteristiky biorytmu. τ perioda, bývá často = 24 h, $\Delta\Psi$ fázový posun Zeitgeberu (např. dne a noci), Φ fáze v momentě události označené na obrázku shora svislou šipkou, φ akrofáze, A = amplituda, M = mezor, τ' perioda τ opožděná o ψ .

častější rytmy v přírodě jsou rytmy **cirkadiánní** (circa = kolem, dies = den), s periodou $\tau \approx 24$ h. Právě cirkadiánní rytmy byly dlouho přičítány výhradně na vrub dennímu střídání světla a tmy. Cirkadiánní rytmy však mohou běžet i v neperiodickém prostředí, např. za stále tmy. Pak ovšem $\tau \neq 24$ h a je závislá na živočišném druhu, na jednotlivci a na ostatních podmínkách prostředí. Např. u člověka je τ zhruba 25 h, u krysy 23,8 h apod. Rytmy s periodou $\tau < 20$ h označujeme jako ultradiánní. Rytmy s periodou $\tau > 28$ h jsou infradiánní. Rychlejší rytmy se mohou skládat v pomalejší nebo být na ně superponovány. Mezi cirkadiánní rytmy patří výkyvy v hladinách kortizolu, tyreotropinu (TSH), kortikotropinu (ACTH), melatoninu (MT) a jiných hormonů, dále průběh bazální teploty, lokomoční aktivity (hlavně u zvířat), spánku a bdění aj. Ultradiánní rytmicitu vykazují sekreční epizody některých hormonů, příjem potravy, EKG, EEG. K infradiánním rytmům řadíme menstruační cyklus (menzuální či lunární rytmus), cykly roční (cirkumanuální) a sezonní (tab. 3.21).

2. Fáze (Φ) \Rightarrow Okamžitý stav oscilace v periodě. Může být vyjádřena jako cirkadiánní čas (cč); cč je časová stupnice pokrývající celou periodu. Jedna hodina cč je kratší než astronomická hodina, jestliže $\tau < 24$ h a vice versa.

3. Akrofáze (φ) \Rightarrow Časový interval, do kterého spadá vrchol regresní sinusovky proložené naměřenými hodnotami té které periodické funkce; často se zaměřuje s maximem naměřených hodnot.

Tab. 3.21 Frekvenční spektrum biologických rytmů. Uvedeny jsou pouze dominující frekvence, ačkoli řada biologických dějů je zastoupena současně v několika spektrálních oblastech, např. EKG vykazuje jak sekundovou, tak i cirkadiánní-spánkovou rytmicitu. Přesnější zpracování dat by v tomto ohledu mohla umožnit spektrální výkonnostní analýza.

škála	biologické rytmy zjišťované jako	cykly
lidský život	projevy stárnutí	
roky	sezonní cykly, fáze duševních onemocnění, morbidita, nehodovost, úmrtnost	infradiánní
měsíce	menstruační perioda žen sexuální perioda kryších samic	
dny	hladiny TSH, ACTH, kortizolu, PRL, TRH, melatoninu, tělesná teplota	cirkadiánní
h	pulzní sekrece hormonů	
min	REM-fáze motilita GIT	ultradiánní
s	EKG neurofyziologické děje (neuron)	
ms	biochemické děje (buňka obecně)	

⁴ Převzato z Höschl C. Chronobiologie v lékařství. Bratisl lek Listy 1989; 90: 300–398.

Fázový posun synchronizátoru ($\Delta\psi$), např. přelet alespoň 5 časových pásem letadlem nebo práce na směny, vede k posunu akrofáze ($\Delta\phi$), který je ve stejném směru a posléze i stejné velikosti jako posun $\Delta\psi$. Čas nutný k přeladění do $\Delta\phi \cong \Delta\psi$ závisí na typu rytmu, na směru posunu (ϕ se přizpůsobuje rychleji po fázovém opoždění, např. po letu z Evropy do Ameriky, než po fázovém předběhnutí, např. po letu opačným směrem) a na individuální charakteristice. Předstih akrofáze se někdy označuje jako **protofázie**, zpoždění jako **epifázie**. **Inverze** je posun akrofáze o $150\text{--}180^\circ$, tedy o 10–12 h; z matematického hlediska to však není správný pojem, protože inverze x je x^{-1} , a to je něco jiného než posun. **Nadir** je minimum (opak akrofáze).

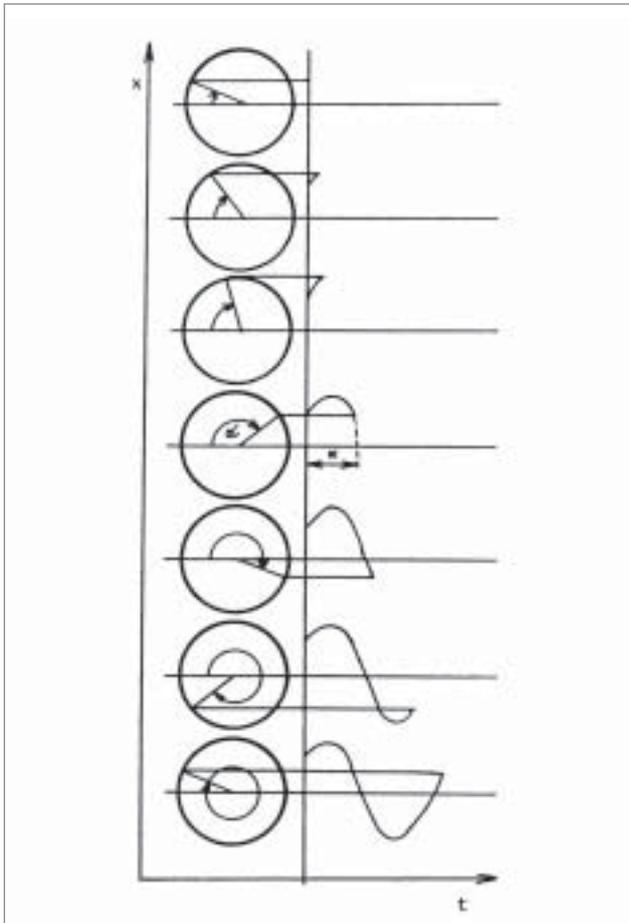
4. Amplituda (A) \Rightarrow Různé rytmy lze vyjádřit jako kolísání hodnot, např. teploty nebo koncentrace apod. Polovina rozdílu mezi maximální a minimální hodnotou během cyklu se označuje jako amplituda. Zvýšení amplitudy někteří označují jako **hyperkimii**, snížení jako **hypokimii**.

