

Dr. Sándor Edit

A melatonin szerepe az alvászavarok kezelésében és a cirkadián ritmus befolyásolásában

Cirkadián ritmus befolyása az alvás mennyiségi és minőségi jellemzőire

Az élővilágban megfigyelhető a ritmikusan bekövetkező környezeti változásokhoz való előrelátó adaptáció. Ennek talán legjellemzőbb példája a cirkadián ritmus, amely a nappal és az éjszaka váltakozására készíti föl a szervezetet. Ma az alvást és ébrenlétet egységesen helyezzük a cirkadián ritmus fogalomkörébe.¹ Az emberben a melatonin termelődés anticipálja az alvásperiódus várható időzítését és tartamát, az agyi ingerfeldolgozás alváásra jellemző üzemmódját, megfelelő környezeti feltételek mellett az álmoság és részben az alvás kiváltását is elősegíti.²

A melatonin szerepe a cirkadián ritmusban és az alvás-ébrenlét szabályozásban

A melatonin alváásra gyakorolt hatásainak sajátosságai a lassú hullámú EEG tevékenység csökkenése, illetve az alvási orsózásnak megfelelő EEG tevékenység és a REM alvás idejének fokozódása. A melatonin csökkenti a magtemperaturát is, de emellett számottevő kronobiotikus hatással is rendelkezik, amennyiben napszaktól függően gyors és erélyes cirkadián fázisváltásokat képes előidézni. A fény akutan gátolja a melatonin termelődését, az exogén melatonin fényterápiával kombinálva felhasználható a jet-lag szindróma és más cirkadián ritmuszavarok, főként alvászavarok kezelésében.³

Alvászavarok új szemléletű megközelítése

Alvászavarok, az insomnia tünetcsoportot meglehetősen gyakori a magyar lakosság körében, nem csupán az idős korosztályt érinti. 2002-es felmérés szerint a gyakoriságot 9,2%-nak találták. A krónikus inszomnia

nemcsak az életminőséget, munkavégzést, teljesítőképességet befolyásolja, hanem növeli a pszichés zavarok kockázatát, fokozhatja olyan krónikus betegségek megjelenését, mint pl. 2-es típusú diabetes, magas vérnyomás, emésztőszervi kórkepek, melyek az élettartamot is képesek lerövidíteni. Ebből adódóan az alvászavarok kezelésének lehetősége jelentősen megváltozott az utóbbi években és új lehetőségek nyíltak meg a terápiában. Mai szemlélettel az alvászavarok kezelésében az alvás-ébrenlét egységes befolyásolására törekszünk, és a cirkadián ritmus fogalomkörében kezeljük. Előtérbe kerültek az insomniával összefüggő nappali tünetek kezelési lehetőségei (kognitív viselkedésterápia). Ennél is fontosabb, hogy az alvásminőség vált fontosabbá az alvás mennyiségének befolyásolásával szemben, mivel kiderült, hogy a pszichobiológiai funkciók nem annyira az alvás mennyiségével, hanem sokkal inkább egyes alvási paraméterek (delta lassú hullámú és REM fázis) minőségével vannak összefüggésben.⁴

A kevesebb, de minőségben jobb alvás pihentetőbb a teljes időtartamában hosszabb, de gyengébb minőségű alvásnál.

Mit anticipál a melatonin?

Régről ismert megfigyelés, hogy a fény gátolja a tobozmirigy melatonin termelődését, emellett cirkadián szabályozó effektussal is rendelkezik, azaz állandó gyenge fényben követi a habituális napszakos aktivitás-nyugalom mintázatot: nappal nem termelődik, éjszaka viszont folyamatos ébrenlét közben is intenzív felszabadulás veszi kezdetét, ami reggel, fény hiányában is alábbhagy, majd gyakorlatilag megszűnik.⁵ A melatoninintermelés ideje azonban még ennél is pontosabb prediktív értékkel bír: a rövid és a hosszú alváshoz szoktatott kísérleti személyek melatoninprofilja „emlékszik” a habituális alvásidőre, és konstans alacsony intenzitású fény mellett a termelődés időtartamának formájában reprodukálja azt. Elég nagy bizonyossággal elmondható tehát, hogy a melatonin

anticipálja a várható alvásperiódust, annak napszakos időzítése és időtartama tekintetében is, és mint ilyen, a cirkadián ritmus és a szervezetet ért fény egyfajta integrált indikátora.⁶

A melatonin központi idegrendszeri és alváásra gyakorolt hatásai ugyanakkor szintén a prediktív homeosztázis koncepciójába illeszkedő folyamatok, amennyiben alvásszerű munkamód irányába tolják el az ingerekre adott agyi válaszreakciókat.

