

КОРТИЗОЛОВ РИТЪМ И РАЗСТРОЙСТВА НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СТРАДАЩИ ОТ ШИЗОФРЕНИЯ

Р. Шишков¹, Д. Петкова², Д. Хрусафов¹

Key words: *circadian rhythm, cortisol, sleep, schizophrenia*

Въпреки развитието на съвременната наука патогенезата на шизофренията не е изяснена в достатъчна степен. В тази връзка се правят редица изследвания, чрез които се търсят причините както за отключването на болестта така и за протичането и. Една от посоките на изследване е разстройството на биологичния - циркаден ритъм (1), който, според редица изследователи вероятно е важен момент от патогенезата на психичните заболявания и в частност на шизофренията (1).

Съвременни генетични проучвания намират, че биологичната циркадност е обвързана с функцията на т.нар. "clock ген", който доказано е асоцииран с психични разстройства (3). В изследването на Такао Т et al 2007 (4), по отношение на SNP (single nucleotide polymorfizm) анализ на *CLOCK* ген се констатира, че T311C полиморфизъм показва отклонение в група страдащи от шизофрения (4). Авторите изказват становище, че този полиморфизъм е асоцииран с аберантна допаминергична трансмисия в ЦНС и може би лежи в основата на патофизиологията на шизофренията. Те показват също, че допаминергичните сигнали през D2 рецептори са асоциирани с увеличаване *CLOCK:BMAL1* активност (4). По отношение на clock гените съществуват доказателства че "времето изравняване"

Cortisol rhythm and sleeping disorders at patients suffering from schizophrenia

Schizophrenia pathogenesis isn't studied enough. In this context one of the aspects for studying is circadian rhythmic. Biological parameters related with circadian rhythm are cortisol secretion and sleeping. In order of that we established our goal to examine some of their parameters. The obtained results and published data are showing disorder of circadian rhythm at people suffering schizophrenia and when onset remission examined parameters shows tendency for normalization.

на цикъла сън/бодърстване и нарушена пейсмейкарово обусловена циркадност водят до увреждане стабилността на настроението при здрави (1). Актиграфични записи при шизофрени пациенти откриват нарушен ритъм на цикъла сън/бодърстване (6,7).

Цел и задачи

Целта на настоящото проучване е при пациенти страдащи от шизофрения (без диферинциране по форма), да проучим циркадността на кортизоловия ритъм и съня. С оглед поставената цел изследвахме: кортизоловия ритъм в стадий на обостряне и стадий на медикаментозна ремисия; анализ на съня в период на медикаментозна ремисия; разстройства в ритъма на съня.

Контингент и методи

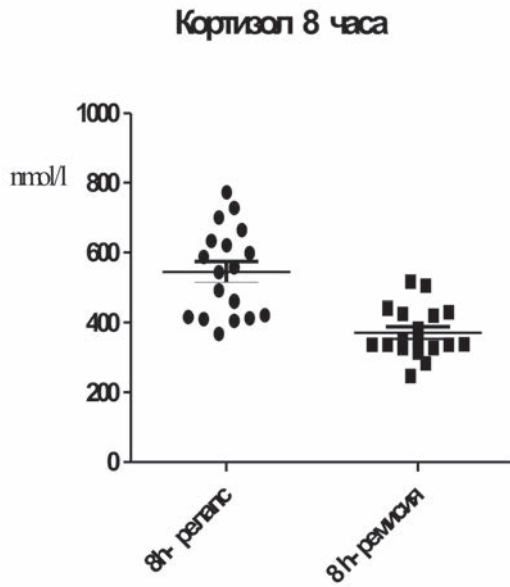
С оглед поставената цел бяха изследвани 35 болни, страдащи от шизофрения,

1. МУ-Варна, Катедра по психиатрия и медицинска психология
2. МУ-Варна, Катедра по вътрешни болести

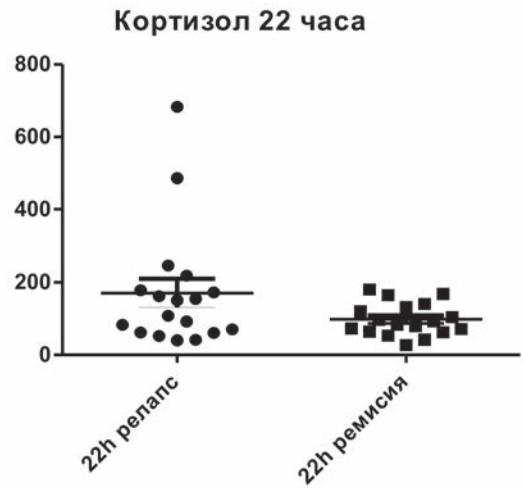
от които 18 в период на обостряне и 35 в стадий на медикаментозна ремисия.

