

Cirkadinio ritmo ypatumų ir chronotipų ryšys su išsėtine skleroze: literatūros apžvalga

I. Jonušaitė*

E. Sakalauskaitė-Juodeikienė**

R. Mameniškienė**

R. Kizlaitienė**

*Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas

**Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras

Santrauka. Cirkadinio ritmo sutrikimai – tai neatitiktis tarp paciento miego įpročių ir normalaus, įprastinio miego modelio, atsižvelgiant į paros laiką. Cirkadinio ritmo sutrikimai paveikia darbingumo lygį dieną, blogina gyvenimo kokybę. Chronotipas – tai cirkadinio ritmo elgesio pasireiškimas, asmens polinkis miegoti tam tikru metu per 24 valandas. Cirkadinio ritmo sutrikimai ir padidėjusios prouždegiminių citokinų koncentracijos literatūroje yra įvardijami kaip svarbiausi sergančiųjų išsėtine skleroze miego homeostazę veikiantys faktoriai. Cirkadinio ritmo variacijų atpažinimas ir gydymas tikslinėje išsėtinės sklerozės pacientų populiacijoje gali būti reikšmingas, valdant ligonio nuovargį, išsaugant kognityvines funkcijas ir gerinant bendrą gyvenimo kokybę. Šiame straipsnyje apžvelgiami literatūros duomenys apie cirkadinio ritmo veikimo principus, jo pusiausvyros sutrikimus, cirkadinio ritmo ir chronotipų vertinimo metodus, cirkadinio ritmo, melatonino koncentracijos ir oksidacinio streso ryšį su išsėtine skleroze.

Raktažodžiai: cirkadinis ritmas, chronotipas, išsėtinė sklerozė, melatoninas, oksidacinis stresas.

ĮVADAS

Išsėtine skleroze (IS) sergantys ligoniai dažnai skundžiasi miego sutrikimais. Dar XX a. pirmoje pusėje nustatytas ryšys tarp IS ir narkolepsijos su katapleksija. Kai kuriems pacientams, besiskundžiantiems pataloginiu mieguistumu dieną ir ilgesne, nei įprasta, miego trukme naktį, atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), buvo galima pamatyti IS būdingas plokštes pagumburio srityje, kuri yra svarbi miego procesų reguliavimui. Kita vertus, miego homeostazę gali trikdyti ne tik specifinės galvos smegenų pažaidos, bet ir komorbidiniai sutrikimai, tokie kaip depresija, neramių kojų sindromas [1] bei kiti veiksniai: nuovargis, vartojami vaistai, nikturija, galūnių spastiškumas ir pan.

Viena iš miego sutrikimo formų – cirkadinio ritmo sutrikimai [2]. Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad cirka-

dinio ritmo variacijos, išreikštos ekstremaliaisiais rytiniais chronotipais, yra dažnesnės sergantiesiems IS, ypač patiriantiems lėtinį nuovargį [3]. Tokiems ligoniams sunkiau užmigti, miegas nesuteikia pailsėjimo jausmo, dažniau pabundama labai anksti ryte, lyginant su kontrolinės grupės asmenimis [1]. Cirkadinio ritmo variacijų atpažinimas ir gydymas tikslinėje IS populiacijoje gali būti reikšmingas, valdant ligonio nuovargį, gerinant kognityvines funkcijas, bendrą gyvenimo kokybę ir siekiant išvengti gretutinių ligų [3].

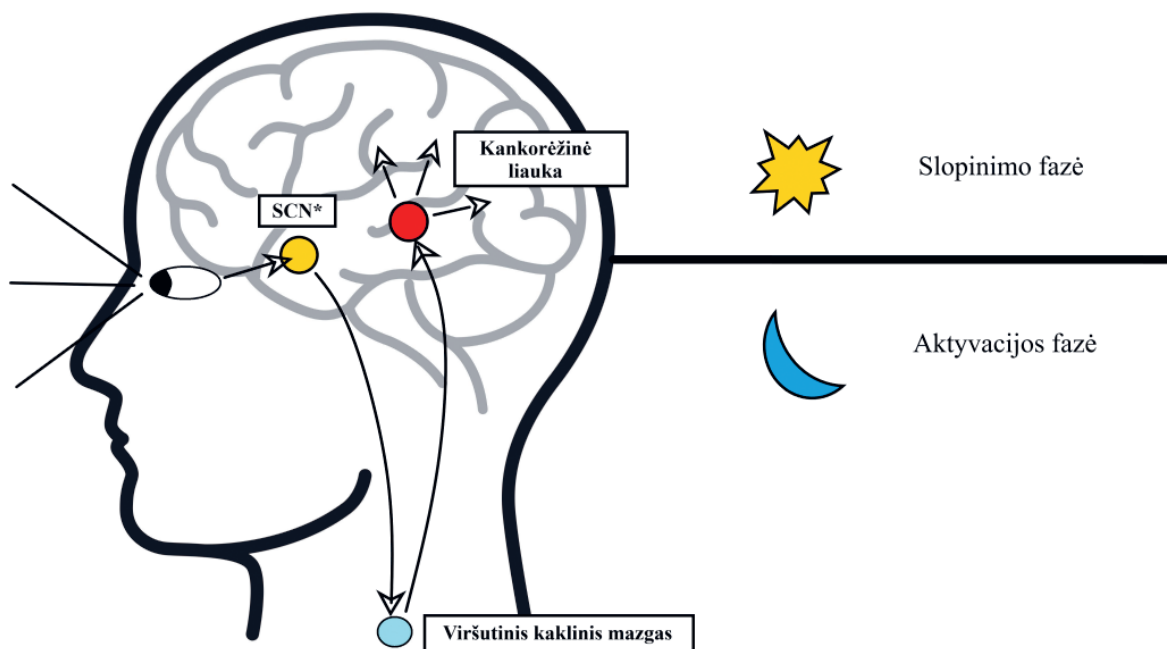
CIRKADINIS RITMAS

Chronobiologija – mokslo sritis, tyrinėjanti pasikartojančius, gyvybinių procesų trukmę lemiančius biologinius ritmus (pvz., valandos, dienos, savaitės, potvnyio ir atoslūgio, metinius ciklus), siejamus su Mėnulio judėjimu orbita aplink Žemę ir Žemės skriejimu aplink Saulę [4]. Svarbiausias iš šių biologinių ritmų yra cirkadinis ritmas (lot. *circa* – apie, *dies* – diena) [5].

