

Melatonina, zaburzenia rytmów dobowych i sen w zaburzeniach psychicznych

Seithikurippu R. Pandi-Perumal, MSc, Ilya Trakht, PhD, Gregory M. Brown, MD, PhD, FRCPC, FRSC, Daniel P. Cardinali, MD, PhD

Ocena potrzeb:

Nowa grupa leków melatoninergicznych stosowanych w zaburzeniach nastroju i snu ma wyraźnie odmienny mechanizm działania niż leki wcześniej stosowane w terapii tych zaburzeń. Lekarze przepisujący te leki powinni rozumieć działanie rytmu okołodobowego i wpływ leków.

Cele szkoleniowe:

- Znajomość organizacji układu regulacji okołodobowej.
- Wyjaśnienie roli melatoniny w regulacji snu.
- Zrozumienie powiązania snu i zaburzeń nastroju
- Wytlumaczenie, czym agomelatyna, lek przeciwdepresyjny o działaniu melatoninergicznym, różni się od leków wcześniej stosowanych w leczeniu depresji.

Streszczenie

Sen jest procesem behawioralnym regulowanym zarówno przez mechanizmy homeostaticzne, jak i okołodobowe. Podczas gdy głębokość i czas trwania snu są kontrolowane głównie przez mechanizm homeostaticzny (dług snu), jego rozkład czasowy jest koordynowany przez jądra nadskrzyżowaniowe (suprachiasmatic nuclei, SCN) leżące w podwzgórzu przednim. W zaburzeniach psychicznych często stwierdza się zakłócenie zarówno cyklu snu i czuwania, jak i rytmu okołodobowego (o około 24-godzinny okresie). Okołodobowy rytm wydzielania melatoniny przez szyszynkę, sterowany przez jądra nadskrzyżowaniowe, jest odzwierciedleniem mechanizmów uczestniczących w regulacji cyklu snu i czuwania. Melatonina wywiera działanie sprzyjające zaśnięciu oraz regulujące cykl snu i czuwania przez swoistą aktywację receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 występujących w dużym zagęszczeniu w tych jądrach. U zdrowych osób, melatonina indukuje sen w procesie zależnym od fazy rytmu okołodobowego. Działania nasenne i regulujące rytm melatoniny i jej agonistów (ramelteon, agomelatyna) czynią je istotnym dodatkiem do arsenału środków stosowanych w leczeniu związanych z zaburzeniami psychicznymi zaburzeń snu i rytmu okołodobowego.

Wprowadzenie

Większość procesów fizjologicznych dużej grupy gatunków wykazuje cykliczną zmienność w ciągu dnia. U ssaków, w tym człowieka, miejscem powstawania i kształtowania się rytmów okołodobowych jest ośrodkowy generator rytmu, czyli zegar biologiczny. Jest on położony w jądrach nadskrzyżowaniowych znajdujących się w przednim podwzgórzu (rycina). Zegar ten odmierza zaprogramowany genetycznie rytm, który różni się nieco od 24-godzinnego, i musi być z nim zestrojony (zsynchronizowany) przez zewnętrzne sygnały czasu (przede wszystkim cykl światła/ciemności, ponadto rozkład posiłków lub kontaktów społecznych). Przy braku tych znaczników czasu (Zeitgebers) wewnętrzny rytm okołodobowy utrzymuje się, narzucając wła-

śny cykl o okresie około, lecz nie dokładnie 24-godzinnym. U ludzi długość endogenego cyklu zegara biologicznego wynosi średnio 24,2 h, czyli codziennie spóźnia się on o około 12 minut względem zewnętrznego rytmu światła/ciemności.

Informacje o oświetleniu docierają do jąder nadskrzyżowaniowych bezpośrednio drogą siatkówkowo-podwzgórzową, która jest drogą wzrokową niezwiązaną z procesami zachowań wzrokowych, oraz pośrednio przez wzgórze, drogą siatkówkowo-kolankowo-podwzgórzową. Synchronizacja świetlna generatora rytmu zachodzi dzięki specjalnej podgrupie komórek zwojowych siatkówki, które są wrażliwe na światło, natomiast są rozproszone po całej jej powierzchni, a nie skupione w dołku środkowym. Te wyspecjalizowane komórki zwojowe zawierające melanopsynę

Seithikurippu R. Pandi-Perumal, research scientist, dr Trakht, assistant professor, Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York City. Dr Brown, professor emeritus, Department of Psychiatry, University of Toronto, Canada. Dr Cardinali, professor, Department of Physiology, director, Institute of Applied Neuroscience, University of Buenos Aires, Argentina.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: S.R. Pandi-Perumal, MSc, Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, 630 W 168th St, Rm #BB813, New York, NY 10032, Stany Zjednoczone; e-mail: sleepresearch@gmail.com.

otrzymują również impulsy z czopków i pręcików, przekazując tym samym dodatkowe dane wejściowe dla synchronizacji cyklu okołodobowego. Mogą one jednak działać nawet przy na tyle poważnym uszkodzeniu fotoreceptorów, że na poziomie behawioralnym oznacza to ślepotę.¹

Ośrodkowy generator rytmu dostają się na podstawie połączonych informacji o różnych parametrach sygnału świetlnego (np. czas wystąpienia i trwania, natężenie, długość fali). Światło odbierane wieczorem i wczesną nocą (przed minimum temperatury ciała) opóźnia fazę generatora rytmu, natomiast bodźce świetlne pojawiające się późną nocą i wczesnie rano (po minimum temperatury ciała) wywołują przyspieszenie tej fazy (tzw. krzywa odpowiedzi fazy).