5. Mezor (M) \Rightarrow Budeme-li hodnoty periodické funkce měřit v pravidelných intervalech, je mezor jejich aritmetickým průměrem. Může být zvýšen (hypermezor) nebo snížen (hypomezor).

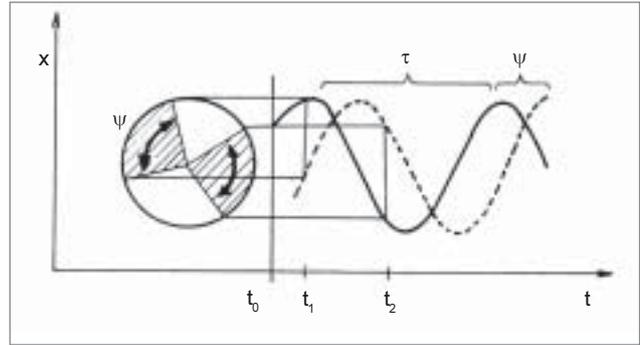
6. Frekvence (f) \Rightarrow Je převrácenou hodnotou periody:

$$f = \frac{1}{\tau}$$

Např. spánek u dospělých lidí se objevuje nejčastěji s frekvencí $f = 1/24 \text{ h}^{-1}$.



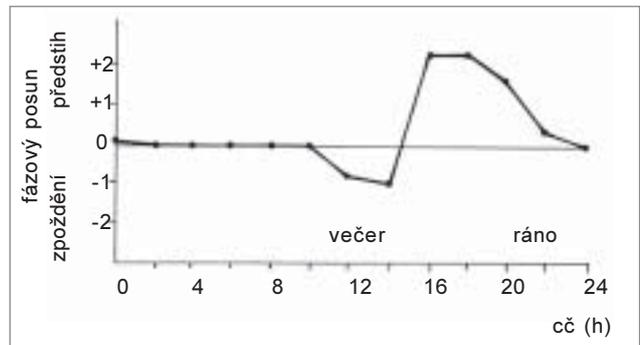
Obr. 3.29 Jednoduché znázornění sinusovky odvozené z rotujícího vektoru. Posunutí na časové ose může být vyjádřeno jako úhel (zde α).



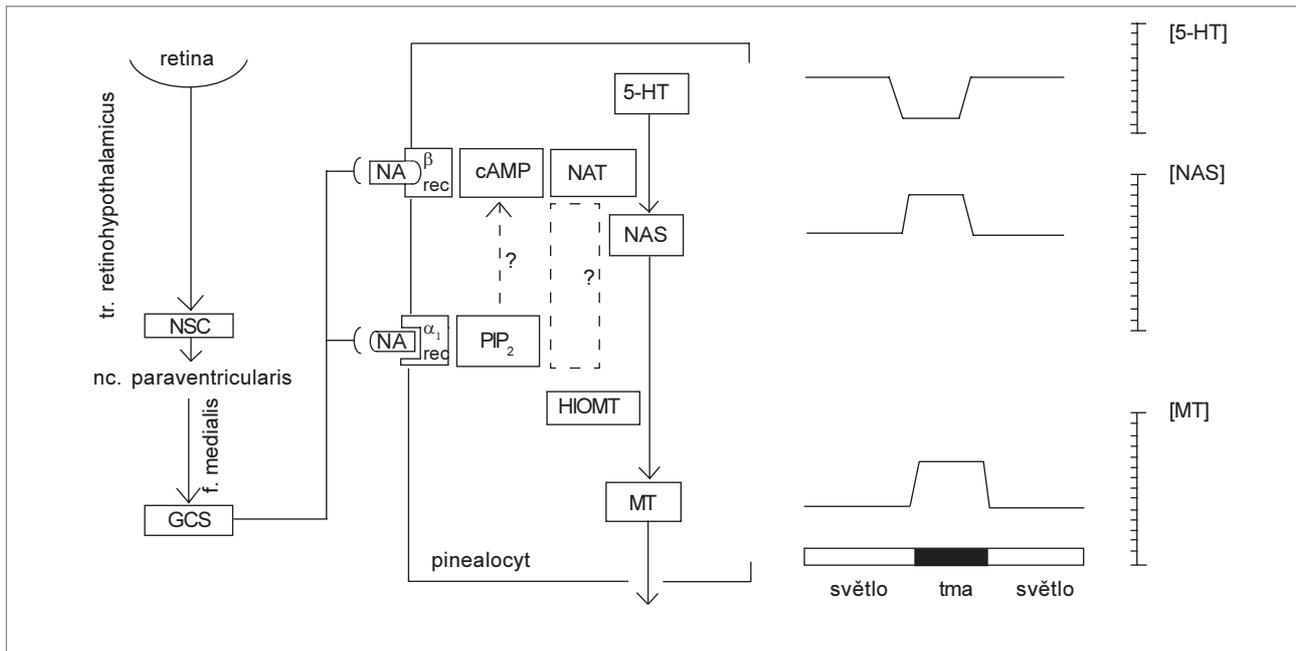
Obr. 3.30 Znázornění fázického posunu o úhel ψ . V případě stejné frekvence obou rytmů je posun stejný v každém okamžiku (zde v časech t_1, t_2)