Nucleus suprachiasmaticus (SCN, dar vadinamas virškryžminiu branduoliu) yra atsakingas už normalių cirkadinių ritmų pusiausvyrą. Šis virš regos kryžmės esantis bran-

Adresas:

Ieva Jonušaitė
Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21/27, LT-0310 Vilnius
El. paštas ieva.jonusaite@mf.stud.vu.lt



1 pav. Supaprastintas cirkadinio ritmo veikimo mechanizmas (I. Jonušaitės schema, remiantis [6]).

*SCN – *nucleus suprachiasmaticus*, s. virškryžminis branduolys

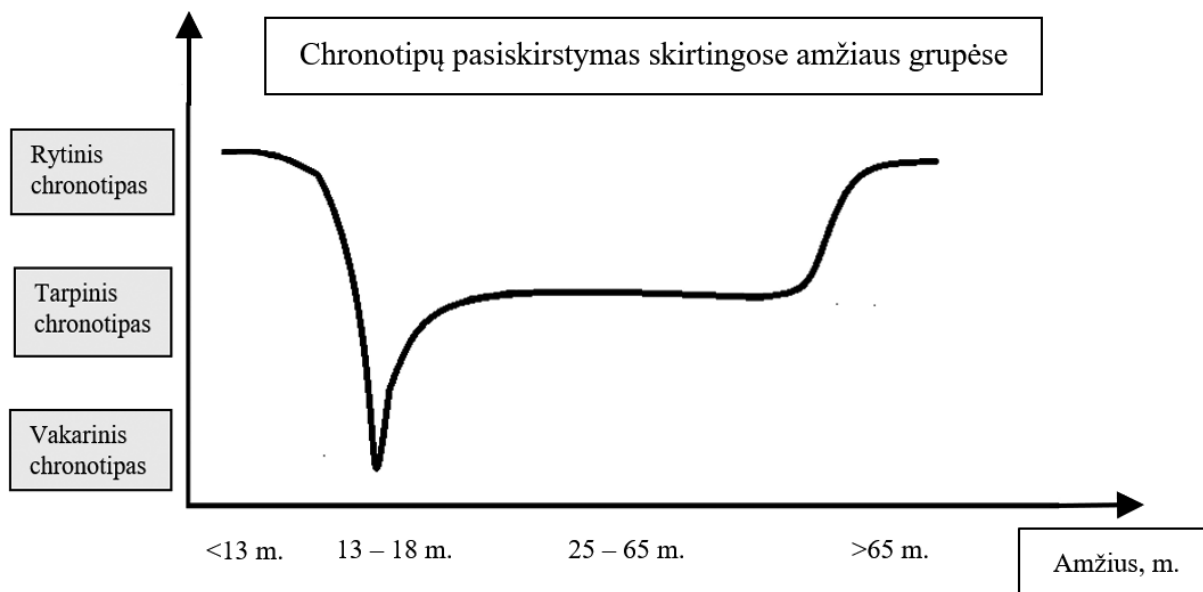
duolys randamas abipus trečiojo skilvelio, priekinėje pagumburio dalyje. SCN yra skirstomas į akies tinklainės ląstelėms jautrią šerdinę dalį, išskiriančią vasoaktyvųjų žarnų peptidą (angl. *vasoactive intestinal peptide*, VIP) bei gastriną sekretuojantį peptidą (angl. *gastrin-releasing peptide*, GRP), ir kiautinę dalį, kuri išskiria arginino vazopresino peptidą (angl. *arginin vasopressin peptide*, AVP). SCN atlieka mūsų organizmo vidinio biologinio laikrodžio centro vedlio vaidmenį [6].

SCN šerdies VIP savo koncentracijos piką pasiekia tamsiuoju paros metu, tuo tarpu GRP – šviesiuoju, t. y. vidurdienį. GRP sekrecija specifiskai stimuliuojama į branduolį ateinančių daugybės aferentinių nervinių skaidulų, iš kurių pagrindinė yra retinohipotalaminis laidas, prasidedantis akies tinklainės fotosensityviose ganglinėse ląstelėse ir nešantis informaciją apie išorinės šviesos ekspoziciją. VIP per savo receptorių VPAC2 veikia SCN ir palaiko branduolio sinchroniškumą. Kiautinės dalies AVP sekretuojantys neuronai formuoja projekcijas į paraventrikulinį branduolį (angl. *paraventricular nucleus*, PVN) ir taip reguliuoja maitinimosi laiką, atsižvelgiant į cirkadinę fazę. Taip pat žinomas ir cirkadinio laikrodžio bei troškulio reguliacijos ryšys [6].

Iš SCN branduolio išeinančios eferentinės nervinės skaidulos inervuoja kankorėžinę liauką, sintetinančią melatoniną – hormoną, svarbų miego indukcijai ir palaikymui (1 pav.) [6]. Šiuo principu grindžiamas ir chronoterapijos veikimo mechanizmas: tinkamai parinktu laiku naudojant ryškios šviesos šaltinį ir skiriant kankorėžinės liaukos sekretuojamą hormoną melatoniną, galima atstatyti normalaus cirkadinio ritmo pusiausvyrą ir gydyti vidinio biologinio laikrodžio disbalanso sukeltus miego sutrikimus, nepriklausomai nuo juos sukėlusio etiologinio veiksnio [5].

Normaliomis sąlygomis, keičiantis šviesos ir tamsos fazėms, fiziologiniams veiksniams (pvz., maitinimuisi), fiziniam aktyvumui ir veikiant socialinio gyvenimo įpročiams, cirkadiniai ritmai suformuoja maždaug 24 valandų trukmės laikotarpį – parą. Nesant laiko nuorodų išorinėje aplinkoje (pvz., saulės šviesos), galimi nedideli nukrypimai nuo apibrėžtos 24 valandų trukmės iki vidutiniškai 24,3 valandos, tačiau stabilus šių ritmų periodiškumas užtikrinamas *CLOCK*, *period* (*PER1*, *PER2*, *PER3*), *timeless*, *doubletime* ir kitais genais. Kiekviena organizmo ląstelė palaiko savą cirkadinį ritmą, kurio informacija yra užkoduota jos branduolio genetinėje medžiagoje, tuo tarpu SCN atlieka centrinio vedlio funkciją, sinchronizuodamas visų organizmo ląstelių vidinius biologinius laikrodžius [7, 8].