W ostatnim dziesięcioleciu dokonał się ogromny postęp w rozumieniu działania zegara biologicznego na poziomie molekularnym.² Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za jego funkcjonowanie występują powszechnie we wszystkich komórkach i wykorzystują pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego gen-białko-gen, w których białka mogą regulować w dół własną transkrypcję i pobudzać transkrypcję innych białek zegara. Na początku dnia cyklu okołodobowego, główne geny zegara – PER (period) oraz CRY (cryptochrome) ulegają aktywacji przez heterodimery białka CLOCK/BMAL (circadian locomotor output cycles kaput/brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like) oddziałujące na sekwencje typu E-box [w obszarze promotorowym tych genów – przyp. tłum.]. Pod koniec dnia w jądrze gromadzą się kompleksy białek PER/CRY, zatrzymując własną ekspresję, co ustanawia główną pętlę sprzężenia zwrotnego dla generatora rytmu. Eliminacja kompleksów PER/CRY w ciągu nocy pozwala na jej reaktywację następnego dnia. Ponadto, gromadzące się w ciągu dnia białko REV-ERB α , również wytwarzane pod kontrolą genu CLOCK/BMAL, hamuje ekspresję Bmal. Eliminacja REV-ERB α wczesną nocą pozwala na ponowną ekspresję Bmal, sygnalizując początek kolejnego okołodobowego cyklu ekspresji genów. Produkty genów będących pod kontrolą zegara przekazują oscylacje głównego rytmu do systemów niższego rzędu.² Jądra nadskrzyżowaniowe narzucają swój rytm przez szlaki neuronalne (autonomiczny układ nerwowy) oraz drogą humoralną (melatonina, kortyzol).

Zakłócenia rytmów okołodobowych występują w wielu zaburzeniach afektywnych, takich jak zaburzenie depresyjne nawracające, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, sezonowe zaburzenia afektywne oraz przedmiesiączkowy zespół dysforyczny (premenstrual dysphoric disorder, PMDD). Przedmiotem dyskusji pozostaje kwestia, czy zmiany tych

rytmów są przyczyną, czy skutkiem zmian w sferze afektywnej. Panuje jednak zgodność, że częste występowanie zakłóceń rytmu okołodobowego w stanach afektywnych wskazuje na istotną rolę regulujących go układów w etiologii i terapii zaburzeń afektywnych.

Nieprawidłowości cyklu snu i czuwania jako głównego rytmu okołodobowego stanowią jeden z najbardziej powszechnych objawów zaburzeń psychicznych i wchodzi w skład kryteriów diagnostycznych większości zaburzeń afektywnych oraz kilku zaburzeń lękowych.³ Stwierdzono powiązanie polimorfizmu genu CLOCK ze zwiększoną częstością nawrotów w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym oraz pogorszeń w przebiegu nawracających zaburzeń depresyjnych.^{4,6} Podobne polimorfizmy mogą wpływać na występowanie bezsenności u chorych na depresję oraz na jej reakcję na leczenie przeciwdepresyjne. Stwierdzono również istotny związek między polimorfizmem innych genów związanych z zegarem biologicznym a podatnością na sezonowe zaburzenie afektywne (SAD).^{7,8}

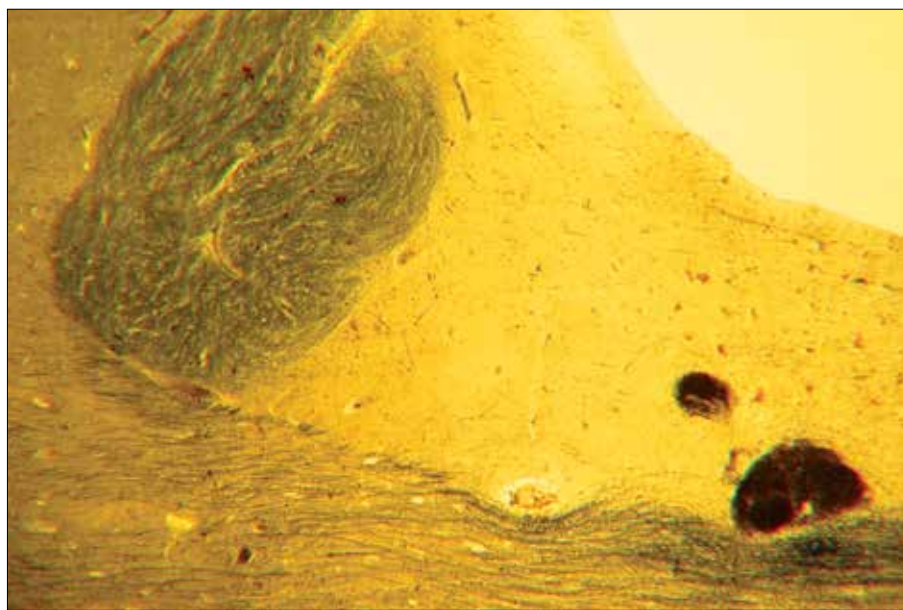
Dwa procesy regulacji snu

W regulacji snu uczestniczą dwa procesy, czyli mechanizm homeostatyczny zależny od czasu trwania snu (oznaczany jako „S” – sleep) i system okołodobowy, który reguluje przejście w sen i stan czuwania (proces „C” – circadian).⁹ Stadia snu NREM, szczególnie

