CIRKADIÁLNÍ RYTMY A JEJICH PORUCHY

Dana Jelínková

Ústav patologické fyziologie

Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Věda o biologických rytmech, jejich tvorbě a řízení v organismu se nazývá chronobiologie.

Veškerý život na Zemi se přizpůsobil rytmu střídání dne a noci, které je zřetelným ukazatelem rytmicity vnějšího prostředí.

Organismy si vytvořily vlastní oscilátory, které vykazují rytmy s přibližně 24-hodinovou periodou. Tyto rytmy nazýváme cirkadiální (tzn. s periodou přibližně jeden den; př. cirkadiální rytmy v produkci hormonů, rytmus tělesné teploty, rytmus spánku a bdění, rytmus fyzické aktivity a další).

Hlavní řídící oscilátor, pacemaker, zodpovědný za řízení cirkadiálních rytmů, je uložen v hypotalamu nad chiasma opticum v suprachiasmatických jádrech (SCN). Suprachiasmatická jádra hypotalamu jsou známa jako biologické hodiny savců a člověka.

Cirkadiální pacemaker v SCN běží s vnitřní periodou rytmu (značíme ji řeckým písmenem tau a odpovídá délce jednoho cyklu). Vnitřní perioda cirkadiálního rytmu je přibližně 24 hodin (circa- dian). U člověka se pohybuje mezi 23 až 25 hodinami interindividuálně. Intraindividuálně je perioda velmi stabilní. Většina lidí má tau větší než 24 hodin, blížící se 25 hodinám.

Podstatou schopnosti generovat rytmy je rytmická exprese hodinových genů (clock genes) a rytmická tvorba hodinových proteinů, které se cyklicky opakují díky existenci zpětnovazebných smyček (geny Clock, Bmal 1, Per, Cry, proteiny CLOCK, BMAL 1, PER, CRY a další)

Protože vnitřní perioda není přesně shodná s periodou střídání dne a noci a vnější podmínky se mohou měnit, musí pro soulad rytmicity živých organismů s denním rytmem vnějšího prostředí docházet k tzv. synchronizaci cirkadiálního pacemakeru s 24-hodinovým dnem. Nejsilnějším synchronizátorem je světlo. Dále probíhá také nesvětelná synchronizace, např. příjmem potravy či tělesnou aktivitou.

Světlo jako základní synchronizátor endogenních cirkadiálních rytmů:

Světlo dopadá na sítnici oka a je zachyceno vrstvou gangliových buněk. Obecně gangliové buňky sbírají informace z ostatních buněk sítnice a přeposílají informaci do mozku. Soubor jejich axonů tvoří zrakový nerv. Část gangliových buněk se specializovala pouze na příjem neobrazové informace o světle, nazývají se ipGCs (intrinsically photosensitive retinal ganglion cells). Právě tyto fotosenzitivní gangliové buňky, obsahující fotopigment *melanopsin,* zprostředkovávají synchronizaci cirkadiálních rytmů s vnějším prostředím a jsou nejsvrchnější vrstvou buněk retiny, schopnou vnímat i nízké intenzity osvětlení. Tyčinky a čípky, umožňující obrazové vidění, jsou uloženy v hlubších vrstvách retiny.

Dráha světelné synchronizace- retinohypotalamický trakt RHT:

Světlo → sítnice → fotosenzitivní gangliové buňky ipRGCs → glutamát → SCN

Světlo dopadající na fotosenzitivní gangliové buňky v nich aktivuje fotopigment melanopsin. Na základě této chemické reakce dojde k podráždění buněk a axony je vedeno k suprachiasmatickým jádrům. Mediátorem přenosu je excitační neurotransmiter glutamát.

Melatonin jako synchronizátor endogenních cirkadiálních rytmů:

Významnou roli při synchronizaci cirkadiálních hodin v SCN hraje hormon epifýzy melatonin. Vzniká z aminokyseliny tryptofanu a je epifýzou rytmicky vylučován výhradně ve tmě v době subjektivní noci. Světlo tvorbu melatoninu potlačuje. Rytmus melatoninu je řízen z SCN a zároveň zpětně seřizuje fázi cirkadiálních hodin v SCN. Melatonin působí zpětnovazebnou smyčkou na útlum neuronální aktivity SCN.