Kiekvienos ląstelės svarbą cirkadinio ritmo palaikyme įrodė 2017 m. už pasiekimus medicinos srityje Nobelio premiją gavę Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash ir Michael W. Young. Mokslininkai sukūrė vaisinės musytės modelį vidinio organizmo laikrodžio molekuliniam genetiniam mechanizmui išaiškinti. Pasak darbo autorių, citoplazmos PER baltymas, koduojamas *period* geno, kaupiasi kiekvienoje organizmo ląstelėje naktį ir sunyksta dieną. PER koncentracija svyruoja 24 valandų ciklu analogiškai su cirkadinėmis fazėmis. Šio baltymo koncentracijos ciklas paremtas neigiamu grįžtamoju ryšiu: TIM baltymas, koduojamas *timeless* geno, jungiasi prie citoplazmoje naktį gausiai sintetuojamo PER ir susidaręs baltymų kompleksas patenka į ląstelės branduolį, kuriame slopina *period* geno aktyvumą, taip stabdydamas tolesnę PER sintezę ir sukeldamas jo sunykimą dieną. Trečiasis, ne mažiau svarbus, DBT baltymas, koduojamas *doubletime* geno, kontroliuoja PER kaupimąsi citoplazmoje ir užtikrina PER koncentracijos svyravimų ir cirkadinio ritmo sinchroniškumą [9].



2 pav. Fiziologinis chronotipų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes (I. Jonušaitės schema, remiantis [14])

CHRONOTIPAI

Chronotipas apibūdina individualų asmens dieninio aktyvumo ir miego laiko pasirinkimą [10]. Tam įtaką daro cirkadinis polimorfizmas *PER3*, *CLOCK* bei *BMAL1* genų lokusuose ir tokie plačiai žinomi aplinkos veiksniai, kaip ryški šviesa, fizinis aktyvumas, socializacija, maitinimosi laikas ir kiti. Pagrindinis cirkadinio ritmo vedlio vaidmuo tenka virš regos kryžmės esančiam branduoliui [11].

Chronotipai skirstomi į tris pagrindines grupes, išskiriant **rytinį** tipą (būdingas išreikštas noras eiti miegoti ir keltis anksti ryte; didžiausiu produktyvumo laikotarpiu įvardijant rytą), **vakarinį** tipą (einama miegoti labai vėlai vakare arba net po vidurnakčio ir keliamasi atitinkamai vėliau – vėlai ryte arba dieną; produktyviausias dienos laikotarpis dažniausiai būna popietė) ir **tarpinį**, patį dažniausią tipą (šį chronotipą turi apie 60 % populiacijos), kuriam būdinga rytinių ir vakarinių tipų samplaika [12, 13].

Chronotipas, nors ir nulemtas genetiškai, nėra itin stabilus, jis gali keistis, priklausomai nuo žmogaus amžiaus. Kūdikiai ir ikimokyklinukai natūraliai labiausiai aktyvūs būna rytais, tačiau greičiau pavargsta ir užmiega ankstyvą vakarą, tad jiems būdingas rytinis chronotipas. Tuo tarpu tarp paauglių ir jaunų suaugusiųjų labai išreikštas vakarinis chronotipas, kurio paplitimas siekia iki 40 % [11]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad vakarinis chronotipas siejamas su neigiama įtaka sveikatai ir socialiniam gyvenimui (tyrimų duomenimis, apie 25 % nemigos kamuojamų pacientų priskiriami vakariniam chronotipui) [12, 14]. Tikėtina, kad svarbų vaidmenį atlieka ir visuomenės primesta (t. y. pritaikyta prie didžiajai populiacijos daliai būdingo tarpinio chronotipo poreikių) socialinio gyvenimo (pvz., darbo valandų, studijų, pamokų pradžia dažniausiai būna anksti ryte) ir konkretaus asmens vakarinio chronotipo neatitiktis. Bendroje populiacijoje, suaugusiųjų amžių grupėje, stebimas fiziologinis chronotipų kreivės pasiskirstymas

pagal amžių (2 pav.), labiausiai paplitus tarpiniam chronotipui. Tačiau senyvo amžiaus asmenims, kaip ir mažiems vaikams, būdingas rytinis chronotipas: vyresni asmenys pabunda ir tampa aktyvūs anksti ryte, be to, stebimas sumažėjęs bendro miego poreikis, didėja sergamumas įvairiais miego sutrikimais. Vyresniems asmenims dėl numigimų dieną arba pavakariais būna sunkiau užmigti naktį [12, 15].

Tiesa, nemigos naktimis ir didesnio mieguistumo dieną kombinacija kliniškai būdinga ne 24 valandų miego ir budrumo ciklo sutrikimui. Tai cirkadinio ritmo sutrikimas, pasireiškiantis akliesiems, tačiau pasitaikantis ir regintiems, turintiems ilgesnį nei 24 valandų trukmės cirkadinį periodą. Sergant ne 24 valandų miego ir budrumo ciklo sutrikimu, kasdien einama miegoti ir keliamasi vis vėlesniu laiku, ilgainiui visiškai nukrypstant nuo įprasto dienos ir nakties režimo. Vyresnio amžiaus žmonėms, ypač sergantiems neurodegeneracinėmis ligomis bei gyvenantiems ir gydomiems slaugos ir palaikomojo gydymo įstaigose, taip pat būdingas nereguliarus miego ir budrumo ciklo sutrikimas. Per parą miego ir budrumo epizodai tampa fragmentuoti, pertraukiantys vienas kitą ir dažniausiai trunkantys ne ilgiau nei 4 valandas. Kliniškai šis sutrikimas pasireiškia nemiga naktį ir mieguistumu bei dažnesniais poguliais dieną [16].

Klinikiniuose tyrimuose pastebėta, kad cirkadinio ritmo variacijos, išreikštos ekstremaliaisiais rytiniais chronotipais, yra dažnesnės sergantiems IS, ypač patiriantiems išreikštą lėtinį nuovargį [3]. Tokiems pacientams yra sunkiau užmigti, miegas nesuteikia pailsėjimo jausmo, dažniau pabundama labai anksti ryte, lyginant su kontroline, sveikų asmenų grupe [1]. Taigi cirkadinio ritmo variacijų atpažinimas ir gydymas tikslinėje IS populiacijoje gali būti reikšmingas, valdant ligonio nuovargį, gerinant kognityvines funkcijas, bendrą gyvenimo kokybę ir siekiant išvengti gretutinių ligų [3].