sen wolnofalowy (slow wave sleep, SWS) znajdują się pod kontrolą procesu homeostaticznego. Stadia snu NREM stanowią ponad 80% całkowitego czasu snu, natomiast stadia REM około 20%. Każdej nocy u ludzi występuje około pięciu krótkookresowych cykli (ultradian cycles) snu NREM i REM, z których każdy trwa 70-90 minut. Stadia REM wydłużają się z każdym kolejnym okresem tego cyklu. Proces S kontroluje sen NREM, zaś proces C zarówno sen REM, jak i stosunek faz NREM/REM. Jądro nadskrzyżowaniowe współdziała z obydwoma mechanizmami regulacyjnymi (S i C) i przypuszcza się, że zakłócenia w działaniu głównego zegara odgrywają istotną rolę w zaburzeniach snu i czuwania.¹¹

Udział jądra nadskrzyżowaniowego w regulacji snu badano u wielu gatunków, w tym u naczelnych. U małp z gatunku sajmiri wieńcówczych z uszkodzeniami tej struktury dochodzi do utraty spójnego cyklu snu i czuwania.¹² Sygnał okołodobowy wytwarzany przez jądro nadskrzyżowaniowe sprzyja czuwaniu w ciągu subiektywnego dnia oraz konsolidacji snu w nocy.¹² Do okołodobowego cyklu snu i czuwania niezbędne są także neurony leżące w brzusznej części podokółkomorowym podwzgórza (subparaventricular zone, SPZ), które wysyłają projekcje do podwzgórza grzbietowo-przyśrodkowego (dorsomedial hypothalamus, DMH). Rytm snu i czuwania jest zatem sterowany przez obwód z dwoma przekazywanymi – pierwsza część bie-

RYCINA Mikrofotografia jądra nadskrzyżowaniowego*



* Jądro nadskrzyżowaniowe leży w części bocznej wzdłuż linii i spełnia rolę „głównego zegara” regulującego rytmy okołodobowe. Jądro to cechuje się dużą gęstością receptorów melatoninowych MT₁ i MT₂, i zawiaduje cyklicznością stanów snu i wzbudzenia.

Mikrofotografia aut. Charles I. Ippolito, MD© 2008, HistoPix®

Pandi-Perumal SR, Trakht I, Brown GM, Cardinali DP. *Primary Psychiatry*. Vol 15, No 5. 2008.

gnie od jądra nadskrzyżowaniowego do brzuszno-podkołokomorowego podwzgórza (SPZ), druga zaś łączy je z podwzgórzem grzbietowo-przyśrodkowym.¹⁰ Podczas gdy w odpowiedzialnych za cykl neuronach SCN ekspresja Per-1 i Per-2 zachodzi w ciągu fazy jasnej, niezależnie od skłonności osobnika do aktywności w dzień lub w nocy,¹³ to ich neurony wyjściowe w brzuszno-bocznym polu przedwzrokowym są aktywne w nocy, natomiast zawierające oreksynę neurony podwzgórza grzbietowo-przyśrodkowego są aktywne głównie w dzień.¹⁰

Rola melatoniny w regulacji snu

To, że występujące w nocy zwiększenie wydzielania melatoniny rozpoczyna się około 2 godziny przed zwyczajową u danej osoby porą spoczynku i koreluje dobrze z początkiem wieczornej senności, skłoniło wielu badaczy do postawienia hipotezy, że melatonina uczestniczy w fizjologicznej regulacji snu.¹⁴ Okres czuwania bezpośrednio poprzedzający zwiększenie skłonności do snu („otwarcie ram snu”) znany jest jako „zakazana strefa snu”.¹⁵ W tym okresie skłonność do snu jest najmniejsza, zaś aktywność neuronów SCN – wysoka.^{16,17} Przejście między stanami czuwania/wzbudzenia a dużą skłonnością do snu zbiega się z wieczornym wzrostem endogennego wydzielania melatoniny.¹⁸

Melatonina powoduje fizjologiczne działanie na sen przez białka klasy Gi sprzężone ze swoistymi receptorami dla melatoniny – MT₁ i MT₂, które występują na błonach komórek w jądrze nadskrzyżowaniowym i w innych miejscach.¹⁹ Podczas gdy receptor MT₁ obniża częstość wyładowań neuronów, MT₂ reguluje zmiany fazy. Sprzężony z białkiem G receptor 50 (GPR50), chociaż sam pozbawiony zdolności wiązania melatoniny, może tworzyć dimery z receptorami MT₁, inaktywując je.^{21,22} Thomson i wsp. donoszą²⁵ o swoistym dla płci związku między zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym a polimorfizmem genu *GRP50* u kobiet w południowo-wschodniej Szkocji. Opisano również receptory jądrowe dla melatoniny; ponadto wywiera ona bezpośredni wpływ na białka wewnątrzkomórkowe, takie jak kalmodulina,²⁵ oraz cechuje się dużą zdolnością do usuwania wolnych rodników, co zachodzi niezależnie od receptorów.²⁶ Rozważana jest możliwość, że melatonina, jeden z głównych hormonów związanych z regulacją snu, może być czynnikiem wyzwalającym leżącym u podstawy patogenezy MDD, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, SAD, PMDD.