Na obrázku 3.29 je znázorněno, jak rotující vektor generuje sinusoidní křivku. Obrázek slouží k pochopení terminologie, která u periodických funkcí označuje časové úhly místo časových jednotek: $\tau = 360^\circ$. Obrázek 3.30 obdobně znázorňuje fázový posun o úhel ψ .

Jestliže cirkadiální systém s periodou τ je synchronizován „Zeitgeberem“ s periodou $T = 24 \text{ h}$, platí že $\tau_s = T$. Jestliže $\tau > 24 \text{ h}$, musí se oscilátor každý den předcházet o $\tau - T$; jestliže $\tau < 24 \text{ h}$, musí se oscilátor zpožďovat. Synchronizující impuls, např. světelný, nemusí mít dlouhé trvání. Jeho účinek však závisí na fázi Φ , ve které působí: svítíme-li večer, působíme u mnoha cyklů zpoždění, svítíme-li ráno, působíme předběhnutí. Závislost velikosti a směru fázového posunu na fázi, ve které je synchronizující podnět poskytnut, vyjadřuje tzv. PRC křivka (phase-response curve) (obr. 3.31). PRC má většinou podobný tvar u různých organismů: světlo působící během dne vyvolá malý nebo žádný posun, světlo aplikované večer způsobí zpoždění cyklu a světlo aplikované časně ráno vyvolá předběhnutí. Tak je tomu např. u krys, když zkoumáme rytmus melatoninu nebo N-acetyltransferázy, NAT (Illnerová, 1986). Z obrázku 3.31 vyplývá, v jakém časovém úseku (ϕ) musí přijít synchronizující impuls, aby srovnal fázový úhel mezi τ a T , tj. aby $\Delta\phi = \tau - T$. Vidíme, že pro každou periodu τ je vždy v celém cyklu jen jeden takový okamžik. Je ovšem otázka, zda v přírodě, kde je fotoperioda řečneme dvanáctihodinová, působí kontinuálně nebo diskrétně, anebo obojím způsobem. Každopádně ranní světlo (τ) srovnává pů-



Obr. 3.31 PRC (phase-response curve) znázorňující účinek jednohodinového světelného pulzu, aplikovaného v různých časech, na rytmus lokomoční aktivity křečka. Konvenčně se nástup noční aktivity umísťuje do 12 h cirkadiálního času (cč). Data převzata z Davise, Darrova a Menakera, obrázek upraven podle Illnerové (1986).



Obr. 3.32 Schéma spřažení oka, primárního oscilátoru a epifyzy

NSC = nc. suprachiasmaticus, GCS = ggl. cervicale superior, NA = noradrenalin, NAT = N-acetyltransferáza, NAS = N-acetylserotonin, 5-HT = serotonin, cAMP = cyklický adenosinmonofosfát, HIOMT = hydroxyindol-O-metyltransferáza, MT = melatonin, PIP_2 = fosfatidylinositoldifosfát; rozkládá se na další posly, diacylglycerol a inositoltrifosfát, které se podílejí na přenosu signálu k výkonným buněčným strukturám. Role tohoto systému v řízení epifyzy není dostatečně objasněna.

sobení večerního pulzu (v) a naopak, takže celkově lze synchronizaci formulovat jako $\Delta\phi_t + \Delta\phi_v = \tau - T$. Co se intenzity světla týče, jsou požadavky na synchronizaci několikanásobně vyšší než požadavky na pouhou fotorecepci. Nejvíce citlivější jsou živočišové na světlo o vlnové délce okolo 509 nm (absorpční maximum rodopsinu).

Funkci oscilátorů přejímají ve fylogenezi různé struktury, většinou související s viděním: u švábů je oscilátor řídicí lokomoční rytmus umístěn v **optických lalocích**. U některých měkkýšů je „pacemaker“ přímo v **oku**. U ještěrek či vrbce je primárním oscilátorem cirkadiálního systému **epifyza**. U člověka a celé řady dalších savců je to **nucleus suprachiasmaticus** (NSC). **Multioscilátorový model** předpokládá kromě **primárního** oscilátoru, který je schopen autonomních oscilací, existenci **sekundárních oscilátorů** (u savců jsou to area hypothalamica lat., a. retrochiasmatica a nc. ventromedialis), schopných jak sebeudržujících, tak tlumených oscilací; tyto suboscilátory jsou řízeny primárním oscilátorem a samy pak řídí chod pasivního systému schopného pouze buzených oscilací. Pacemakery samy o sobě se navíc mohou skládat ze dvou i více oscilátorů. U savců se nyní předpokládá existence „večerního“ a „ranního“ oscilátoru. Svědčí pro ni fakt, že postup synchronizace po zevním impulzu je rychlejší večer a pomalejší ráno. Celý oscilátorový systém je spřažený do stabilních fázových konfigurací zajišťujících vnitřní synchronizaci. Při rozpřažení může dojít k desynchronizacím, jak je tomu patrně u některých afektivních poruch. Oscilace zajišťují denní sekvence metabolických i behaviorálních dějů, působí jako **biologické hodiny**, a tak umožňují anticipaci a formování např. reprodukční strategie a konečně fázový úhel mezi τ a T umožňuje živočichům **subjektivně vnímat čas a kalendář**.