CIRKADINIO RITMO IR CHRONOTIPŲ VERTINIMAS

Cirkadinis laikrodis ir jo individualūs pasireiškimai, t. y. chronotipai, gali būti tiriami nustatant:

1. melatonino išsiskyrimo pradžią blankios šviesos aplinkoje (angl. *dim light melatonin onset*, DMLO). Cirkadinė fazė įvertinama vakare, melatonino koncentraciją matuojant seilėse arba šlapime. Cirkuliuojančio melatonino koncentracija – gana tikslus ir mažiau išorinės aplinkos veikiamas cirkadinio ritmo biomarkeris nei šerdinė kūno temperatūra, kortizolio koncentracija ar širdies susitraukimų dažnis. Vis dėlto ryški šviesa vakare gali slopinti naktinę melatonino gamybą, todėl itin svarbu šio hormono koncentraciją matuoti blankios šviesos aplinkoje. Vėlesnė melatonino išsiskyrimo pradžia reikšmingai siejasi su atidėta cirkadine faze, taip pat su vakariniu chronotipu [11, 13, 17];

2. fazinį įsitraukimo tarpsnį (angl. *phase angle of entrainment*). Tai intervalas, skiriantis vakarinio melatonino išsiskyrimo pradžios laiką nuo laiko, kuriuo einama miegoti;

3. laisvos eigos cirkadinį periodą pagal dirbtinėmis sąlygomis desinchronizuoto ultradiano (periodinio ciklo, atkartojančio rečiau nei kas valandą, bet dažniau nei kas parą) protokolą. Tyrimo metu nustatytą laiko tarpą (pvz., metodiką taikant 3–4 dienas) paeiliui keičiamos tamsos / miego ir šviesos / budrumo fazės (pvz., pagal protokolą tiriamiesiems skiriant 2 valandas tamsos ir 2 valandas šviesos). Siekiama dirbtinai sukelti cirkadinio ritmo disbalansą ir nustatyti laisvos eigos cirkadinio periodo trukmės pokyčius (įprastinėmis sąlygomis cirkadinis periodas trunka apie 24 val.). Šis tyrimas dažniausiai naudojamas specializuotose miego laboratorijose, mokslinių tyrimų tikslais, o klinikinėje praktikoje taikomas retai;

4. vidutinę miego trukmę poilsio dienomis. Tam naudojamas Miuncheno chronotipų klausimynas (*Munich ChronoType Questionnaire*, MCTQ), sudarytas Roenneberg ir kolegų [12]. MCTQ leidžia įvertinti miego ir budrumo fazes, diferencijuoti pastarųjų trukmės ir pasireiškimą laiko svyravimus darbo bei poilsio dienomis. Remiantis koreguota vidutine miego trukme poilsio dienomis (ją nustatant, atsižvelgiama į susikaupusią miego stoką per savaitę), nustatomas konkretus chronotipas. Respondentas pateikia informaciją ne tik apie miego trukmę, bet ir apie vidutinį ėjimo miegoti laiką, užmigimo latenciją, miego pradžią, nubudimo ir atsikėlimo laiką, vertindamas darbo ir ne darbo dienas atskirai. Tačiau vidutinės miego trukmės vertinimas pacientams, turintiems miego sutrikimų, tokių kaip nemiga, gali būti netikslus dėl sutrikusio miego vientisumo, dažnų prabudimų naktį ir klaidingo subjektyvaus miego bei būdravimo procesų suvokimo nakties miego metu [12];

5. Horne-Östberg chronotipų klausimyno (angl. *Morningness–Eveningness Questionnaire*, MEQ) balą. Klausimynas buvo sukurtas 1976 m. ir sudarytas iš 19 trumpų klausimų ar situacijų, kurios leidžia responden-

tui įsivertinti, jo manymu, labiausiai tinkantį laiką nurodytoms veikloms atlikti. Vertinamas individualus atsikėlimo ir ėjimo miegoti laikas, pageidautinas metas aktyviai fizinei ir protinei veiklai atlikti, subjektyvus budrumas įvairiu paros metu [10, 12]. Tikslus chronotipas (iš galimų 5) nustatomas, remiantis klausimyno skaitiniu įverčiu, kurio vertė svyruoja nuo 16 iki 86 balų. Skaitinė balų vertė, viršijanti 58, vertinama kaip rytinio, o žemesnė nei 42 – vakarinio chronotipo išraiška [18]. Lyginant su MCTQ (kuris vertina chronotipą pagal vidutinę miego trukmę), Horne-Östberg klausimynas yra labiau tinkamas pacientams, turintiems miego sutrikimų, tokių kaip nemiga, kai gali būti sutrikęs miego vientisumas, todėl iš subjektyvių chronotipų vertinančių instrumentų būtent Horne-Östberg chronotipų klausimynas labiausiai tinka sergančiųjų IS chronotipams nustatyti [12].

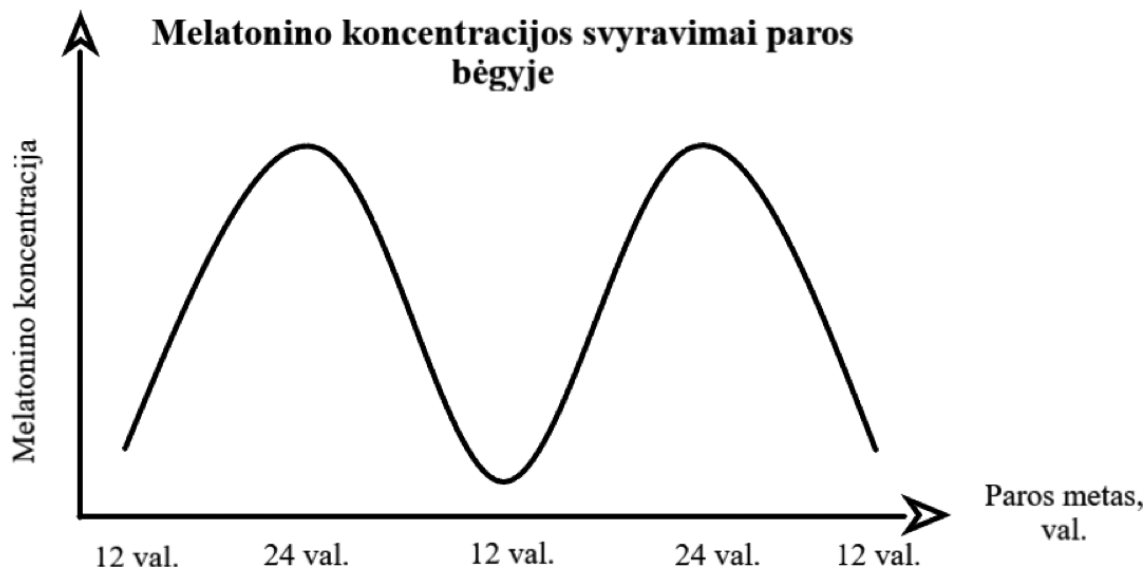
Pirmieji trys cirkadinio ritmo vertinimo būdai remiasi objektyviai išmatuojamomis reikšmėmis, o ketvirtasis ir penktasis būdai vertina chronotipą izoliuotai, remiantis subjektyviais klausimynais [10].