A melatonin álmosító, illetve hipnotikus hatásai tekintetében az eredmények összetettek mondhatóak. Az exogén melatonin-adagolás hatására a szubjektív és EEG-vel (5,25-9 Hz-es teljesítmény) becsült, álmoságban bekövetkező változások függenek például a vizsgálati alanyok testhelyzetétől. Szignifikáns álmoság-fokozódást mindkét mutató tekintetében csak fekvő testhelyzetben találtak, állóban nem. Másfelől az exogén melatonin álmosító hatása elsősorban az alacsony endogén melatoninprodukciónal jellemezhető periódusokban érvényesül, vagyis akkor, amikor a tobozmirigy nem termel melatonin.⁷

Összegezve a fentieket, elmondható, hogy a melatonin anticipálja a napszak és a szervezetet korábban ért fény alapján várható alvásperiódust, e periódusban termelődve pedig alvásszerű hatásokat, megfelelő körülmények között pedig fokozott álmoságot és alvást idéz elő.

A cirkadián ritmusok és a melatonin

Az endokrin mutatókban és a testhőmérsékletben a napszakos ritmusok szintén egységes cirkadián ritmust képeznek. A melatonin-felszabadulás profilja egyrészt jellegzetesen éjszakai csúccsal és nappali minimummal jellemezhető, ugyanakkor negatív összefüggésben áll az alvásperióduson belüli ébrenléttel és a magtemperaturával: a magas melatonin-termeléssel jellemezhető időszakok alacsony alvásperióduson belüli ébrenléttel és alacsony magtemperaturával jellemezhetőek és viszont.⁸ A fenti összefüggések klinikai jelentőségét az adja, hogy

Dr. Sándor Edit
orvosigazgató
Pharma Nord képviselet
1139 Budapest, Váci út 95.

a melatonin erőteljes hypothermiás hatásokkal jellemezhető, ugyanakkor minden hipnogén hatású hatóanyag (beleértve a benzodiazepineket, az etilalkoholt, az általános anesztetikumokat és természetesen a melatonint is) egyben hypothermiás hatással is bír.⁹ A melatonin kronobiotikus hatásai erőteljesebbek a hagyományos hipnotikumok eddig feltárt kronobiotikus hatásainál.

A fény és a melatonin

A melatonin cirkadián ritmusának fázisát a fény igen erőlyesen és rövid idő alatt képes befolyásolni. A fény nemcsak gátolja a melatonin-termelést, de a cirkadián pacemakeren található melatonin-receptorokon keresztül a teljes cirkadián rendszer gyors fázisváltását is előidézhetheti.

A fény cirkadián ritmicitásra és melatoninprodukciónak gyakorolt hatása napszakfüggő. A nap közepén, a habituális ébrenlét periódusában, amikor a melatoninprodukciónak természetes módon is rendkívül alacsony, a fény nem befolyásolja a cirkadián ritmusokat. Esti órákban, a habituális alvásperiódus közeledtével a fény gátolja a melatonin termelődését, ezáltal későbbre tolva a melatoninprodukciónal jellemezhető napszakot. Ez a cirkadián ritmus késleltetésének irányában történő fázisváltást jelent, ami annál nagyobb, minél később éri fény a szervezetet és minél intenzívebb ez a fény. A fény alváskésleltetési hatása a szubjektív éjszaka közepéig érvényesül, ezen a ponton túl a szervezetet ért fény, bár szintén gátolja a melatonin-termelődést, de immár a siettetés irányába tolja a cirkadián ritmust, ami a következő estén tapasztalható, korábbi melatonin termelődés formájában jut kifejezésre.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy egy 500-1000 lux tartományba eső fényinger hatására közvetlenül 50%-os melatonin-szupresszió, míg egy 1000-3000 lux intenzitású fény hatására kb. 70%-os szupresszió figyelhető meg. Ugyanakkor a fény hullámhossza is befolyásolja a hatást. Az alacsony hullámhosszú (~450 nm), kék fény erőlyesebben befolyásolja a cirkadián rendszert, mint a magasabb hullámhosszú. A beltéri világításban alkalmazott fénycsövek fényének fizikai paraméterei ezektől jelentősen eltérnek, hiszen aránytalanul nagy mennyiségben tartalmaznak igen magas hullámhosszú,

650 nm fölötti komponenseket, míg a természetes kültéri fény spektruma 450 nm és 550 nm körül is kicsúcsosodik, ezáltal biztosítva mind a látáshoz, mind pedig a cirkadián szabályozáshoz szükséges optimumot.¹⁰