Hlavním pacemarkerem u savců, včetně člověka, je tedy NSC, neboť jeho zničení vede k vymizení celé řady endokrinních, fyziologických a behaviorálních rytmů (ni-

koli všech!). Přerušování aferentace NSC nenarušuje cirkadiální rytmy, kdežto přerušování eferentace ano, podobně jako lokální aplikace imipraminu či inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) do tohoto jádra. Transplantace štěpu fetálního NSC do spodiny 3. komory vedle u potkanů s lézí NSC do 8 týdnů k úpravě diurnálního rytmu příjmu tekutin. NSC také zprostředkuje spojení zraku s epifyzou, které vede od retiny dráhou retinohypothalamickou přes NSC laterálním hypothalamem a dále mediálním svazkem a tegmentem do interomedálních hrudních jader a odtud přes ganglion cervicale superior do epifyzy (obr. 3.32). Světlem stimulované neurony NSC inhibují činnost neuronů v ggl. cervicale sup., jež inervují epifyzu. Nástup světla tedy inhibuje výdej noradrenalinu z epifyzárních zakončení, což synchronizuje rytmy N-acetylserotoninu (NAS) a melatoninu, jak rovněž ukazuje schematicky obrázek 3.32. (Epifyza vykazuje v mnoha ohledech antigonadotropní aktivitu a podílí se patrně na chronologii reprodukčního cyklu.)

Psychofarmakologii epifyzy přehledně shrnují Checkley a Park (1987). Syntézu melatoninu řídí N-acetyltransferáza (NAT) (obr. 3.32); rytmus její aktivity přetrvává i v úplné tmě a závisí na integritě NSC. Noradrenergní denervace epifyzy má za následek zástavu sekrece melatoninu. V klinice se s takovou situací setkáme u syndromu Shy-Drager (vzácná porucha mužů ve středním věku klasifikovaná jako dysfunkce vegetativního nervstva. V popředí je ortostatická hypotenze, selhávání sympatiku, ztráta pocení, tremor horních končetin. V likvoru též pokles koncentrace látky P), při supranukleární obrně, při hypothalamických nádorech a při diabetické autonomní neuropatii. Epifyza je ovšem navíc také inervována peptidergními vlákny s látkou P a VIP (vazoaktivním intestinálním peptidem). Noradrenergní zakončení na epifyze nevytvářejí typická synaptická spojení s pinealocyty, nýbrž končí volně v parenchymu nebo v perikapilárním prostoru. Noradrenalin se k recepto-

rům dostává difuzí. Noradrenergní zakončení plní také důležitou úlohu při vyklízení noradrenalinu z média: při blokáde zpětného příjmu noradrenalinu (NA) do zakončení nebo při noradrenergní denervaci epifýzy jsou některé stresory účinnějšími stimulatory tvorby melatoninu. Noradrenergní vlákna obsahují monoaminoxidázu MAO-A, kdežto v pinealocytech je MAO-B. Selektivní inhibitor MAO-A, klogylin, zvyšuje NAT a melatonin v epifýze, kdežto MAO-B inhibitor pargylin nikoliv. Klonidin (α_2 -agonista) snižuje noční výdej melatoninu. Hlavním mediátorem neuroregulace epifýzy je tedy **noradrenalin**. Syntéza melatoninu je řízena především β_1 -receptory. Receptory α_1 působí s β_1 synergisticky. Míra tohoto synergizmu vykazuje mezidruhovou variabilitu: u člověka je α_1 -stimulace pro syntézu melatoninu méně podstatná než např. u ovcí. Přenos signálu z β_1 -receptorů k výkonným buněčným strukturám (NAT) je zprostředkován cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP). Přenos signálu cestou α_1 -receptorů je vázán na fosfatidylinositolový systém. VIP také stimuluje produkci cAMP (a tudíž NAT), hlavně u zvířat držných stále na světle. Jak VIP, tak β -agonisté působí downregulací svých receptorů na pinealocytech. Pinealotropní vlákna s látkou P pocházejí z nc. habenulae. Látka P patrně také stimuluje adenylátcyklázu. Epifýza má rovněž receptory benzodiazepinové, a to centrálního typu. U člověka by jejich (a též GABA) agonisté mohli nejspíš potlačovat sekreci melatoninu. Prostaglandin PGE_2 a některé další prostaglandiny zvyšují tvorbu melatoninu; tento účinek je rušen indometacinem a kyselinou acetylsalicylovou. Při aktivaci α_1 -receptorů se zvýší obrat fosfatidylinositolu a tudíž i tvorba kyseliny arachidonové, která je prekurzorem PGE_2 . PGE_2 zvyšuje u krysu akumulaci cAMP v epifýze. Ve vysokých koncentracích PGE_2 inhibuje výdej noradrenalinu z epifýzy a zajišťuje tak dlouhou zpětnou vazbu. Výdej melatoninu je zvyšován i podáním opiátů. Pinealocyty mají početné intracelulární receptory pro steroidy, jako jsou estradiol, testosteron, dihydrotestosteron a progesteron. Jejich úloha není dosud objasněna. Estrogen zvyšuje přeměnu N-acetylserotoninu na melatonin ve tkáňové kultuře.