HORMONINĖS CIRKADINIO RITMO REGULIACIJOS IR NERVŲ SISTEMOS LIGŲ SĄSAJA

Melatoninas (N-acetil-5-metoksitriptaminas) – tai mažos molekulinės masės, riebaluose tirpus hormonas, gaminamas naktį ir išskiriamas kankorėžinės liaukos. Melatonino koncentracija dieną būna žema, pradeda sparčiai didėti vakare, pasiekia piką naktį ir vėl sumažėja ryte (3 pav.) [11, 19]. Melatonino sekrecijos periodiškumas priklauso nuo aplinkos sąlygų (insoliacijos, metų laikų, darbo vietos apšvietimo, darbo pamainomis ir kt.) bei nuo specifinio chronotipo [20].

Melatoninas pasižymi stipriu antioksidaciniu, antiapoptotiniu, priešuždegiminiu ir, dėl gebėjimo surišti ir nukenksminti laisvuosius deguonies radikalus, neuroprotekcinu poveikiu. Taigi melatoninas – svarbi organizmo endogeninio apsaugos mechanizmo dalis [19, 21]. Manoma, kad melatoninas yra ne tik būtinas cirkadinio ritmo pusiausvyrai palaikyti, bet ir dalyvauja kitų neurologinių ligų patofiziologijoje. Cirkadinio ritmo pusiausvyros sutrikimai ilgainiui gali lemti miego trūkumą, sukelti funkcinę imunosupresiją, ir padidinti riziką susirgti virusinėmis, bakterinėmis ir kitomis infekcinėmis ligomis [22]. Moksliniuose tyrimuose taip pat stebimas melatonino koncentracijos sumažėjimas asmenims, kuriems nustatyta neurodegeneracinė liga [21].

Tyrinėjamas tiek profilaktinis, tiek terapinis melatonino poveikis, gydant tokius neurodegeneracinius susirgimus, kaip šoninė amiotrofinė skleroze, Alzheimerio liga, Parkinsono ir Hantingtono liga, taip pat ir IS [21, 23, 24]. Tiesa, kol kas neuroprotekcinis šio hormono poveikis daugiausia stebėtas tyrimuose su gyvūnais. Melatonino skyrimas besilaukiančioms avims, kurių vaisiaus augimas buvo apribotas, sumažino galvos smegenų patirtą oksidacinį



3 pav. Melatonino koncentracijos svyravimai per parą (I. Jonušaitės schema, remiantis [11])

stresą, atkūrė normalią baltosios smegenų medžiagos mielinizaciją ir labai pagerino motorines bei kognityvines funkcijas, lyginant su ėriukais, kurių augimas vaisiaus periodu buvo apribotas, bet melatoninas neskirtas [19, 25]. Panašų baltąją medžiagą apsaugantį poveikį melatoninas pademonstravo ir iš karto po gimimo jį skiriant žiurkių jaunikliams, kurių augimas vaisiaus laikotarpiu buvo apribotas [19, 26].

Melatonino preparatai, skiriami kritinių būklių pacientams, reikšmingai sumažina hospitalizacijos trukmę, delyro išsivystymo dažnį ir labai pagerina miego kokybę. Įdomu pažymėti ir tai, kad didelės melatonino dozės galimai apsaugo ligojus, sergančius COVID-19, nuo citokinų audros. Tačiau, siekiant patvirtinti šią sąsają, reikia atlikti papildomų klinikinių tyrimų [22].

IŠSĖTINĖ SKLEROZĖ IR MIEGO SUTRIKIMAI

Išsėtinė sklerozė – tai centrinę nervų sistemą pažeidžianti uždegiminė neurodegeneracinė liga, kuriai būdingas sutrikęs imuninis atsakas, nukreiptas prieš mielino dangalą, demielinizacija, oligodendrocitų žūtis ir aksonų degeneracija. Sergant IS, pasireiškia plataus spektro simptomai, apimantys sutrikusias fizines, kognityvines, emocines ir socialines funkcijas [27–29]. Iki šiol nėra žinomi tikslūs ligą sukeltantys veiksniai. Išskiriami genetiniai, aplinkos ir imunologiniai faktoriai. Ligos vystymuisi didžiausią įtaką turi lėtinis persistuojantis uždegimas, hematoencefalinio barjero sutrikdymas ir CNS infiltracija imuninio atsako ląstelėmis [28]. Pagal klinikinę ligos eigą IS skirstoma į recidyvuojančią remituojančią (IS RR), antrinę progresuojančią (IS AP), pirminę progresuojančią (IS PP) ir recidyvuojančią progresuojančią formas (IS RP) [30].

Apie 50 % ligojū, sergančių IS, skundžiasi miego sutrikimais. Miego sutrikimai šios grupės pacientams pasi-

reiškia polisomnografiškai (PSG) stebimu sumažėjusiu miego efektyvumu ir padažnėjusiais prabudimais naktį. Galimos to priežastys:

1. Skausmas (ypač dėl išreikšto spastiškumo), kuris pasunkėja naktį.

2. Židininiai demielinizuojantys pakitimai SCN srityse, atsakingose už miego ir būdravimo ciklų reguliaciją.

3. Imunomoduliuojantis ir simptominis (pvz., spastiškumą mažinantis gydymas, anksiolitikai, seduojantys antidepressantai ir kt.) gydymas.

4. Šlapinimosi sutrikimai, sutrikdantys miego vientisumą dėl dizurijos ar nikturijos.