Pierwsze dowody wpływu melatoniny na sen pochodzą od jej odkrywcy (Lerner i wsp. 1958). Gdy zastosowali ją w leczeniu bielactwa nabytego (choroby objawiającej się

utrata pigmentu skóry), pacjenci zapadali w sen. Po tej początkowej obserwacji w kilku próbach klinicznych badano znaczenie melatoniny dla snu, wskazując na jej wartość jako leku nasennego.²⁹ W badaniach z udziałem ludzi melatonina, zarówno w dawkach fizjologicznych, jak i farmakologicznych, wspomagała zarówno zaśnięcie, jak i utrzymanie ciągłości snu.³⁰⁻³²

Badania obrazowe ujawniły, że u osób w stanie czuwania melatonina moduluje wzorce aktywności mózgu w kierunku przypominających sam sen.³³ Podanie melatoniny osłabiało aktywność w dziobowo-przyśrodkowej części kory wzrokowej w czasie zadania wzrokowego, a także w korze słuchowej w czasie zadania muzycznego.³³ Postulowano przy tym, że zdolność do przesuwania fazy rytmu okołodobowego jest głównym mechanizmem wpływu egzogennej melatoniny na regulację snu.³⁴ Melatonina jest skuteczna w synchronizacji fazy cyklu snu/czuwania u osób niewidomych, a także po szybkiej zmianie stref czasowych (jet-lag) oraz w zespołach opóźnionej i przyspieszonej fazy snu.³⁵

Przesuwające fazę działanie endogenej melatoniny (w przeciwieństwie do podawanej egzogennej) zostało wykazane w badaniach polimorfizmu genu kodującego enzym N-acetylotransferazę aryloalkilaminową (AA-NAT), który jest kluczowym czynnikiem zapoczątkowującym syntezę melatoniny w przysadce mózgowej. Opisano związek polimorfizmu tego genu z zespołem przyspieszonej (Advanced Sleep Phase Syndrome, ASPS) oraz opóźnionej fazy snu (Delayed Sleep Phase Syndrome, DSPS), zaburzeniami, w których chorzy mają niezwykle trudności z zaśnięciem i wstawaniem o oczekiwanych porach. W przypadku DSPS opóźnienie nadejścia snu i przebudzenia współlistnieje z opóźnieniem nocnego początku wydzielania melatoniny.^{36,37} Z zespołem tym powiązано polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie *AA-NAT*. W dziedzicznej postaci ASPS³⁹⁻⁴⁰, u członków rodziny z zaburzeniem, moment zaśnięcia i przebudzenia następuje średnio 3-3,5 godziny wcześniej niż u zdrowych, podobnie jak nocny wzrost wydzielania melatoniny – również przyspieszony o 3,5 godziny. U chorych z ASPS znaleziono związany z nim polimorfizm pojedynczego nukleotydu w regionie promotorowym genu *AA-NAT*.⁴¹

Podanie egzogennej melatoniny może wywołać senność w nocy nawet przy bardzo małych dawkach.²⁹ W przeciwieństwie do pewnych innych leków nasennych, nie powoduje ona senności rezydualnej następnego dnia.²⁹ W metaanalizie 17 badań obejmujących 284 uczestników⁴² stwierdzono, że melatonina skutecznie skracając latencję snu i zwiększa wskaźnik snu. W innym badaniu

przeglądowym,⁴³ które obejmowało wszystkie grupy wiekowe, nie udało się jednak potwierdzić, aby podawana egzogennej melatonina wpływała na sen w stopniu istotnym klinicznie. Warto jednak podkreślić, że w tym badaniu poprawa wskaźnika snu u osób z wtórnymi jego zaburzeniami (około 2%) okazała się w przypadku melatoniny statystycznie istotna, ale autorzy uznali tę zmianę za nieznaczącą klinicznie ze względu na jej niewielkie rozmiary. Mimo to wnioski autorów warto rozpatrzyć ponownie, jako że stwierdzone skrócenie latencji snu było tej samej wielkości co przy niektórych lekach dostępnych w sprzedaży. W każdym razie możliwe jest, że warunkiem skuteczności egzogennej melatoniny jest jej małe wydzielanie endogenne.⁴⁴ Zmienność międzyosobnicza stężenia melatoniny w ciągu nocy jest bardzo duża.⁴⁵⁻⁴⁷ Jest zatem możliwe, że u osób o większym endogennym wydzielaniu melatoniny do skutecznego leczenia potrzebne będą większe dawki egzogenne.

W świetle powyższych faktów zaproponowano stosowanie analogów melatoniny o silniejszym działaniu i dłuższym czasie półtrwania, które mogą wywierać silniejszy wpływ na receptory melatoninergiczne w jądrze nadskrzyżowaniowym i innych obszarach mózgu.⁴⁸ Ramelteon jest nowym agonistą receptorów MT₁ i MT₂, dopuszczonym do użytku klinicznego przez amerykańską FDA; trwają badania kliniczne leczenia zaburzeń snu u osób w podeszłym wieku. Lek ten okazał się skuteczny w wydłużeniu całkowitego czasu snu u tych osób.⁴⁹⁻⁵¹

Związek między snem a zaburzeniami nastroju

Toczy się poważna debata wokół kwestii, czy zaburzenia snu w depresji są własnością typu cechy („trait-like”).⁵² U chorych na depresję nawracającą koszmary senne występują co najmniej 2 razy w tygodniu i w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdza się u nich znacznie wyższe wyniki w skalach samobójstwa.⁵³ Niektóre badania⁵⁴ chorych na depresję wykazały zmiany architektury snu utrzymujące się nawet w czasie remisji. Zaburzenia struktury snu często poprzedzają zmiany bieżącego stanu klinicznego pacjenta lub mogą zapowiadać nawrót.