Testosteron zvyšuje obrat noradrenalinu v epifýze a tím patrně snižuje počet pineálních β -receptorů; podobně působí u ovcí glukokortikoidy. U potkanů ovšem kortikoidy usnadňují syntézu melatoninu působením na S-adenosylmethionin, který je kofaktorem hydroxyindol-O-metyltransferázy (HIOMT). Celkově vliv kortizolu na výdej melatoninu *in vivo* je rozporný. Melatonin však inhibuje kortikoliberin (CRH). Vzhledem k významným interakcím je třeba při klinických studiích melatoninového rytmu vždy kontrolovat denní dobu (světlo posouvá fázi), roční období (v zimě je kratší fotoperioda), intenzitu světla, věk (melatonin s věkem klesá), podávání tricyklických antidepresiv (akutně zvyšují a chronicky opět snižují melatonin), IMAO (zvyšují), léky s vlivem na sympatikus, benzodiazepiny, antikonvulziva, inhibitory syntézy prostaglandinů (acylpyrin) aj.

Jedním z rytmů, který u primátů není postižen vyřazením NSC, je kromě anticipace jídla také rytmus rektální teploty. Lidé s větší amplitudou (hyperkimií) teplotního rytmu a s jeho větší odolností proti fázovému posunutí (tj. s delším časem potřebným k dosažení $\Delta\varphi \cong \Delta\psi$) jsou odolnější vůči nepříznivému působení práce na směny. U osob s vysokou vulnerabilitou vůči směno-

vání se našly naopak malé amplitudy (hypokimie) a velké fázové posuny. Klinicky se vulnerabilita vůči směnování projevuje při fázových posunech únavou, spavostí, slabostí, poruchami spánku, podrážděností, poruchami soustředění i paměti, dyspeptickými obtížemi i vředy. Podobný syndrom pozorujeme i u tzv. jet-lagu, tedy fázového posunu po přeletu několika časových pásem letadlem. Vymizení příznaků jet-lagu trvá zhruba tolik dní, o kolik hodin se posunul čas. Cesta na západ se přitom snaší o něco lépe než cesta na východ. Resynchronizace biorytmů po trvalé změně externích podmínek (Zeitgeberu) trvá asi 3 týdny.

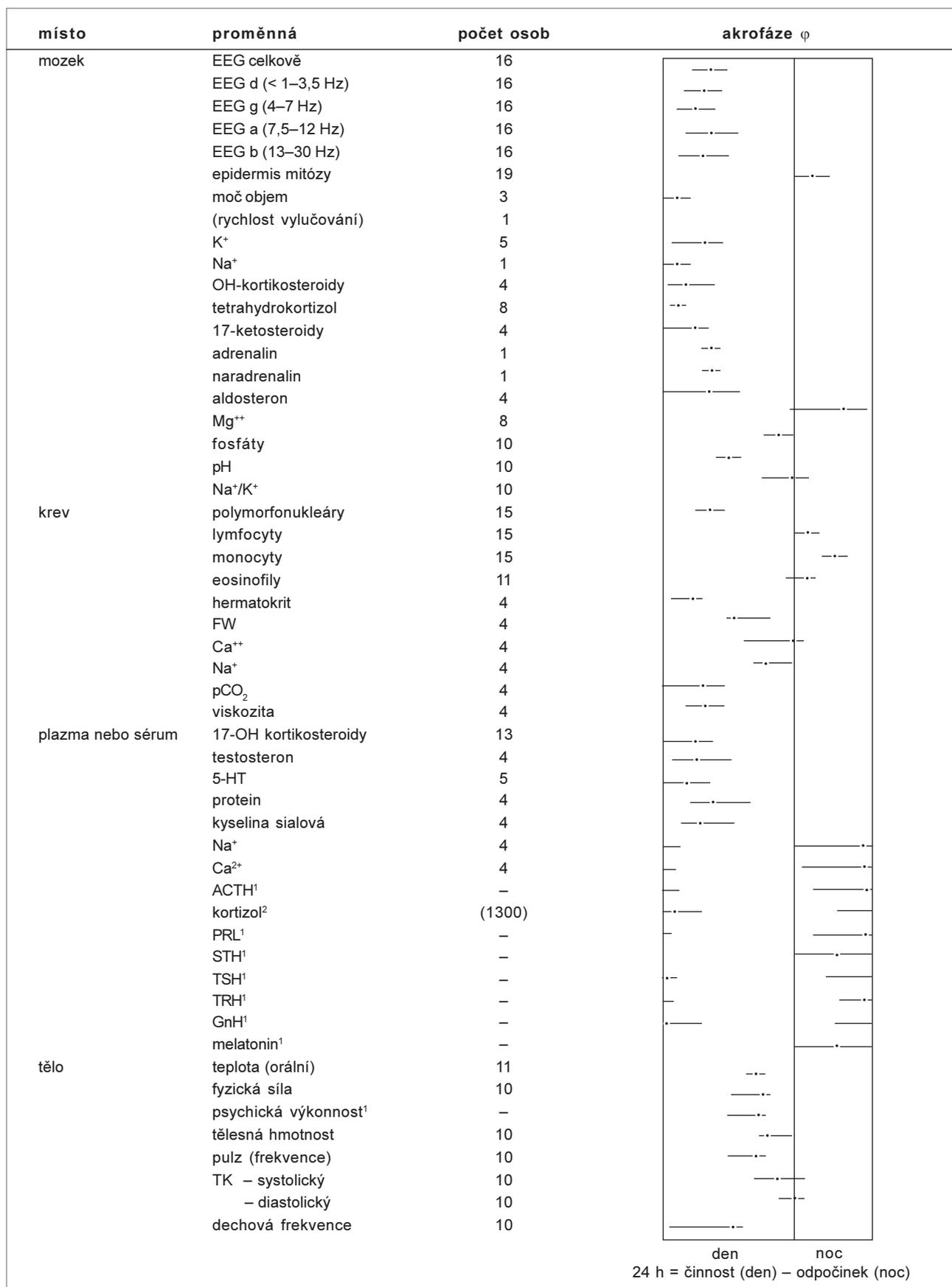
Na obrázku 3.33 uvádíme pro přehled chronologickou mapu různých rytmů u člověka. Mapa pochází z chronobiologické laboratoře v Minnesotě a je citována v několika publikacích (Luce, 1970; Stroebel, 1980). Porovnáme-li však různé literární zdroje (Luce, 1970; Curtis, 1972; Latěnkov a Gubin, 1987), shledáme, že údaje o akrofázích těch kterých rytmů (např. hormonálních) se diametrálně liší. Tak akrofázi 17-OH kortikosteroidů v séru udávají minnesotští autoři mezi 8–9 h, Latěnkov a Gubin (1987) kolem poledne, Curtis (1972) kolem probuzení. Tyto rozpory jsou dány: 1. malým počtem zkoumaných osob (viz obr. 3.33), 2. různou úrovní laboratorní techniky, 3. velkými interindividuálními rozdíly v chronobiologických parametrech, 4. pohlavními rozdíly, 5. různou geografickou a sezonní lokalizací příslušných studií. V práci Latěnkova a Gubina (1987) nejsou navíc dostatečně odlišeny hodnoty v séru a v moči a nejsou udávány počty zkoumaných osob. Řada rytmů je natolik zatížena šumem, že je téměř není možno zachytit bez použití výpočetní techniky a obdobných postupů jako při analýze evokovaných potenciálů na EEG. Z těchto důvodů nelze v současných učebnicích předložit platnou normativní chronobiologickou mapu, která by mohla v psychiatrickém výzkumu sloužit jako referenční.