5. Dėl išreikšto depresiškumo pailgėjusi užmigimo latencija, ankstyvi pabudimai rytais ir greitų akių judesių (angl. *rapid eye movement*, REM) miego fazės sutrikdymas dėl antidepressantų vartojimo.

6. Augantis neramių kojų sindromo paplitimas tarp sergančiųjų IS, pasireiškiantis pailgėjusia užmigimo latencija, sunkumu palaikyti miego vientisumą dėl galūnių dizestezijos ir gausių kojų judesių. Sergamumas neramių kojų sindromu tiesiogiai koreliuoja su IS trukme. Šis susirgimas mokslinėje literatūroje įvardijamas kaip viena pagrindinių lėtinio nuovargio priežasčių tarp IS pacientų [1].

Tyrimų, nagrinėjančių chronotipų pasiskirstymą IS ligojū grupėje, yra atlikta labai nedaug. Pastebėta, kad cirkadinio ritmo sutrikimai yra dažnesni IS pacientams, patiriantiems išreikštą lėtinį nuovargį [1]. C. Orellana ir bendradarbių 2013 m. Urugvajuje atliktoje nedidelėje studijoje, kurioje buvo tirtos 15 sergančių IS ir 8 sveikų asmenų grupės, naudojant Horne-Östberg chronotipų klausimyną, išsiaiškinta, kad vidutinis Horne-Östberg balas buvo 64 (atitiko lengvą rytinį tipą) sergančiųjų IS ir 56 (atitiko tarpinį tipą) – kontrolinėje sveikų asmenų grupėje. Tyrėjų teigimu, rytiniai chronotipai būdingi 67 % sergančių IS ir tik 12 % sveikų asmenų [2].

Kroatijoje 2013 m. B. Barun ir bendradarbių buvo vykdytas kiek didesnės apimties tyrimas, taip pat naudojant Horne-Östberg klausimyną ir įtraukiant 100 IS pacientų bei 93 sveikus asmenis. Sergančiųjų IS vidutinis Horne-Östberg balas buvo 52, o kontrolinės sveikų grupės – 46: abiejų grupių chronotipai buvo tarpiniai, tačiau ligonių, sergančių IS, grupės chronotipai buvo nežymiai pasislinkę rytinių link [31].

Ekstremaliųjų rytinių chronotipų išraiška IS pacientų populiacijoje pagrįsta Bolonijoje (Italija) 2019 m. atlikto tyrimo rezultatais: nustatyta, kad sergantiems IS RR tiriamiesiems stebimas didesnis motorinis aktyvumas anksti ryte, lyginant su kontroline sveikų asmenų grupe. Skirtumas, pasak darbo autorių, galėtų būti paaiškinamas didesniu pagumburio – hipofizės – antinksčių (PHA) ašies aktyvumu ir aukštesne rytine kortizolio koncentracija sergančiųjų IS populiacijoje. Pokyčiai nurodo cirkadinių ritmų pusiausvyros sutrikimus ir aukštesnės streso hormono kortizolio koncentracijos sukeliama lėtinį uždegimą, galimai susijusį su imuniniu atsaku, t. y. IS patogenezės grandimi. Šia hipoteze būtų galima paaiškinti ir didesnį IS paplitimą geografinėse platumose, kuriose naudojamas „vasaros laikas“ – vienas iš cirkadinių ritmą trikdančių faktorių [32].

Laiku pastebėti ir diagnozuoti miego sutrikimai, tinkamai paskirtas gydymas ne tik padeda kontroliuoti lėtinio nuovargio simptomus, bet ir pagerina tiek IS, tiek kita neurologinė liga sergančių asmenų kognityvines funkcijas, nuotaiką, gyvenimo kokybę ir apsaugo nuo gretutinių ligų [1].

CIRKADINIO RITMO, MELATONINO KONCENTRACIJOS IR OKSIDACINIO STRESO RYŠYS SU IŠSÉTINE SKLEROZE

Sergančiųjų IS populiacijoje dažniau stebimi cirkadinių ritmų ir hormonų, dalyvaujančių jų reguliacijoje, pusiausvyros sutrikimai. Remiantis tyrimais, atliktais su gyvūnais, nustatyta, kad cirkadiniai pokyčiai yra reikšmingi IS patofiziologijai, didina nuovargį, turi įtakos bendrai funkcinei būklei ir negalios progresavimui. Tad cirkadinio ritmo sutrikimai ir padidėjusios prouždegiminių citokinų koncentracijos – svarbūs miego homeostazę veikiantys veiksniai [4].

Dresdeno (Vokietija) universitetinės klinikos IS centre 2019 m. atliktame tyrime, kurio tikslas buvo nustatyti cirkadinių ritmų pusiausvyrą atspindinčio melatonino koncentracijos ir IS RR eigos sąsajas, prieita prie išvados, kad kol kas nepakanka įrodymų, jog, sergant IS RR, būtų visiškai sutrikusi cirkadinių ritmų pusiausvyra. Vis dėlto rasta sąsaja tarp ilgesnės ligos trukmės (>5 m.) ir sumažėjusios naktinės melatonino sulfato koncentracijos, lyginant su kontroline grupe. Tiksliai cirkadinio ryšio ir IS sąsaja išlieka neaiški ir reikalaujanti tolimesnių tyrimų, siekiant nustatyti, ar melatoninas galėtų tapti potencialiu vaistu IS pacientams [17, 33].

Melatonino koncentracijos sumažėjimas pažengusiose IS stadijose siejamas su nepakankamai šio neurohormono

atliekamu antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu bei endogeninių laisvųjų radikalų įtaka ligos vystymuisi. Laisvųjų radikalų svarbą IS patogenezei nurodo ir kohortiniuose tyrimuose, atliktuose su IS RR pacientais, nustatyta žemesnio endogeninės superoksididmutazės (SOD) aktyvumo tiesioginė koreliacija su ilgesne ligos trukme, aukštesniu EDSS balu ir pokyčiais galvos smegenų MRT [17, 34]. Oksidacinis stresas dalyvauja ne tik IS, bet ir daugelio kitų neurologinių susirgimų patogenezėje, o reaktyvūs deguonies (ROS) ir azoto radikalai (RNS) siejami su uždegiminiais procesais ir demielinizacija [17, 35]. ROS/RNS sukelia židininį mitochondrijų pažeidimą neurono aksone; ROS/RNS radikalų koncentracijos padidėjimas yra vienas pirmųjų aksono degeneracijos požymių [17, 36].