Chorzy na depresję mają trudności z zasypianiem, utrzymaniem snu i budzą się wcześniej rano.⁵⁵ Analiza części wolnofalowej snu NREM wykazała u chorych na depresję nawracającą zmniejszenie liczby fal delta w porównaniu z grupą kontrolną. W czasie snu u tych chorych odnotowano także fale beta o wysokiej częstotliwości oraz zwiększoną aktywność w paśmie alfa, co wskazuje, że istotnymi cechami snu w depresji jest zbyt duże pobudzenie oraz zwiększona fragmenta-

cja snu.⁵⁶ Zmiany te występują także u osób nieleczonych lub w stanie remisji, co wskazuje że w zaburzeniach depresyjnych stanowi one właściwość typu cechy.⁵⁶

Zaburzenia w organizacji cyklu snu/czuwania u chorych na depresję nawracającą uważa się za wtórne do nieprawidłowości w układzie czasowym faz REM i NREM snu.⁵⁷ U chorych na depresję rozkład faz REM w czasie snu nocnego jest zmieniony. Wykazano, że w depresji ciężkiej bądź endogennej powszechnie jest skrócenie latencji snu REM. Wysłunięto hipotezę, że skrócenie to wynika ze skrócenia snu NREM, szczególnie wolnofalowego.⁵⁸ Pacjenci o najbardziej skróconym śnie wolnofalowym wykazywali także najbardziej nasilone zahamowanie psychoruchowe.⁵⁶ Obserwacje te wskazują, że zaburzenia homeostazy snu stanowią ważny aspekt zaburzeń snu w depresji. Ponadto okazało się, że wzrost gęstości snu REM jest swoisty dla zaburzeń afektywnych⁵⁹ i uważa się go obecnie za wiarygodny wskaźnik depresji.⁶⁰ Zgadza się to z danymi, które wykazują, że wiele leków przeciwdepresyjnych wywołuje stłumienie snu REM, jak również wydłużenie jego latencji.

Leki przeciwdepresyjne a rola melatoniny

Wiele z leków przeciwdepresyjnych podwyższa stężenie melatoniny,⁶¹⁻⁶⁷ a dystrybucja mózgową przekąźnikowego RNA (mRNA) dla jej receptorów ulega zmianie przy dłuższym stosowaniu leków takich jak dezypramina, klomipramina oraz fluoksetyna. Obserwowano zwiększenie przez te leki, z wyjątkiem fluoksetyny, ilości mRNA dla receptora MT₁ i jej zmniejszenie dla receptora MT₂ w obrębie hipokampa.^{68,69} Wysłunięto zatem hipotezę, że stężenie endogennej melatoniny może przyczyniać się do działania przeciwdepresyjnego zależnie od wzorca ekspresji jej receptorów w mózgu.

Pojawiły się przypuszczenia, że zmniejszenie wydzielania melatoniny jest przynajmniej częściowo odpowiedzialne za pogorszenie trwałości snu u osób z bezsennością. W badaniu obejmującym 382 kobiety po menopauzie z wywiadem rodzinnym w kierunku depresji⁷⁰ stwierdzono opóźnienie wydalenia 6-sulfatoksymelatoniny z moczem. Inne badania u starzejących się kobiet potwierdziły, że menopauzie towarzyszy zmniejszenie stężenia krążącej melatoniny, zaproponowano zatem programy substytucji.⁷¹⁻⁷² W badaniu przeprowadzonym u 10 pacjentów z depresją nawracającą podawano melatoninę o dowolnym uwalnianiu w tabletkach – w dawce 5 mg/24 h, którą po 2 tygodniach zwiększono do 10 mg/24 h, w połączeniu z fluoksetyną (20 mg/24 h).⁷³ Melatonina wywołała istotną poprawę jakości snu, wy-

kazaną za pomocą skali Pittsburgh Sleep Quality Index. Jak już stwierdzano wcześniej,⁷⁴ mimo polepszenia jakości snu wywołanego przez melatoninę, u pacjentów nie odnotowano poprawy stanu klinicznego.⁷³ W innym badaniu⁷⁵ leczono osoby z jednoczesnym zespołem opóźnionej fazy snu i depresją, uzyskując po podaniu melatoniny nie tylko istotne wydłużenie całkowitego czasu snu, ale także znaczne obniżenie psychometrycznych wskaźników depresji. W dwóch badaniach^{73,76} oceniających leczenie skojarzone chorych na depresję nawracającą lub lekooporną dołączenie melatoniny (preparat o dowolnym uwalnianiu) do fluoksetyny okazało się poprawiać jakość snu badanych, lecz bez dodatkowego wpływu melatoniny na objawy depresyjne.