Chronobiologie se v psychiatrii dostává do popředí zejména při studiu periodických onemocnění; patří mezi ně maniodepresivní onemocnění, schizoafektivní onemocnění, Gjessingova periodická katatonie a některé podtypy schizofrenií. Nověji se v této souvislosti uvažuje i o panických stavech a poruchách afektivity vázaných na menstruační cyklus. Chronobiologie:

1. poskytuje teoretické modely pro vznik periodických jevů,
2. hledá známky desynchronizace (dezorganizace) biorytmů u příslušných poruch a uvádí je do souvislosti s etiopatogeneticými hypotézami,
3. sleduje zásah léčebných prostředků do rytmicity různých dějů ve vztahu k jejich mechanismu účinku,
4. snaží se zmapovat **rytmy vnímavosti** organismu vůči různým zásahům.

Nyní stručně k jednotlivým bodům:

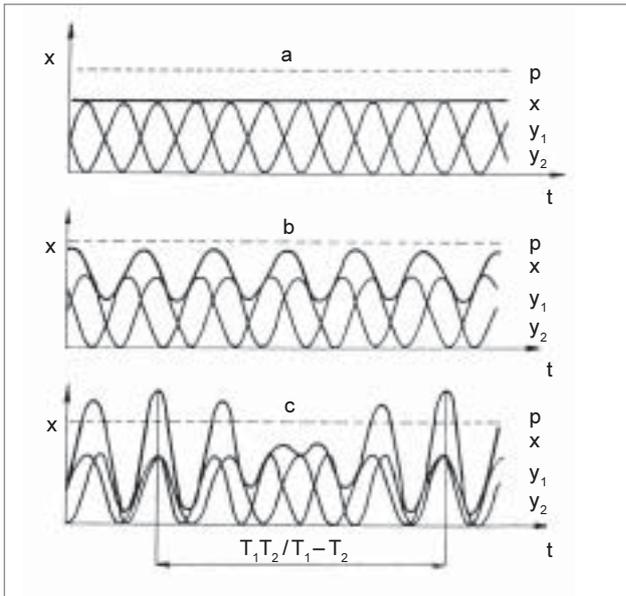
Ad 1 ⇒ Můžeme si představit, že dva rytmy y_1 a y_2 (dva oscilátory) řídí proměnnou x , která je dána jejich součtem $x = y_1 + y_2$ (obr. 3.34). x se přitom za fyziologických podmínek pohybuje v mezích, které lze z hlediska vzniku patologických jevů považovat za prahové. Při rozdílných frekvencích rytmů y_1 a y_2 může rytmus x periodicky překračovat daný práh (viz obr. 3.34c). Čím menší je rozdíl mezi frekvencemi, tím delší je interval výskytu nadprahového jevu. Terapeutický zásah by v takovém případě spočíval ve vyladění obou rytmů na stejnou frekvenci a nastavení jejich posunu $\Delta\varphi \gg 0^\circ$.



¹ Přibližné odhady na základě různých literárních údajů.

² Přibližný odhad podle údajů Carpentera a Bunneye citovaných u nás ve Volšan a Höschl (1977). V závorce je počet stanovení, nikoli osob. V případě EEG jde o změny frekvence v rámci pásem (např. a je v akrofázi rychlejší než v nadiru), nikoliv o spektrální výkon. Akrofáze je označena tečkou s úsečkami vymezujícími 95% interval spolehlivosti.

Obr. 3.33 Cirkadiální rytmy u člověka. Upraveno podle Luce (1970) a doplněno.