A sötétség és a melatonin kronobiotikus hatásai

Tekintve, hogy a szubjektív éjszakának megfelelő periódusban melatonin termelődik, és a melatonin erőlyesen befolyásolja a cirkadián fázisviszonyokat, a sötétség és a melatonin szintén rendelkeznek kronobiotikus hatásokkal. A délutáni sötétség képes fázis előretolást előidézni, ami az esti fény kronobiotikus hatásának a tükörképe.¹¹ Mindez azonban feltételezi, hogy a cirkadián rendszer beindítsa a melatoninprodukciónat, ami többnyire csak a szubjektív éjszaka közeledtével válik lehetségessé. A direkt melatonin-adagolás kronobiotikus hatásai ennél gyorsabb és erőlyesebb fázis-módosításokat is lehetővé tesznek. A melatonin cirkadián rendszerre gyakorolt hatásának fázis-válasz görbéje a fény fázis-válasz görbéjének tükörképe: a délutáni-esti adagolás fázis előretolást (siettetést), a reggeli adagolás fázis késleltetést idéz elő. Előző esetben biológiailag előrehozzuk az éjszakát, utóbbiban pedig időben kitoljuk. Ennek értelmében a melatonin kronobiotikumként való alkalmazásakor a fényterápiával ellentétes időzítés javasolt.¹²

Jet-lag szindróma

Az időzónák gyors átlépésével kapcsolatban fellépő „Jet-lag” szindróma gyorsabb és hatékonyabb leküzdése válik lehetségessé, amennyiben az új időzónába való megérkezéskor az utazó maga választhatja meg a természetes fényben való tartózkodásának időszakát és ezt kiegészíti az ajánlások alapján megfogalmazott exogén melatonin bevitellel.

Egy átlagos felnőtt ember cirkadián ritmusát és fázis válasz görbéjét figyelembe véve megfogalmazódott egy ajánlás, ami az átlépett időzónák számának és az utazás irányának függvényében tartalmazza a melatoninbevitel javasolt időpontjait és mennyiségét. Egy másik, általánosabban elterjedt gyakorlat ezzel szemben nagyobb dózisú melatonin (3–5 mg) az új időzóna szerinti esti órákban, 1 órával a lefekvés előtt való alkalmazását látja

célszerűnek az új éjszakai periódus konszolidációja céljából és a nagyobb dózisú melatonin álmosító hatásainak kihasználása révén.¹³

A melatonin származékok és melatonin agonisták alvási elégtelenségben való alkalmazásával kapcsolatban az eddigi vizsgálatok igen kedvező tapasztalatokról számoltak be.

Tudni kell azonban, hogy a melatonin elsősorban az alvási fázis időzítésére és a cirkadián ritmuszavarok (eltolódott alvásfázis, váltott műszak vagy időzónaváltás miatti alvászavarok) kezelésére tűnik a legalkalmasabbnak.

Irodalomjegyzék:

1. Dr Bódizs Róbert *A melatonin, az alvás és a cirkadián ritmusok elméleti megfontolások és kronofarmakológiai alkalmazásai*. LAM Orvostudományi Továbbképző folyóirat 2009. 19 évf. 6-7 szám:369-374.
2. Cannon WB. *The wisdom of the body*. New York: WW Norton; 1932.
3. Moore-Ede MC. *Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1986;250: R737-52.
4. Dr Purebl György és Dr Bódizs Róbert *Az inszomnia komorbiditása egyéb betegségekkel*. Gyógyszerészet 2008/6.323-328.
5. Macchi MM, Bruce JN. *Human pineal physiology and functional significance of melatonin*. Front Neuroendocrinol, 2004;25:177-95.
6. Born AP, Law I, Lund TE, et al. *Cortical deactivation induced by visual stimulation in human slow-wave sleep*. Neuroimage, 2002;17:1325-35.
7. Gorfine T, Assaf Y, Goshen-Gottstein Y. et al. *Sleep-anticipating effects of melatonin in the human brain*. Neuroimage, 2006;31:410-8.
8. Dijk DJ, Cajochen C. *Melatonin and the circadian regulation of sleep initiation, consolidation, structure, and the sleep EEG*. J Biol Rhythms, 1997;12:627-35.
9. Tan X, Uchida S, Matsuura M, et al. *Long-, intermediate- and short-acting benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra*. Psychiatry Clin Neurosci, 2003;57:97-104.
10. Hanifin JP, Brainard GC. *Photoreception for circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral regulation*. J Physiol Anthropol, 2007;26:87-94.
11. Van Cauter E, Moreno-Reyes R, Akseki E, et al. *Rapid phase advance of the 24-h melatonin profile in response to afternoon dark exposure*. Am J Physiol, 1998;275:E48-54.
12. Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ, et al. *Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light*. J Clin Endocrinol Metab, 2006;91:54-9.
13. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, et al. *Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs*. Travel Med Infect Dis, 2008;6:17-28.