KLINIKINĖ REIKŠMĖ

Ligonių, sergančių IS, miego homeostazę yra veikiama ne tik nuolatinio prouždegiminių citokinų koncentracijos padidėjimo, galimo ligą modifikuojančio ir simptominio gydymo sukeltų nepageidaujamų poveikių, bet ir pačių demielinizuojančių plokštelių atsiradimo CNS struktūrose, kurios dalyvauja miego ir būdravimo ciklo reguliacijoje, dieną ir naktį patiriamų simptomų (lėtinis skausmas, spastškumas, nikturija), gretutinių ligų bei kitų procesų [28]. Miego homeostazės disbalansas IS pacientų grupėje reikšmingai siejasi su vaizdinės ir žodinės trumpalaikės atminties, vykdomųjų funkcijų, dėmesio sutrikimais, galimai ir fizinės negalios didėjimu bei gretutinių ligų išsivystymu. Siekiant išsaugoti ir pagerinti kognityvines funkcijas, tikslinga laiku diagnozuoti ir gydyti miego sutrikimus asmenims, sergantiems IS [37].

Miegas – gyvybiškai svarbi periodinė organizmo būseną, užtikrinanti darnų kūno funkcionavimą, apsauganti nuo daugelio ligų. Miego metu yra atnaujinami smegenų ir viso organizmo energetiniai rezervai, reguliuojamos imuninės reakcijos, skatinama makromolekulių sintezė ir taisyklingas baltymų struktūrų susidarymas, ribojama oksidacinio streso sukelta ląstelių pažeida, vyksta informacijos perdėrbimas, atranka, išsaugojimas bei kiti gyvybiniai procesai. Nekokybiškas ir nepakankamas miegas yra susijęs su širdies ir kraujagyslių ligų, nutukimo, II tipo cukrinio diabeto, metabolinio sindromo bei kitų susirgimų išsivystymu. Miego higienos rekomendacijų laikymasis, pakankamas ir kokybiškas miegas – svarbi miego sutrikimų ir kitų ligų profilaktikos dalis [38].

Miego sutrikimų etiologija IS ligonių grupėje yra daugialypė, todėl gydymo taktika neretai pagrįsta kognityvinės elgesio terapijos taikymu, gyvenimo būdo keitimu (tinkamas darbo ir poilsio režimas, asmens socialinės, profesinės veiklos ir darbo grafiko pritaikymas prie chronotipo ypatumų), tinkama miego higiena (rami, tamsi aplinka, patogi miego vieta, ribojamas triukšmo lygis, reguliaraus miego režimo laikymasis ir pan.), esant cirkadinio ritmo sutrikimams – šviesos terapijos ir melatonino ar melatonino receptorių agonistų skyrimu [22, 28, 39].

IŠVADOS

1. Negausiais literatūros duomenimis, cirkadinio ritmo variacijos, išreikštos ekstremaliaisiais rytiniais chronotipais, yra dažnesnės sergantiesiems IS, ypač patiriantiems išreikštą lėtinį nuovargį.
2. Cirkadinio ritmo pokyčiai yra reikšmingi IS patofiziologijai: veikia lignonų nuovargio vystymąsi, blogina nuotaiką, turi įtakos kognityvinių funkcijų silpimui ir, galimai, negalios progresavimui.
3. Melatonino koncentracijos sumažėjimas pažengusiose IS stadijose siejamas su susilpnėjusiu šio neurohormono antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu, endogeninių laisvųjų radikalų gamyba ir tolesniu IS progresavimu.
4. Miego sutrikimų etiologija lignonų, sergančių IS, grupėje yra daugialypė, todėl miego sutrikimų IS pacientams gydymo taktika dažniausiai remiasi kognityvinės elgesio terapijos taikymu, gyvenimo būdo keitimu, tinkama miego higiena, asmens socialinės, profesinės veiklos ir darbo grafiko pritaikymu prie chronotipo ypatumų, esant indikacijoms – šviesos terapijos bei melatonino ir melatonino receptorių agonistų skyrimu.
5. Tiksliai cirkadinio ryšio ir IS sąsaja išlieka neaiški ir reikalaujanti tolesnių tyrimų, siekiant nustatyti, ar melatoninas galėtų tapti potencialiu vaistu IS pacientams.
6. Būtina išsiaiškinti, kokios cirkadinio ritmo variacijos ir kokie chronotipai būdingi asmenims, sergantiems IS ir gydomiems Lietuvos išsėtinės sklerozės centruose.