Podsumowanie

Dane na temat korzystnego wpływu leków przeciwdepresyjnych na rozkład receptorów melatoninowych naprowadziły na pomysł, że terapia skojarzona tymi lekami w połączeniu z substancją działającą melatoninergicznie może stanowić skuteczną strategię leczenia zaburzeń snu w depresji.⁶⁸⁻⁶⁹ Jednym z leków przeciwdepresyjnych łączących obie własności jest niedawno wynaleziony związek agomelatyna. Jest on agonistą receptorów MT₁ i MT₂, wykazującym też antagonizm wobec receptora serotoninowego typu 2C, który okazał się skuteczny w leczeniu pacjentów z depresją.⁷⁷⁻⁸⁴ Agomelatyna jest związkiem naftalenowym o dużej selektywności (ponad 100-krotnej) dla receptorów MT₁ i MT₂, przy braku znaczącego powinowactwa do innych klas receptorów (muskarynowych, histaminowych, adrenergicznych, czy też dopaminergicznych). Wykazane własności chronobiotyczne agomelatyny wynikają z jej działania agonistycznego na receptory MT₁ i MT₂ w jądrze nadskrzyżowaniowym.^{83,86} Ponieważ zakłócenia rytmów dobowych są powiązane ze stanami depresyjnymi, skuteczność agomelatyny w leczeniu tych objawów potwierdza wniosek, że ma ona szersze spektrum działania niż inne leki przeciwdepresyjne i być może lepiej trafia w złożoność zaburzeń depresyjnych.

Piśmiennictwo

- Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB, Jegla T. Illumination of the melatonin signaling pathway. *Science*. 2005;307(5709):600-604.
- Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int*. 2007;24(2):195-213.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, et al. Association between GSK-3beta -50T/C polymorphism and personality and psychotic symptoms in mood disorders. *Psychiatry Res*. 2008;158(2):132-140.

- Benedetti F, Dall'aspezia S, Fulgosi MC, et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(5):631-635.
- Serretti A, Cusin C, Benedetti F, et al. Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;137(1):36-39.
- Partonen T, Treutlein J, Alpman A, et al. Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med*. 2007;39(3):229-238.
- Paik JW, Lee HJ, Kang SG, Lim SW, Lee MS, Kim L. CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(1):124-126.
- Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195-204.
- Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms*. 2006;21(6):482-493.
- Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2007;11(1):59-70.
- Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci*. 1993;13(3):1065-1079.
- Dardente H, Klosin P, Caldeas I, Pévet P, Masson-Pévet M. Phenotype of Per1- and Per2-expressing neurons in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal rodent (*Arvicanthus ansorgei*): comparison with a nocturnal species, the rat. *Cell Tissue Res*. 2002;310(1):85-92.
- Zhdanova IV, Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(3):225-229.
- Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. "Gates" and "forbidden zones" for sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986;63(5):414-425.
- Buyse DJ, Nofzinger EA, Germain A, et al. Regional brain glucose metabolism during morning and evening wakefulness in humans: preliminary findings. *Sleep*. 2004;27(7):1245-1254.
- Long MA, Jutras MJ, Connors BW, Burwell RD. Electrical synapses coordinate activity in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Neurosci*. 2005;8(1):61-66.
- Dijk DJ, Cajochen C. Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG. *J Biol Rhythms*. 1997;12(6):627-635.
- Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005;27(2):101-110.
- Ayoub MA, Couturier C, Lucas-Meunier E, et al. Monitoring of ligand-independent dimerization and ligand-induced conformational changes of melatonin receptors in living cells by bioluminescence resonance energy transfer. *J Biol Chem*. 2002;277(24):21522-21528.
- Levoe A, Dam J, Ayoub MA, et al. The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J*. 2006;25(13):3012-3023.
- Levoe A, Jockers R, Ayoub MA, Delagrèze P, Savaskan E, Guillaume JL. Arc G protein-coupled receptor heterodimers of physiological relevance?—Focus on melatonin receptors. *Chronobiol Int*. 2006;23(1-2):419-426.
- Thomson PA, Wray NR, Thomson AM, et al. Sex-specific association between bipolar affective disorder in women and GPR50, an X-linked orphan G protein-coupled receptor. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):470-478.
- Carlberg C, Wiesenberg I. The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. *J Pineal Res*. 1995;18(4):171-178.
- Benitez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res*. 2006;40(1):1-9.
- Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*. 2007;42(1):28-42.