Informace o světle je vedena do SCN retinohypotalamickým traktem (viz. výše). Buňky suprachiasmatických jader následně uvolňují inhibiční neurotransmiter GABA. Ve tmě dochází k poklesu GABA a aktivuje se dráha syntézy melatoninu.

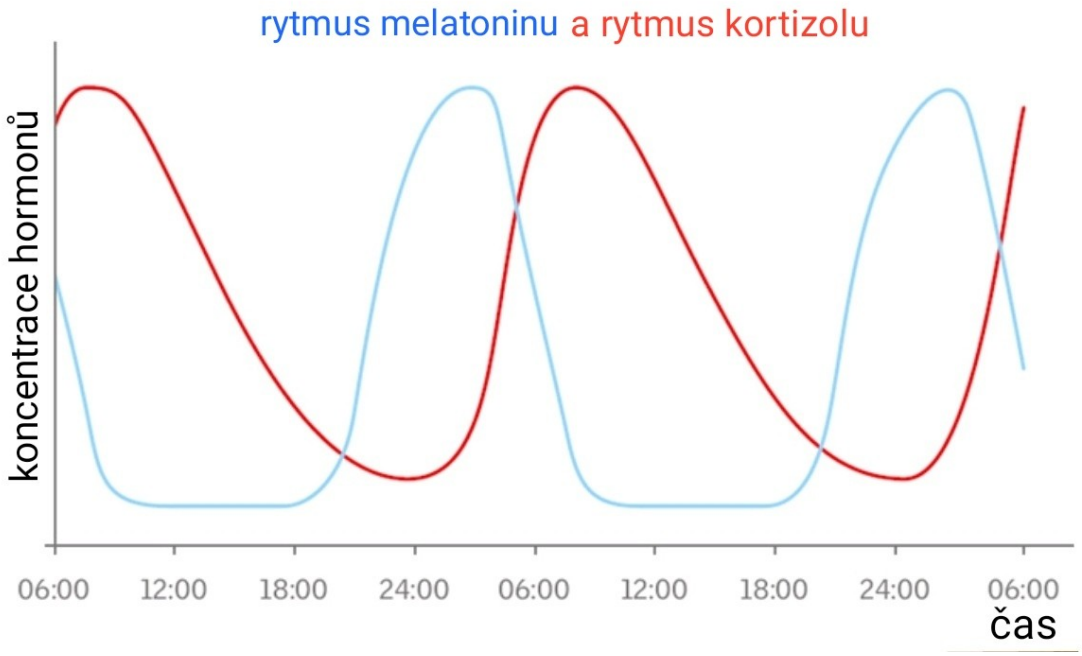
Informace z SCN do epifýzy vede nejdříve do paraventrikulárních jader hypotalamu (PVN), odtud descendentně mediolaterálním sloupcem hrudní míchy do ganglion cervicale superior,

jejichž sympatická nervová vlákna uvolňují ve tmě noradrenalin, který stimuluje buňky epifýzy prostřednictvím ß 1-adrenergních receptorů k tvorbě melatoninu.

Melatonin vykazuje zřetelný cirkadiální rytmus s vysokou koncentrací melatoninu v noci a nízkou až nulovou koncentrací přes den. Tento rytmus je endogenní a je zachován i ve stálé tmě.

Příkladem rytmické tvorby hormonů je i cirkadiální rytmus kortizolu. Jeho hladina je nízká v noci a maxima dosahuje v časných ranních hodinách.

Další příklady cirkadiálních rytmů: rytmus spánku a bdění, rytmus v tělesné teplotě, kdy je teplota minimální ráno před probuzením a maximální večer, rytmus v tělesné aktivitě, kdy vyšší tělesná aktivita je dopoledne, pak následuje útlum a opět odpolední vzestup. Na molekulární úrovni můžeme mluvit o rytmické expresi genů a rytmické tvorbě proteinů.



Fázi biologických hodin odráží zřetelně právě rytmus melatoninu. Melatonin má v těle řadu důležitých funkcí.

Funkce melatoninu:

- Seřizuje fázi cirkadiálního pacemakeru SCN.

- Přenáší do organismu informaci o délce dne a noci (fotoperiodický signál).