Възрастта на изследваните е в диапазон 23-52 г. с давност на болестта от 1 до 8 г.

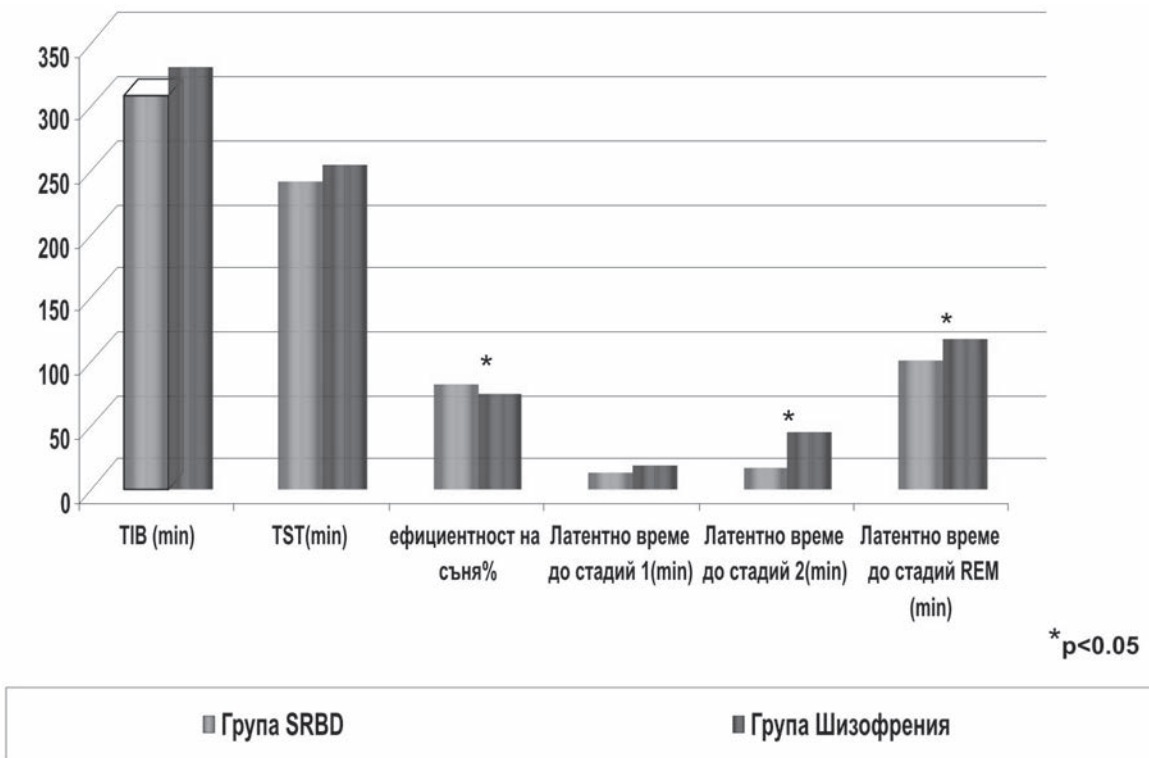
При 25 от изследваните е проследено кортизоловото ниво и ритъм. Метода на изследване е "Nemiluminiscencia". При 5 от изследваните, в стадий на медикаментозна ремисия е извършено целонощно полисомнографско (PSG) изследване с



Графика 1



Графика 2



Фиг.1. Вариабилни, характеризиращи съня при пациенти с ДНВС и шизофрения

мониторна система “MEPAL”. Минималното време за изследване е 6 часа, съответно на диагностични стандарти.

При 10 пациента е проведено интервю търсещо промяна в ритъма на съня преди началото на болестта, в стадий на обостряне и ремисия. Интервюто е структурирано на база Stanford sleep disorders questionnaire (2). Клиничният статус на пациентите е верифициран чрез клинично изследване.

Резултати

Резултатите от изследване на кортизоловото ниво и ритъм в период на обостряне и ремисия са представени на Графики 1 и Графика 2.