Literatūra

1. Kotterba S. Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 2015; 86(6): 759–71. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4204-6>
2. Orellana C, Oheninger C, Gil J, Arbildi M, Martinez F. Chronotypes in an Uruguayan population affected by multiple sclerosis. *Sleep Med* 2013; 14(Suppl 1): e226. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.543>
3. Najafi MR, Toghianifar N, Etemadifar M, Haghghi S, Maghzi AH, Akbari M. Circadian rhythm sleep disorders in patients with multiple sclerosis and its association with fatigue: a case-control study. *J Res Med Sci* 2013; 18(Suppl 1): S71–3.
4. De Somma E, Jain RW, Poon KWC, Tresidder KA, Segal JP, Ghasemlou N. Chronobiological regulation of psychosocial and physiological outcomes in multiple sclerosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 88: 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.011>
5. Arendt J. Biological rhythms: the science of chronobiology. *J R Coll Physicians Lond* 1998; 32(1): 27–35.
6. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, nucleus suprachiasmatic. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546664/>
7. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, Bertrand SJ, Kariharan T, Pack AI, et al. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS. *Sleep* 2016; 40(2): zsw048. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
8. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol* 2019; 63(4): R93–102. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0153>
9. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. NobelPrize.org. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>
10. Kantermann T, Eastman CI. Circadian phase, circadian period and chronotype are reproducible over months. *Chronobiol Int* 2018; 35(2): 280–8. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1400979>
11. Dolsen MR, Harvey AG. Dim light melatonin onset and affect in adolescents with an evening circadian preference. *J Adolesc Health* 2018; 62(1): 94–9. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.07.019>
12. Suh S, Ryu H, Kim S, Choi S, Joo EY. Using mid-sleep time to determine chronotype in young adults with insomnia-related symptoms. *Sleep Med Res* 2017; 8(2): 107–11. <https://doi.org/10.17241/smr.2017.00115>
13. Silva A, Simón D, Pannunzio B, Casaravilla C, Díaz Á, Tassinio B. Chronotype-dependent changes in sleep habits associated with dim light melatonin onset in the Antarctic summer. *Clocks Sleep* 2019; 1(3): 352–66. <https://doi.org/10.3390/clockssleep1030029>
14. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and mental health: recent advances. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20(8): 59. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0925-8>
15. Simpkin CT, Jenni OG, Carskadon MA, Wright KP Jr, Akacem LD, Garlo KG, et al. Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers. *J Sleep Res* 2014; 23(4): 397–405. <https://doi.org/10.1111/jsr.12142>
16. Pavlova M. Circadian rhythm sleep-wake disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23(4, Sleep Neurology): 1051–63. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000499>
17. Kern S, Geiger M, Paucke M, Kästner A, Akgün K, Ziemssen T. Clinical relevance of circadian melatonin release in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Mol Med* 2019; 97(11): 1547–55. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01821-w>
18. Suh S, Kim SH, Ryu H, Choi SJ, Joo EY. Validation of the Korean Munich Chronotype Questionnaire. *Sleep Breath* 2018; 22(3): 773–9. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1609-z>
19. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010527. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010527.pub2>
20. Razavi P, Devore EE, Bajaj A, Lockley SW, Figueiro MG, Ricchiuti V, et al. Shift work, chronotype, and melatonin rhythm in nurses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(7): 1177–86. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1018>
21. Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: a review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Revue Neurologique* 2020; 176(3): 148–65. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.025>
22. Sakalauskaitė-Juodeikienė E. COVID-19, karantinas ir miego sutrikimai: literatūros apžvalga. *Neurologijos seminarai* 2020; 24(84): 119–24. <https://doi.org/10.29014/ns.2020.16>
23. Gironi M, Arnò C, Comi G, Penton-Rol G, Furlan R. Multiple sclerosis and neurodegenerative diseases. In: Boraschi D, Penton-Rol G, eds. *Immune rebalancing*. Academic Press,

- 2016; 63–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803302-9.00004-X>
24. Neurodegenerative Diseases. National Institute of Environmental Health Sciences. Available from: <https://www.niehs.nih.gov/research/supported/health/neurodegenerative/index.cfm>
 25. Miller SL, Yawno T, Alers NO, Castillo-Melendez M, Supramaniam VG, VanZyl N, et al. Antenatal antioxidant treatment with melatonin to decrease newborn neurodevelopmental deficits and brain injury caused by fetal growth restriction. *J Pineal Res* 2014; 56(3): 283–94. <https://doi.org/10.1111/jpi.12121>
 26. Olivier P, Fontaine RH, Loron G, Steenwinckel J, Biran V, Massonneau V. Melatonin promotes oligodendroglial maturation of injured white matter in neonatal rats. *PloS One* 2009; 4(9): e7128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007128>
 27. Skarlis C, Anagnostouli M. The role of melatonin in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2020; 41(4): 769–81. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04137-2>
 28. Sakkas GK, Giannaki CD, Karatzaferi C, Manconi M. Sleep abnormalities in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21(1): 4. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0544-7>
 29. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
 30. Ömerhoca S, Akkaş SY, İcen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Arch Neuropsychiatry* 2018; 55(Suppl 1): S1–9.
 31. Barun B, et al. Assessment of difference in chronotypes between patients with multiple sclerosis and healthy controls. ECTRIMS Online Library [Internet]. 2013. Available from: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2013/copenhagen/33804/barbara.barun.assessment.of.difference.in.chronotypes.between.patients.with.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Ace_id%3D657%2Aot_id%3D7005
 32. Tonetti L, Camilli F, Giovagnoli S, Natale V, Lugaresi A. Circadian activity rhythm in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Med* 2019; 8(12): 2216. <https://doi.org/10.3390/jcm8122216>
 33. Farez MF, Mascanfroni ID, Méndez-Huergo SP, Yeste A, Murugaiyan G, Garo LP, et al. Melatonin contributes to the seasonality of multiple sclerosis relapses. *Cell* 2015; 162(6): 1338–52. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.025>
 34. Ljubisavljevic S, Stojanovic I, Cvetkovic T, Vojinovic S, Stojanov D, Stojanovic D, et al. Erythrocytes' antioxidative capacity as a potential marker of oxidative stress intensity in neuroinflammation. *J Neurol Sci* 2014; 337(1): 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.006>
 35. van Horssen J, Witte ME, Schreibelt G, de Vries HE. Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(2): 141–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.06.011>
 36. Nikić I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med* 2011; 17(4): 495–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2324>
 37. Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep* 2016; 39(8): 1525–33. <https://doi.org/10.5665/sleep.6012>
 38. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier, 2017.
 39. Sakalauskaitė-Juodeikienė E, Masaitienė R. Naujas nemigos apibrėžimas, etiopatogenėzė, diagnostikos ir gydymo algoritmas. *Neurologijos seminarai* 2018; 23(77): 164–73. <https://doi.org/10.29014/ns.2018.20>

**I. Jonušaitė, E. Sakalauskaitė-Juodeikienė,
R. Mameniškienė, R. Kizlaitienė**

RELATIONSHIP BETWEEN CIRCADIAN RHYTHM CHARACTERISTICS AND CHRONOTYPES WITH MULTIPLE SCLEROSIS: LITERATURE REVIEW

Summary

Circadian rhythm disorder is described as discrepancy between person's sleep habits and usual, generally accepted sleep model during 24-hour period. Circadian rhythm disorders affect not only person's working capacity during the day but also may reduce quality of life. The term chronotype refers to a specific circadian rhythm manifestation – person's preference to sleep and to be awake at some point of 24-hour period. Both circadian rhythm disorders and increased serum levels of proinflammatory cytokines are considered as factors negatively affecting sleep homeostasis among patients with multiple sclerosis. It is important to recognise and manage circadian rhythm variations and associated sleep disorders among patients with multiple sclerosis in order to reduce fatigue, improve cognitive functions and mood, and general quality of life. In this review article, we describe mechanism of action of circadian rhythm, its imbalances, objective and subjective evaluation methods of circadian rhythm and chronotypes, as well as relationship between circadian rhythm characteristics, chronotypes, melatonin concentration, oxidative stress, and multiple sclerosis.

Keywords: circadian rhythm, chronotype, multiple sclerosis, melatonin, oxidative stress.

Gauta:
2021 04 13

Priimta spaudai:
2021 05 11