- Má hypnotické účinky a pomáhá navodit spánek.

- Chrání kůži před škodlivým účinkem UV záření.

- Je jeden z nejvýznamnějších antioxidantů, chrání buňky před poškozením volnými radikály, protinádorové působení, zpomaluje stárnutí.

- Reguluje uvolňování hormonů, zejména pohlavních hormonů, ovlivňuje pohlavní zrání jedince, snižuje uvolňování prolaktinu, luteinizačního hormonu a FSH.

- Je uvolňován také buňkami bílé krevní řady a podílí se na řízení imunitního systému.

PATOFYZIOLOGIE CIRKADIÁLNÍCH RYTMŮ

Během stárnutí organismu dochází k poklesu amplitudy melatoninového rytmu a klesá synchronizační vliv hodin. Hovoříme o desynchronizaci rytmů.

K desynchronizaci cirkadiálních rytmů může docházet také u mladých lidí vlivem izolace od vnějších synchronizátorů. V důsledku toho cirkadiální rytmy běží volně s vnitřní periodou tau a dokonce dochází k desynchronizaci rytmů navzájem. Například rytmus spánku a bdění po dvou měsících v neperiodickém prostředí stálé tmy u většiny osob běží s periodou značně odlišnou od 24 hodin, zatímco rytmus v tělesné teplotě tento výrazný fázový posun nevykazuje.

Vnitřní desynchronizace je pozorována:

- ve stálé tmě

- u nevidomých (s poškozenou vrstvou retiny a ztrátou fotosenzitivních gangliových buněk ipRGCs)

- po působení silného světla v noci

- ve směnných provozech (střídání denního a nočního provozu, osvětlení v noci a pokles melatoninu)

- při letech přes časová pásma (Jet-lag již při přeletu 3 a více pásem může vyvolat poruchy spánku, únavu, nevolnost, poruchy koncentrace jako důsledek desynchronizace vnitřní periody tau s vnější periodou prostředí.)

Dva účinky světla na biologické rytmy:

Pozitivní:

Pro léčbu obtíží se doporučuje využít synchronizačního vlivu světla, které posouvá fázi cirkadiálních hodin a tím i rytmů. Světlo časně zrána působí předběhnutí pacemakeru, světlo časně zvečera vyvolá zpoždění pacemakeru. S využitím této znalosti se lze vystavit světlu časně zrána či zvečera a posunout nastavení cirkadiálních hodin v mozku. Světlo působící přes den fázové posuny rytmů nevyvolává, je však velmi důležité pro posílení cirkadiálního

systému. Je důležité se vystavit skutečně silné intenzitě denního světla venku, uvnitř je člověk stíněn a intenzita osvětlení je slabá, což může vyvolat též psychické potíže a sezónní deprese.

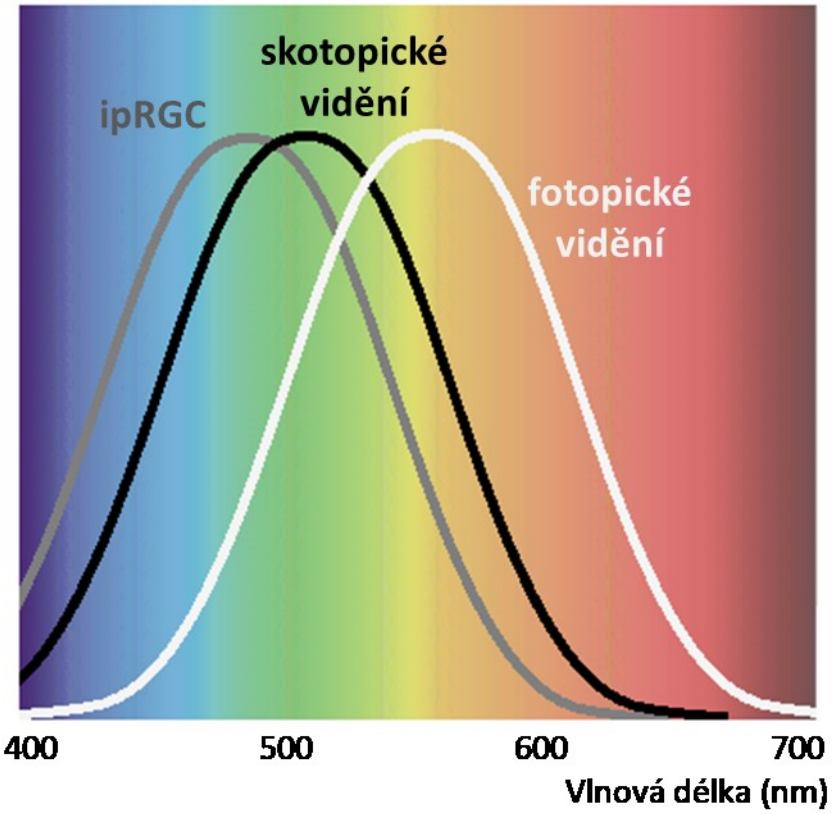
Negativní:

Jak blahodárně působí na organismus silné světlo ve dne, tak silné světlo působící v noci naopak škodí. Ve dne je důležité světlo, v noci tma. Mnohé civilizační choroby vznikají jako důsledek zkrácení tmy. Ve tmě dochází k syntéze melatoninu, probíhají opravné mechanismy na buněčné úrovni. U lidí, kteří spali v nedostatečně zatemněné místnosti, byl prokázán např. vyšší výskyt rakoviny prsu a prostaty.

Negativní dopad užívání modrého světla v noci:

Modré světlo je fenomén posledních asi 20 let. Masivní rozšíření LED technologie pro osvětlování, LED televizí, notebooků a mobilních telefonů má zásadní vliv na cirkadiální systém a na zdraví člověka a živočichů. Nedokážeme dohlédnout všechna rizika, která s sebou tato změna přináší. Základní znalosti již ale máme.

Proč vadí bílé světlo LED a nevadilo žluté světlo sodíkových lamp či svíčky? Bílé světlo obsahuje všechny složky barevného spektra, tedy i modrou. Z obrázku spektrální citlivosti fotosenzitivních gangliových buněk sítnice oka vyplývá, že tyto buňky jsou citlivé právě na modré světlo, případně modrozelené. Právě toto světlo je schopné posouvat fázi biologických hodin v mozku, a tudíž ovlivňuje náš cirkadiální systém. Teplé žluté světlo je na hranici spektrální citlivosti těchto fotosenzitivních buněk. Doporučuje se tedy jako vhodné noční osvětlení používat teplé žluté světlo. U LED žárovek musí být teplota chromatičnosti do 2 700 Kelvinů (uvedeno na obalu svítidel). Tato pravidla jsou důležitá i pro veřejné osvětlení venkovních prostor. Bohužel často vidíme v noci jasná bílá světla. Zkusme si toho všímat a snažme se o nápravu. Nepoužívejte zdroje modrého světla alespoň jednu až dvě hodiny před spaním. Pokud musíme, můžeme se před tímto světlem bránit používáním červených brýlí či červeného filtru na obrazovkách svých mobilních telefonů. Pouze snížení jasu nestačí, pokud vidím modrou barvu, pak ji můj mobil vyzařuje. Zejména modrá část světelného spektra udává do mozku informaci, že je den. Melatonin se netvoří a zvyšuje se riziko vzniku tzv. civilizačních chorob. Příkladem jsou poruchy spánku, vysoký krevní tlak, infarkt myokardu, nádorová onemocnění, hormonální poruchy, diabetes 2. typu, obezita, nechutenství i bolesti břicha.



Spektrální citlivost jednotlivých typů buněk sítnice (fotopické vidění – čípky, skotopické vidění – tyčinky, neobrazové vidění – ipRGC). Maximální citlivost ipRGC je v oblasti modrého spektra, vlnová délka=480 nm.

Znalost základů chronobiologie, tedy vědy o časové organizaci živých organismů může významně přispět k řešení řady obtíží, spojených s narušením cirkadiální rytmicity. Za zásadní objev molekulární podstaty vzniku oscilací v biologických hodinách mozku byla v roce 2017 udělena trojici vědců Nobelova cena za fyziologii a lékařství. Výzkum cirkadiálních rytmů je v současnosti na velmi vysoké úrovni a získané znalosti se uplatňují v léčbě člověka.