Obr. 3.34 Hypotetický vznik periodických patologických stavů. Představme si, že nějaký rytmus x je dán superpozicí dvou biochemických procesů y_1 , respektive y_2 , které probíhají v čase harmonicky (podle sinusovky) s periodami T_1 , respektive T_2 , takže $x = y_1 + y_2$. K patologickému jevu dojde, když $x > P$, kde P je prahová hodnota. Mají-li oba tyto procesy (složky jevu x) stejnou amplitudu ($A_{y_1} = A_{y_2}$) i periodu ($T_1 = T_2$), avšak opačnou fází (a), je $x = \text{konstantní}$. Není-li fáze opačná, ale obecně jiná (přičemž stále platí, že $T_1 = T_2$), má x harmonický průběh s touž periodou a s amplitudou v mezích $0 < A_x < 2A_y$ (b). Stane-li se, že se periody obou složek mírně liší, dochází k periodickému zesilování a zeslabování jevu x s periodou $T_1 T_2 / (T_1 - T_2)$ (c). Událost $x > P$ se v takovém případě v pravidelných intervalech opakuje. Délka těchto intervalů závisí na „rozladění“ ($T_1 - T_2$) obou složek. Nejsou-li periody složek konstantní, jsou intervaly patologických jevů rovněž nepravidelné. Tak můžeme modelovat průběhy, jaké známe z kliniky afektivních poruch.

Ad 2 ⇔ Z historického hlediska stojí za zmínku, že podobný model jako v ad 1 sloužil k podpoře catecholaminové hypotézy maniodepresivního onemocnění: rozpřažení noradrenalinu a jeho prekurzoru dopaminu prostřednictvím dopamin β -hydroxylázy, u které byl prokázán cirkadiánní rytmus, mělo být příčinou nadbytku (u mánie) či nedostatku (u deprese) noradrenalinu. Desynchronizace biorytmů obecně by mohly být způsobeny buď vzájemně různými oscilátory, nebo stresem, působením steroidů, elektrolytovými rytmy, neurohumorálními působky a metabolity a sociálními vlivy. V současné době poutá pozornost badatelů zejména protofázie různých cyklů (hlavně tělesné teploty a REM) oproti cyklu spánek-bdění u deprese. Z tohoto zjištění vyplývají i různé terapeutické manipulace: buď posouvání rytmů svícením (fototerapií), anebo léky. Takový klogylin (inhibitor MAO) působí přímo v NSC. V souvislosti s mechanismem účinku léků hovoří Wirz-Justice a Wehr (1983) spíše o „psychofarmakologii fáze“ než o downregulaci receptorů. Hlavní nálezy poruch rytmů u deprese viz tabulku 3.22. Z představy, že u velké deprese jde především o dezorganizaci rytmů membránových a jiných receptorů, vychází skupina pracovníků kolem Wirz-Justice. Tato skupina studuje mj. cirkadiánní kolísání hodnot vazby radioligandů na jednotlivých typech receptorů.

Ad 3 ⇔ Zásah různých antidepresivních prostředků a antipsychotika flufenazinu do receptorálních rytmů shrnuje přehledně tabulka 3.23. Z tabulky vyplývá, že vazební studie budou muset počítat s cirkadiánní rytmiticitou receptorů a že se s ní budou muset vyrovnat psychofarmakologické interpretace mechanismu účinku psychofarmak.

Ad 4 ⇔ S předchozím bodem souvisí i empirická zjištění, že stejná dávka téže látky vyvolá v různém čase různou odezvu v organismu. Tak půl miligramu dexametazonu prakticky nevyvolá supresi plazmatického kortizolu, aplikuje-li se v 8.00 h nebo v 16.00 h. Rovněž suprese ACTH je minimální. Avšak táž dávka **podána o půlnoci** způsobí téměř úplnou supresi kortizolu v krvi i v moči na 24 hodin. Podobně behaviorální odezva na podání fenothiazinu vyjádřená jako doba, po kterou je zvíře neaktivní, je u krys periodická s maximem kolem 23.00 h, což je ovšem u těchto zvířat jinak období aktivity. Vnímavost vůči různým noxám a léčivům u člověka také periodicky kolísá s maximy většinou na sklonku dne a v noci. Smrt při chirurgických výkonech má akrofázi v noci, podobně jako letecká neštěstí. Celkově výskyt úmrtí z různých příčin kulminuje podle některých zpráv v ranních hodinách.

Hlubší propracování chronobiologie bude jistě ve vztahu k matematice (frekvenční analýza), k fyziologii a biochemii (biologické hodiny), k psychiatrii (studium průběhu duševních poruch), ke genetice („trait-markery“ v oblasti biorytmů časové geny), k psychologii (chronobiologie psychických funkcí, psychometrika), k farmakologii (tzv. chronofarmakologie, rytmy vnímavosti, farmakokinetiky a rytmy receptorální), k mentální hygieně (práce na směny, „jet-lag“) a k dalším oborům.

Tab. 3.22 Hlavní poruchy rytmů u deprese. Nálezy nejsou ani konzistentní, ani úplné.

REM = paradoxní spánek; SWS = pomalovlnný spánek

rytmus	nález
kortizol v séru ¹	hypermezor, hypokimie
melatonin v séru ²	protofázie (u tzv. letní deprese), epifázie (u tzv. zimní deprese), hypomezor, hypokimie, hypermezor (hlavně v zimě), větší vnímavost vůči supresi světlem ³
REM	zkrácená latence nástupu; převažuje v první třetině spánku místo v poslední; protofázie
tělesná teplota	protofázie, hypokimie
SWS	hypomezor (menší časový integrál)

¹ Kortizol v likvoru vykazuje u primátů sinusoidní rytmus s akrofázi brzy ráno. Kortikoliberin má v likvoru rytmus vůči kortizolu inverzní. Zdá se tedy, že CRH v likvoru nepochází z hypofýzotropních struktur.