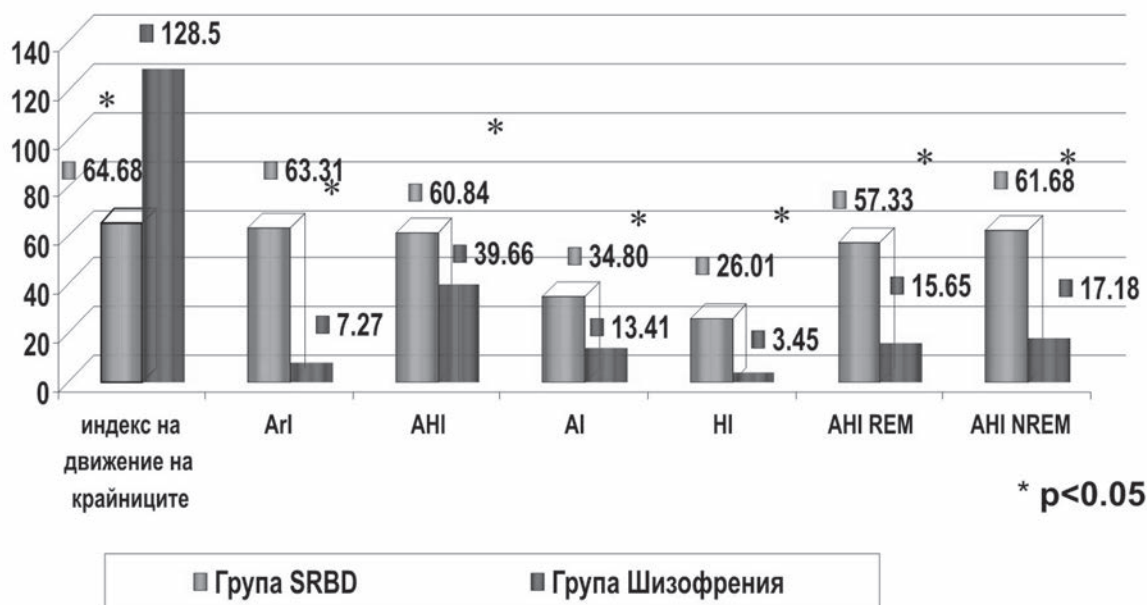
Относителния дял на стadiите на съня при здрави, пациенти с ДНВС (дихателна недостатъчност по време на сън) и такива страдащи от шизофрения са представени на фиг. 1.

Нарушенията на съня при пациенти с ДНВС и шизофрения са представени на фиг 2.

Пациентите с шизофрения демонстрират по-висок индекс на движение на крайниците, сравнени с пациенти с ДНВС, както и наличие на ДНВС, кои-

то са статистически достоверно по-леки, сравнени с тези при групата пациенти с ДНВС.

При анализ на дишането се установи, че при пациентите с шизофрения са на лице ДНВС, които са представени с хиповентилация, обструктивна сънна апнея и синдром на повишено съпротивление на горните дихателни пътища. Средният апнея/хипопнея индекс (АНІ) при пациентите с шизофрения е 39.66, което отговаря на наличието на тежка сънна апнея, но е сигнификантно по-нисък в сравнение с пациентите с ДНВС - 60.84. Във връзка с наличните ДНВС, при един от пациентите с шизофрения е стартирано лечение с постоянно позитивно налягане (nCPAP) в домашни условия. Нашите данни показват, че независимо от инсуфициентните клинични симптоми, при пациентите с шизофрения могат да са на лице ДНВС, които да останат неразпознати поради липсата на критичност от самите пациенти, както и поради третирането на симптомите като страничен ефект от провежданото лечение. Резултатите от изследване ритъма на съня чрез ”структурирано интервю” са представени на Табл. 1.



Фиг. 2. Нарушения на съня при пациенти с ДНВС и шизофрения

Обсъждане

Намерените резултати по отношение кортизоловото ниво в стадий на обостряне на шизофрението заболяване показват повишени стойности спрямо референтните, като е набелязана тенденция за нивелиране разликата между намерените параметри в 8 и 22 часа.