27. Srinivasan V, Smits M, Spence W, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138-151.
28. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80:2587.
29. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):51-65.
30. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Morabito C, Piotrowska VR, Lynch HJ. Effects of low oral doses of melatonin, given 2-4 hours before habitual bedtime, on sleep in normal young humans. *Sleep*. 1996;19(5):423-431.
31. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;57(5):552-558.
32. Attenburrow ME, Cowen PJ, Sharpley AL. Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;126(2):179-181.
33. Gorfine T, Assaf Y, Goshen-Gottstein Y, Yeshurun Y, Zisapel N. Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain. *Neuroimage*. 2006;31(1):410-418.
34. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):25-39.
35. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(19):1174-1186.
36. Oren DA, Turner EH, Wehr TA. Abnormal circadian rhythms of plasma melatonin and body temperature in the delayed sleep phase syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):379.
37. Shibui K, Uchiyama M, Okawa M. Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*. 1999;14(1):72-76.
38. Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, Takahashi Y, Honda Y, Tokunaga K. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics*. 2003;4(3):151-153.
39. Reid KJ, Chang AM, Dubocovich ML, Turek FW, Takahashi JS, Zee PC. Familial advanced sleep phase syndrome. *Arch Neurol*. 2001;58(9):1089-1094.
40. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*. 1999;5(9):1062-1065.
41. Wang GY, Lee CG, Lee EJ. Genetic variability of arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT) gene and human sleep/wake pattern. *Chronobiol Int*. 2004;21(3):229-237.
42. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):41-50.
43. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7538):385-393.
44. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004;116(2):91-95.
45. Grof E, Grof P, Brown GM, Arato M, Lane J. Investigations of melatonin secretion in man. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9(5-6):609-612.
46. Bergiannaki JD, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ, Syrengelas M, Stefanis CN. Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res*. 1995;18(3):159-164.
47. Travis RC, Allen NE, Peeters PH, van Noord PA, Key TJ. Reproducibility over 5 years of measurements of 6-sulphatoxymelatonin in urine samples from postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):806-808.
48. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med*. 2004;5(6):523-532.
49. Roth T, Strubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*. 2005;28(3):303-307.
50. Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(4):312-318.
51. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2006;7(1):17-24.
52. Berger M, Riemann D. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in depression overview. *J Sleep Res*. 1993;2(4):211-223.
53. Agargun MY, Cilli AS, Kara H, Tarhan N, Kincir F, Oz H. Repetitive and frightening dreams and suicidal behavior in patients with major depression. *Compr Psychiatry*. 1998;39(4):198-202.
54. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble PA, Neil JF, Ulrich R, Shaw DH. Sleep and treatment prediction in endogenous depression. *Am J Psychiatry*. 1981;138(4):429-434.
55. Cajochen C, Brunner DP, Krauchi K, Graw P, Wirz-Justice A. EEG and subjective sleepiness during extended wakefulness in seasonal affective disorder: circadian and homeostatic influences. *Biol Psychiatry*. 2000;47(7):610-617.
56. Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(433):104-115.
57. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21 Suppl 1:S11-S15.
58. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause and effect. *Sleep Med Rev*. 2000;4(3):253-262.
59. Wichniak A, Riemann D, Kiemen A, Voderholzer U, Jernajczyk W. Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250(1):48-52.
60. Lam RW. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(suppl 1):25-29.
61. Venkoba Rao A, Parvathi Devi S, Srinivasan V. Urinary melatonin in depression. *Indian J Psychiatry*. 1983;25:167-172.
62. Thompson C, Mezey G, Corn T, et al. The effect of desipramine upon melatonin and cortisol secretion in depressed and normal subjects. *Br J Psychiatry*. 1985;147:389-393.
63. Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. *Biol Psychiatry*. 1986;21(4):406-410.
64. Golden RN, Markey SP, Risby ED, Rudorfer MV, Cowdry RW, Potter WZ. Antidepressants reduce wholebody norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):150-154.
65. Srinivasan V. Psychoactive drugs, pineal gland and affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13(5):653-664.
66. Borjigin J, Li X, Snyder SH. The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:53-65.
67. Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett*. 2001;22(3):192-198.
68. Larson J, Jessen RE, Uz T, et al. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett*. 2006;393(1):23-26.
69. Hirsch-Rodriguez E, Imbisi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):120-124.
70. Tuunainen A, Kripke DF, Elliott JA, et al. Depression and endogenous melatonin in postmenopausal women. *J Affect Disord*. 2002;69(1-3):149-158.
71. Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1057:393-402.
72. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol*. 2001;36(2):297-310.
73. Dolberg OT, Hirschmann S, Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155(8):1119-1121.
74. Fainstein I, Bonetto A, Brusco LI, Cardinali DP. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance. A pilot study. *Curr Ther Res*. 1997;58:990-1000.
75. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med*. 2001;63(1):40-48.
76. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25(1):48-52.
77. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT2C antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-247.
78. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):93-100.
79. Montgomery SA. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatoninergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(suppl 5):633-638.
80. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP, Monti JM. Could agomelatine be the ideal antidepressant? *Expert Rev Neurother*. 2006;6(11):1595-1608.
81. Kupfer DJ. Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(suppl 5):639-643.
82. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(suppl 1):31-35.
83. Redman JR, Francis AJ. Entrainment of rat circadian rhythms by the melatonin agonist S-20098 requires intact suprachiasmatic nuclei but not the pineal. *J Biol Rhythms*. 1998;13(1):39-51.
84. Weibel L, Turek FW, Mocaer E, Van Reeth O. A melatonin agonist facilitates circadian resynchronization in old hamsters after abrupt shifts in the light-dark cycle. *Brain Res*. 2000;880(1-2):207-211.
85. Van Reeth O, Weibel L, Olivares E, Maccari S, Mocaer E, Turek FW. Melatonin or a melatonin agonist corrects age-related changes in circadian response to environmental stimulus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;280(5):R1582-R1591.
86. Tuma J, Strubbe JH, Mocaer E, Koolhaas JM. S20098 affects the free-running rhythms of body temperature and activity and decreases light-induced phase delays of circadian rhythms of the rat. *Chronobiol Int*. 2001;18(5):781-799.

Komentarz



Dr n. med.
Adam Wichniak

Artykuł „Melatonina, zaburzenia rytmów dobowych i sen w zaburzeniach psychicznych” bardzo przejrzyste, a zarazem dokładnie przedstawia mechanizmy regulujące rytm okołodobowy człowieka oraz znaczenie tych mechanizmów w patofizjologii zaburzeń psychicznych. Szczególną przyjemność w lekturze tekstu sprawiła mi staranność tłumaczenia i edycji tekstu. Jest to jeden z niewielu artykułów poświęconych tematyce snu w języku polskim, który nie powiela typowego dla polskiego piśmiennictwa błędu polegającego na nazywaniu stadiów snu fazami.