² Skupina kolem Lewyho dělí deprese podle akrofáze melatoninu na „předběhlé“, kterým je třeba svítit večer, „zpožděné“, kterým je třeba svítit ráno (viz kap. 27.3).

³ Podle ojedinělých zpráv vyvolá supresi melatoninu u depresivních nemocných již světlo o intenzitě 500 lx; u zdravých osob musí být alespoň 2500 lx, nejlépe 5000 lx.

Tab. 3.23 Účinek antidepressiv a flufenazinu na parametry receptorové rytmicity (upraveno podle Wirz-Justice a Wehr, 1983)

receptory	fáze					amplituda					mezor				
	imi	clor	dep	Li ⁺	flu	imi	clor	dep	Li ⁺	flu	imi	clor	dep	Li ⁺	flu
α-adrenergní	→	→	→	X	→	↑	0	↓	↓	↑	↓	0	0	↑↑	↑↑
β-adrenergní	→	→	0	X	→	↑	0	↓	↓	0	↓↓	0	0	↑↑	↑↑
benzodiazepinové	0	→	0	X	→	↑	0	↓	↓	0	0	0	0	↓	0
opiátové	→	?	0	→	→	↑	↑	0	↓	↓	↑↑	0	0	↑↑	↑↑
cholinergní M	?	?	0	→	?	0	↓	↓	↓	↓	↓	↑↑	0	↑↑	↑↑
dopaminergní D ve striatu	→	X	0	?	?	↓	0	↓	0	↑	↓	↓↓	0	↓↓	↓↓

imi = imipramin, clor = clorgylin, dep = spánková deprivace, Li⁺ = lithiové soli, flu = flufenazin, → = vrchol zpožděný, 0 = beze změn, X = bez pravidelného rytmu, ? = změna průběhu (tvaru vlny), ↑ = zvýšení (≤ 0,01), ↓ = snížení (≤ 0,01), ↑↑ = zvýšení (≤ 0,001), ↓↓ snížení (≤ 0,001)

Literatura

- Curtis GC. Psychosomatics and chronobiology: Possible implications of neuroendocrine rhythms. *Psychosom Med* 1972; 34(3): 235–256.
- Checkley SA, Park SBG. The psychopharmacology of the human pineal. *J Psychopharmacol* 1987; 2: 109–125.
- Höschl C. Chronobiologie v lékařství. *Bratisl lek Listy* 1989; 90: 300–308.
- Illnerová H. Circadian rhythms in the mammalian pineal gland. *Rozpravy ČSAV*, 1986; 96(1): 1–105.
- Latěnkov VP, Gubin GD. Bioritmy i alkohol. Novosibirsk: Izd. Nauka, 1987; 172.
- Luce GG. Biological rhythms in psychiatry and medicine. Bethesda: NIMH, 1970; 183. Public Health Service Publication No. 2088.
- Mendlewicz J, van Praag HM, eds. Biological rhythms and behavior. Basel: S. Karger, 1983; 149. *Adv Biol Psych* Vol. 11.
- Stroebel CHF. Biological rhythms in psychiatry. In: Kaplan HI, Freedman AM, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore – London: Williams & Wilkins, 1980; 211–227.
- Volšan O, Höschl C. Funkce kůry nadledvin u osob trpících depresí. *Čas Lék čes* 1977; 116(36): 1111–1114.
- Wirz-Justice A, Wehr TA. Neuropsychopharmacology and biological rhythms. In: Mendlewicz J, van Praag HM, eds. *Biological Rhythms and Behavior*. Basel: S. Karger, 1983; 20–34. *Adv Biol Psych*, Vol. 11.

3.5 Psychoneuroendokrinologie

Organismus má tři hlavní systémy přenosu informací: nervový, hormonální a imunitní. Hranice mezi nimi jsou rozmazané („fuzzy“) a všechny tyto systémy jsou těsně propojené. Jednou z jejich společných vlastností je přenos poselství vazbou působku na receptor. Některé působky mohou být přitom společné, např. hormony jako neurotransmitery. **Psychoneuroendokrinologie** je neurovědní disciplína, která se zabývá interakcí mezi neurosekrečním, endokrinním (eventuálně imunitním) systémem na jedné straně a prožíváním a chováním na straně druhé. Psychoneuroendokrinologie integruje poznatky z endokrinologie, psychiatrie, neurologie, psychologie, biochemie a dalších oborů (přehled viz Höschl, 1989).

Cílem psychoneuroendokrinologie je nejen porozumět vztahům mezi endokrinní a neuronální regulací, ale především popsat hormonální a neuromodulační poruchy, které se podílejí na patofyziologii neuropsychiatrických onemocnění, použití psychoneuroendo-

krinních změn v diagnostice, diferenciální diagnostice a predikci odpovědi na terapii.

3.5.1 Hypotalamus a neuroendokrinní regulace

Nejdůležitějším uzlem integrace chování, neuronálních procesů a hormonální regulace je hypotalamus a limbický systém. **Hypotalamus** je součástí diencefala a jeho buňky jsou uspořádány do jader a oblastí (arei). Jádra se skládají z hustě organizovaných buněk jednoho typu, oblasti jsou z buněk několika typů, řídké rozložené. Jejich hranice jsou anatomicky často nepřesné. Oblast zodpovědná za regulaci adenohipofýzy je někdy označovaná jako hypofyzeotropní area.