С настъпване на клинична ремисия настъпва и редукия в намерените резултати, като отчетливо се установява нормализиране на съотношението между параметрите в 8 и 22 часа. Тъй като изследването е извършено на фона на антипсихотично лечение, което е по-масивно по-време на ремисия спрямо периода на

дихателни нарушения по време на сън. При пациентите с шизофрения сигнификантно е по-висок индексът на движение на крайниците. Прави впечатление обаче, че регистрираните двигателни нарушения не се асоциират с микросъбуждания и не демонстрират фрагментация на съня. Може да се каже, че при пациентите с шизофрения сънят е фрагментиран, липсва сигнификантно различие на относителния дял на отделните стадии на съня в сравнение с контролните групи.

Така проведеното полисомнографско проучване не е 24-часово и не може да даде категорични резултати по отношение денонощната циркадност на съня,

Табл.1. Резултати от чрез структурирано интервю при пациенти страдащи от шизофрения

	„сън в обичайно време”	„изместен по време, но нощен сън”	„изместен по време сън късно вечер до късно сутрин”	„дневна сънливост”
Преди заболяване	8 (80%)	2 (20%)	-	-
При обостряне	-	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)
При ремисия	4 (40%)	4 (40%)	-	2 (20%)

обостряне, би могло да се обсъжда възможността получените резултати да са повлияни и от прилаганите медикаменти. Според Thakore, J., 2004 (5) още преди започване на лечение при страдащи от шизофрения е нарушена кортизоловата секреция поради разстроена функция на хипоталамо- хипофизо- надбъбречната функция. Според Zhang XY 2005, (8) разстроеният баланс на хипоталамо –хипофизо- надбъбречната ос имат отношение към клиничните симптоми на болестта и резултата от лечението

По отношение разстройствата на съня се отчита както при пациентите със шизофрения, така и при пациентите с ДНВС и при здравите контроли, че е на лице фрагментация на съня, нарушена архитектура в резултат от микросъбуждания, дължащи се на налични

но показва разстройства в някои елементи от архитектурата на съня, които са свързани с нарушаване циркадната ритмика.

От изследването на ”ритъма на съня”, неговото обичайно позициониране в денонощието установяваме, че преди началото на болестта (в един по-далечен период преди първите прояви на болестта) при 80% от изследваните съня е нормално позициониран. С настъпване на заболяването настъпва и промяна в ритъма на съня, като тази промяна е по-подчертана в периодите на обостряне. Тук също, при обсъждане на резултатите би следвало да се има предвид, че всички пациенти са с антипсихотично лечение.

В заключение би могло да се каже, при страдащи от шизофрения се отчита

разстройство в кортизоловата секреция по отношение ритъм и количество, които са по-изразени в стадий на обостряне и показват тенденция към нормализиране в период на ремисия. Подобна е тенденцията и по отношение на съня, намерено в проведеното интервю, което се допълва от полисомнографското изследване отчитащо разстройства в архитектурата на съня при пациенти с шизофрения.

Интерпретацията на резултатите е съобразена с факта, че проучването е проведено на фона на антипсихотично лечение, при пациентите страдащи от шизофрения.

Книгопис

1. *Boivin D.. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders j psychiatry neurosci 2000;25(5):446-58.*
2. *Douglass A, R, Bornstein, G, Nino-Murcia, S, Keenan, L, Miles, V.Zarcone: The Sleep Disorders Questionnaire. I: Creation and multivariate structure of SDQ. Sleep 1994;17:160-7.*
3. *Kishi, T., T. Kitajima, M, Ikeda, Y. Yamanouchi, Y. Kinoshita, K. Kawashima, T. Okochi, T. Okumura, T. Tsunoka, T. Inada, N. Ozaki, N. Iwata: Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Aug;259(5):293-7.*
4. *Takao T, H. Tachikawa, Y. Kawanishi, K. Mizukami, T. Asada. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a pre- liminary study. Eur Neuropsychopharmacol. 2007;17:273-276.*
5. *Thakore, J.: Metabolic disturbance in first-episode schizophrenia The British Journal of Psychiatry (2004) 184,76-S79*
6. *Wirz-Justice A, C. Cajochen, P. Nussbaum. A schizophrenic patient*

with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. Psychiatry Res. 1997;73:83-90.

7. *Wirz-Justice A, H. Haug, C. Cajochen:Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? Schizophr Bull. 2001;27:497-502.*
8. *Zhang X, D, Zhou, L, Cao, G, Wu, Y, Shen :Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics Neuropsychopharmacology. 2005 Aug;30(8):1532-8*