Faza jest określeniem stosowanym w chronobiologii, a więc nauce zajmującej się rytmami biologicznymi. Terminu faza, podobnie jak ma to miejsce w fizyce, używamy, aby opisać stan danego zjawiska okresowego w danej chwili. Jeśli sen występuje zbyt wcześnie, względem rytmu dobowego światła i ciemności, mówimy o zespole przyspieszonej fazy snu. Jeśli sen występuje zbyt późno mówimy o opóźnionej fazie snu. Określenia faza możemy również używać do opisanego okresu występowania zaburzeń snu w czasie nocy. Zaburzenia I fazy snu – to zaburzenia zasypiania, zaburzenia II fazy snu to zaburzenia utrzymania snu, zaburzenia III fazy snu to zbyt wczesne przebudzenie poranne. Chronobiologiczny termin faza należy odróżniać od terminów cykl snu i stadium snu, które są stosowane w opisach badania polisomnograficznego (czyli neurofizjologicznego badania snu) i używane do opisanego architektury snu. Sen fizjologiczny składa się z czterech do sześciu cykli snu. W ramach każdego cyklu snu wyróżniamy dwa rodza-

je snu sen NREM bez szybkich ruchów gałek ocznych i sen REM z szybkimi ruchami gałek ocznych. W ramach snu NREM według zmodyfikowanej w 2007 r. przez Amerykańską Akademię Snu klasyfikacji stadiów snu wyróżniamy stadia snu N1, N2 i N3 odpowiadające odpowiednio stadiom snu oznaczanym poprzednio jako 1, 2 oraz 3+4.¹ W ramach snu REM tak jak poprzednio wyróżniamy tylko jedno stadium snu stadium R. Kolejne użyte w artykule terminy stosowane w opisach badania polisomnograficznego to: latencja snu – okres od rozpoczęcia badania do momentu zaśnięcia, wskaźnik snu określane często jako wydajność snu – opisuje, jaki procent czasu spędzanego w łóżku został wykorzystany na sen. U osoby zdrowej wydajność snu powinna być większa niż 85%. Latencja snu REM to czas od zaśnięcia do pierwszego pojawiania się snu REM. Gęstość snu REM to parametr oddający stosunek liczby szybkich ruchów gałek ocznych podczas snu REM do czasu trwania snu REM. Sen wolnofalowy oznacza sen głęboki, czyli stadium N3. Nazwa wolnofalowy pochodzi od tego, że jest to jedyny stan świadomości, podczas którego u człowieka fizjologicznie występują wysokonapięciowe synchroniczne fale wolne delta. Pytanie o to, czy fale delta mogą fizjologicznie występować w EEG człowieka, jest jednym z częstszych pytań na testowych egzaminach specjalizacyjnych z neurologii i psychiatrii.

Pespektywa, że już wkrótce będziemy mogli w Polsce stosować leki o działaniu melatoninergicznym w leczeniu zaburzeń psychicznych i zaburzeń snu, budzi ogromne nadzieje. Po raz pierwszy otrzymamy substancje lecznicze o udowodnionym w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo bezpośrednim wpływie na mechanizmy chronobiologiczne regulujące rytm okołodobowy. Leki działające na receptory melatoninowe oraz dostępne na receptę melatonina o przedłużonym uwalnianiu wydają się mieć szereg cech, które powinny warunkować znacznie korzystniejsze działanie tych leków na rytm okołodobowy niż melatoniny egzogennej. Po pierwsze, stosując te leki mamy gwaran-

cję, że cechuje je dobra biodostępność i trafiają one tam, gdzie powinny wywierać działanie biologiczne. Po drugie, w odróżnieniu od melatoniny podawanej egzogennej, leki te cechują się czasem półtrwania i czasem maksymalnego działania zbliżonymi do naturalnego rytmu wydzielania melatoniny endogennej przez człowieka. Jest to ważne, ponieważ coraz powszechniejszy staje się pogląd, że niepowodzenia badań nad nasennym działaniem melatoniny egzogennej mogą wynikać z uzależnienia tego działania od momentu cyklu czuwania-sen, w którym środek ten został podany.² Biorąc pod uwagę bardzo krótki okres półtrwania melatoniny egzogennej, wynoszący około 40 minut, można przyjąć, że u wielu pacjentów z zaburzeniami snu lekarzowi niedysponującemu oznaczeniami profilu wydzielania endogennej melatoniny, np. w ślinie pacjenta, w taki moment trudno trafić. Rozważając działanie substancji melatoninergicznych na sen i nastrój, nie należy zapominać o innej skutecznej niefarmakologicznej metodzie leczenia zaburzeń rytmu okołodobowego – fototerapii. Uczciwie trzeba jednak przyznać, że większość pacjentów, mając możliwość przyjmowania tabletki wieczorem albo spędzania co rano 2 godzin przy lampie o mocy 25 000 luksów, godziny przy lampie o mocy 50 000 luksów lub 30 minut przy lampie o mocy 10 000 luksów, prawdopodobnie wybierze farmakoterapię. Należy jednak zwrócić im uwagę, że oprócz przyjmowania leku muszą stosować się oni do zasad wzmacniających rytm okołodobowy. Należą do nich: wstawanie rano zawsze o tej samej porze, przebywanie w jasno oświetlonych pomieszczeniach lub na zewnątrz w dzień oraz unikanie światła, szczególnie komputera i telewizora, wieczorem, stały rytm kontaktów społecznych i posiłków, popołudniowy wysiłek lub ćwiczenia fizyczne.

Zalecane piśmiennictwo

1. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois 2007.
2. Szelenberger W. *Bezsennosc*. Wydanie II. Via Medica, Gdańsk 2007, s. 74.

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie