

Hangulat, hangulatingadozások és depresszió: a cirkadián ritmusok szerepe

BÓDIZS RÓBERT^{1,2}, PUREBL GYÖRGY² ÉS RIHMER ZOLTÁN³

¹ MTA-BME Kognitív Tudományi Kutatócsoport, Budapest; ² Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest; ³ Semmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

Egyre több bizonyíték támogatja azt a megállapítást, miszerint a cirkadián ritmicitás a hangulat szabályozásának fontos eleme és a hangulatzavarok kialakulásának mozgatórugója is egyben. A pozitív és a negatív hangulati összetevők, valamint az éberség diurnális ritmusai a cirkadián fázistól és a homeosztatisz alvásszabályozástól, illetve a kettő harmonikus interakciójától függenek. A depresszióban leírt és a hangulatot magyarázó kronopatológiai eltérések egyaránt lehetnek fázis előretolódás és fázis-késés eredői, ugyanakkor egyöntetűen a cirkadián ritmus fázisa és az alvás-ébrenlét ciklus időzítése közötti eltolódással, rendellenes fázisszöggel jellemezhetőek. A rendellenes fázisszög kialakulása kronotipológiai és egyéb alkati tényezők kedvezőtlen környezeti hatásokkal (zeitgeberek inadekvát jellege) való interakciójából eredeztethető, ugyanakkor felborítja a hangulat szabályozásának diurnális komponensei közötti harmóniát, ezáltal szélsőséges hangulati állapotok kialakulását implikálva. A depresszió és más affektív kórképek kronoterápiájának célja a cirkadián reszinkronizáció, vagyis a megbomlott egyensúly helyreállítása, ami gyógyszeres, életmódbeli és sajátos kronoterápiás beavatkozások révén érhető el.

Kulcsszavak: depresszió, kronobiológia, cirkadián ritmusok, hangulat

A depresszió etiológiájára vonatkozóan számos pszichoszociális, neurokognitív és ideglettani elképzeléssel rendelkezünk, olyan átfogó modell azonban, mely többé-kevésbé egységes konceptuális keretben foglalja össze mindezeket, eddig még nem született. Ugyanakkor mind a hétköznapi hangulat normális kereteken belül történő váltakozása, mind a legtöbb depresszióban észlelhető jelenség jól értelmezhető a cirkadián ritmicitás fogalomkörében. Meggyőző bizonyítékok támogatják azt a megállapítást, miszerint major depresszióban a hangulatzavar súlyossága korrelál a cirkadián ritmus felborulásának mértékével (Emens és mtsai, 2009).

Az alábbiakban megpróbáljuk áttekinteni, milyen eddigi adatok támasztják alá a cirkadián ritmus és az alvás-ébrenlét ciklus, mint két különálló, a hangulat pozitív és negatív komponenseit befolyásoló folyamat és a depresszió összefüggését.

A CIRKADIÁN RITMUSOKRÓL ÁLTALÁBAN

Prediktív homeosztázis

Az élővilágban számos példát ismerünk a prediktív homeosztázis jelenségére, vagyis olyan, vélhetően az evolúciós sikert fokozó mechanizmusok kialakulására, amelyek előre felkészítik a szervezetet a várható környezeti változásra (pl. apály-dagály vagy nappal-éjszaka). A sikeres alkalmazkodást nagymértékben fokozhatja például a nappalok és az éjszakák várható egymásutáni-ságára való felkészülés, amit az élővilágban a cirkadián ritmusok biztosítanak. Mivel az ember döntően vizuális támpontok alapján tájékozódó lény, továbbá a nappalok és az éjszakák közötti leginkább megbízhatóan tekinthető különbség a fényerősségben tapasztalható, a cirkadián ritmusok és a fényérzékelés folyamatai egymással szoros kapcsolatban álló rendszerek.

Cirkadián pacemaker

Az emlősök körében a fő cirkadián pacemaker a hypothalamus SCN magja (suprachiasmatic nucleus), amely inputokat kap a retinából a retino-hypothalamicus tractuson keresztül, a thalamus egyes magvaiból is (geniculohypothalamicus tractus), illetve a középagyi raphe magokból és más agytörzsi, bazális előagyi és a hypothalamus egyes sejtcsoportjaiban föllelhető cholinerg és aminerg rendszerektől. Az SCN inputjait képező rostok arginin-vazopresszint (AVP), vazoaaktív intesztinális polipeptidet (VIP) és gamma-aminovajsavat (GABA) termelő neuronokkal teremtenek szinaptikus kapcsolatot, de az aktivitás-nyugalom ritmus cirkadián mintázata vélhetőleg kiemelkedő jelentőséggel bíró humorális inputok révén, a keringésben lévő melatonin és más, eddig még nem kellőképpen tisztázott neuromodulátorok vagy hormonok közvetítésével is regulálódik (Rosenwasser, 2009). Az emberi SCN mintegy 50 000 neuronjában specifikus gének, a Per1, Per2, Per3, továbbá a Cry1 és Cry2 expresszálódnak, a génexpresszió szabályozása pedig egy negatív feedback hurok révén, a BMAL1/CLOCK regulátorok sejtmagba vándorolt Per1-3 és Cry1-2 fehérjekomplexumok általi periodikus gátlásával történik (Wulff és mtsai, 2009). Az SCN neuronjai ezért sejtenyészetekben is cirkadián mintázat szerint válnak aktívvá (Klisch és mtsai, 2006), in vivo viszont az SCN kimenetei révén számos más központi idegrendszeri struktúra és perifériás oszcillátor (például a máj) ritmikus tevékenységét is kontrollálják. Az SCN szinaptikus outputjai (melyekben általában a GABA, az AVP és a VIP képezik a fő neurotranszmittereket) között fellelhetőek egyes hypothalamus magvak (paraventricularis mag, sub-paraventricularis zóna és dorsomedialis hypothalamus), a thalamus, illetve a mediális prefrontális kéreg (Rosenwasser, 2009). Ezekből eredeztethetőek a vegetatív funkciókban, a motoros aktivitásban, a memóriában és az affektivitásban megnyilvánuló cirkadián ritmusok. Az SCN parakrin kimenetei a szinaptikus kapcsolatok teljes hiányában is képesek fönntartani a lokomotoros aktivitásban tapasztalható napszakos ritmusokat. A parakrin kimenet kémiaiilag nem azonosított, a legvalószínűbbnek látszó feltételezés szerint PK-2 (prokineticin-2). Utóbbi VIP-vel és AVP-vel kolokalizál az SCN neuronokban, de a PK-2 receptor csak a VIP-et és AVP-t nem tartalmazó sejteken található. Mivel az említett gének periodikus expressziója szinte valamennyi szövetben megtalálható, ugyanakkor csak az SCN léziója képes előidézni a cirkadián ritmus megszűnését,

jelenlegi feltételezések szerint az SCN egy hierarchikusan felépített, komplex oszcillátor rendszer csúcán elhelyezkedő, és egyben szinkronizáló funkcióval is bíró pacemaker, amely számos, a perifériáról érkező feedback cirkadián ritmusokat moduláló hatása alatt funkcionál (Rosenwasser, 2009).

A tobozmirigy szerepe

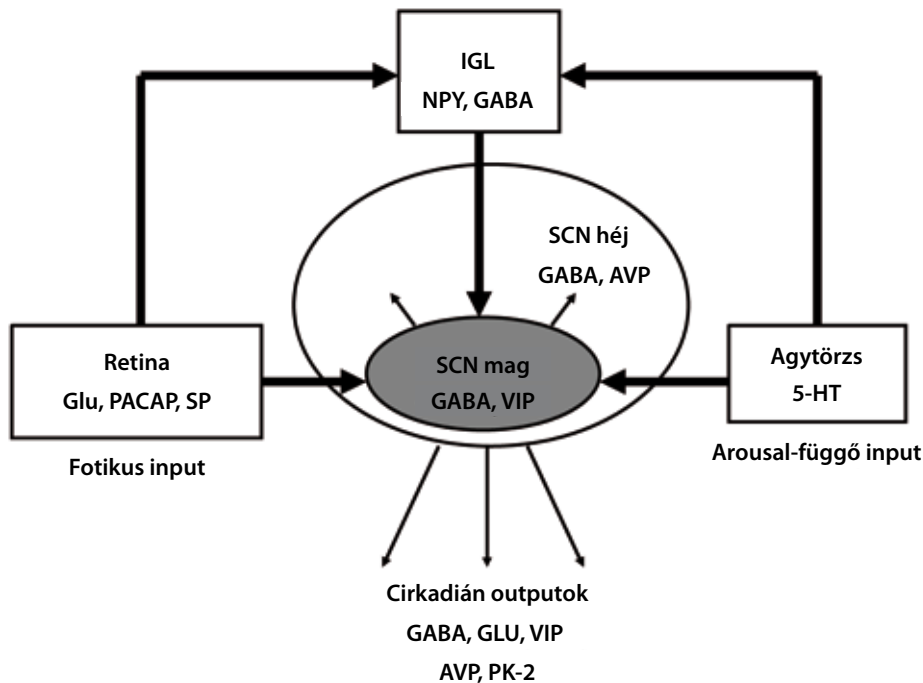
Az SCN és a corpus pineale közötti szoros funkcionális kapcsolat a melatonin sajátos szerepével kapcsolatos. A melatoninprodukciónak ugyanis erőteljes cirkadián meghatározottságú, és mint ilyen az SCN által vezérelt, ugyanakkor fény révén gátolható is. A keringésben lévő melatonin melatoninreceptorokhoz való kapcsolódása révén visszahat az SCN működésére, befolyásolja a génexpressziót, és mint ilyen markáns kronobiotikus hatást fejthet ki. Természetes körülmények között a melatoninprodukciónak éjszaka és sötétben történik, a mesterséges világítás adta lehetőségek és más cirkadián ritmust felborító hatások azonban jelentősen módosíthatják ezt (Bódizs, 2009a).

Diurnális ritmusok, azaz napszakos mintázatok

Az SCN outputjai, illetve a perifériás és centrális oszcillátorok komplex interakciójának eredői jellegzetes napszakos mintázatot hoznak létre számos endokrin- és anyagcsere-folyamatban, illetve a neurális hálózatok működésmódjában, működéskészségében. Előbbire a cirkadián ritmusok által meghatározott hormontermelés (a melatonin mellett a kortizol és az ACTH) és a magtemperatúra cirkadián mintázata, utóbbira pedig az egyes alvás-ébrenlét állapotok megjelenésének valószínűségei, valamint az EEG ritmusok, illetve a kognitív és az emocionális változók napszaktól függő patternjei szolgáltatják a legfontosabb példákat.

Időtagoló tényezők (zeitgeberek)

A cirkadián ritmusokra és az SCN aktivitására ható külső tényezők közül kiemelkedő jelentőséggel bírnak azok az ingerek, amelyek képesek a ritmikus tevékenység fázisának átállítására, illetve természetes körülmények között a fázisviszonyok stabilizálására vagy normalizálására. Az ilyen jellegű ingereket zeitgebereknek nevezzük. A fő zeitgeber a fény, amely közvetlenül is hat (retinohypothalamicus tractus), de közvetett, melatoninprodukción gátló hatása révén érvényesülő kronobiotikus hatása is igen erőteljesnek mondható. A nem-fotikus zeitgeberek közé tartoznak a reguláris szociális interakciók és a testmozgás

1. ábra. A cirkadián időzítés rendszere (Rosenwasser, 2009 nyomán, módosítva).

SCN – suprachiasmatic nucleus (látóideg-keresztződés fölötti mag - hypothalamus); IGL – intergeniculate leaflet (thalamus); NPY – y- neuropeptid; GABA – gamma amino-butyric acid (gamma aminovajsav); GLU – glutamát; PACAP – pituitary adenylate cyclase activating peptide (hipofízeális adenilát ciklázt aktiváló peptid); SP – substance P (P szubsztancia); VIP – vazokatív intesztinális polipeptid; 5-HT – 5-hydroxytryptamine (szerotonin); AVP – arginin-vazopresszin; PK2 – prokineticin-2.

(motoros aktivitás), amelyek a geniculohypothalamicus tractus, illetve az agytörzsi és bazális előagyi inputok révén képesek befolyást gyakorolni az SCN neuronjainak aktivitására. Pszichiátriai szempontból kiemelkedő jelentőségű a szociális interakciók zeitgeber jellege, illetve az a farmakológiai megfigyelés, amely szerint a szerotonin az 5-HT1A és 5-HT7 receptorokon hatva markáns endogén kronobiotikus tényező (Bódisz, 2009b).

AZ ALVÁS HOMEOSZTÁZISÁNAK SZEREPE

Az élettani és viselkedéses változók napszakfüggősége, vagyis az azokban megfigyelhető diurnális változás nem csak a cirkadián inputot, hanem az alvásszükségletet, az utolsó alvasepizód óta eltelt időt is tükrözik, tükrözhetik. Az alvás homeosztázisa jelenlegi ismereteink szerint nagyrészt lokális, a neuroncsoportok, neuronhálózatok vagy akár kérgi kolumnák szintjén

is megjelenő folyamat. Ez azt jelenti, hogy az igénybevételelől függően egyes egymással szorosabb kapcsolatban álló neuroncsoportok az organizmus viselkedésének szintjén megjelenő alvástól némileg disszociáltan is átléphetik az ébrenlét-szerű és alvás-szerű üzemmód határát. Továbbá az alvás ideje alatt sem tekinthető minden neuronhálózat egyszerre, egyidejűleg alvásállapotban lévőnek. Az alvás statisztikai jelenség is, ami azt jelenti, hogy a viselkedéses alvás nagyszámú neurális hálózat alvás-üzemmódba váltásaként fogható föl. Ebből az is következik, hogy eltérő napszakokban, az utolsó alvásperiódus óta eltelt idő, illetve a funkcionális igénybevétel függvényében eltérő számú neurális hálózat vesz részt effektíven a viselkedés szervezésében, az összpontosítást és szellemi jelenlétet lehetővé tevő nagyfokú éberségtől a súlyos kialvatlanság miatti elégtelen, esetleg szétesett viselkedésorganizációig vagy a mély alvásig terjedő skálán (Krueger és Obál, 1993; Krueger és mtsai, 2008).

Az említett lokális alváshomeosztázis mechanizmusát illetően nagy valószínűséggel feltételezhetjük, hogy amögött parakrin módon ható és a szinaptikus jelátvitel intenzitásától függő tényezők – nagy valószínűség szerint az adozin és egyes szomnogén citokinek (interleukin-1 β , tumornekrózis-faktor- α) – állnak (Krueger és mtsai, 2008).

A fentiek módszertani következménye az, hogy a diurnális vagy napszakos változások megléte önmagában még nem engedi meg a cirkadián ritmusra való következtetések levonását, hiszen azok egyszerre tükrözik a cirkadián ritmust és az alvás homeosztázisának hatását. Csak a két tényezőt egyszerre kontrolláló specifikus módszertannal jellemezhető kronobiológiai vizsgálatok (pl. konstans rutin protokoll, erőltetett deszinkronizáció, stb.) engedik meg az elkülönült elemzést. Ennek hiányában ugyanakkor empirikusan megállapítható egyes változók napszakos megoszlása hagyományos alvás-ébrenlét mintázat mellett, ami azonban egyes klinikai mintákban (pl. depresszióban) zavart lehet.

A HANGULAT DIURNÁLIS RITMUSA

A hangulat és az affektivitás dimenzionális szerkezete

A hangulat, illetve az affektivitás dimenzionális szerkezetére vonatkozó vizsgálatok mára nagyrészt megcáfolták a negatív és a pozitív hangulati állapotok egyazon tengelyen való megjelenítésének szükségességét. Nem csak a klinikumban – egyes bipoláris kórképekben –, de az egészséges mintákon végzett tereptanulmányokban is rámutattak, hogy a pozitív és a negatív affektivitás önálló hangulati dimenziók, amelyek inkább csak a szélsőséges övezetben, illetve magas arousalszint mellett változnak egymással ellentétesen, amúgy inkább egymástól függetlennek tekinthetőek (Reich és Zautra, 2002). A pozitív hangulati dimenzióval jellemezhető emberek aktívnak, mámorosnak, lelkesnek és életerősnek írják le magukat. A negatív dimenzió mért magas pontszámot a félelem, a harag, a csüggedtség vagy az idegesség jellemzik. Ennek a koncepciónak természetesen a neurobiológiai alapjai is létszerűbbek, mint az egydimenziós megközelítésnek. Beszélnek ugyanakkor az általános éberség/serkentettség dimenziójáról is (arousal), ami szintén csak részben független az előbbiektől, ugyanakkor napszakfüggősége tekintetében elsőrendű jelentőséggel bír (Watson és mtsai, 1999).

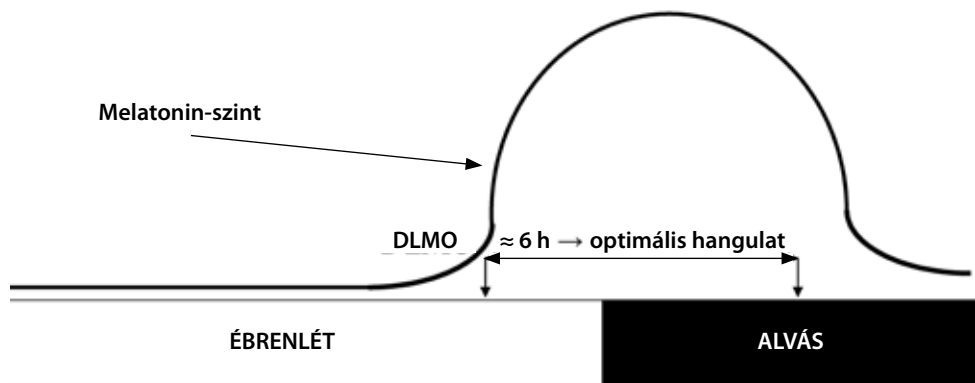
Az éberség diurnális ritmusa

A hangulatban és a közérzetben tapasztalható napszakfüggő ingadozások a dolog természetéből adódóan elsősorban az éberség vonatkozásában számottevőek. A szubjektív éberség a cirkadián moduláció és a homeosztatisz alvásreguláció kettős befolyása alatt áll. A diurnális ingadozás mintázata természetes körülmények között (hagyományos alvás-ébrenlét mintázat) a nap folyamán a reggeli ébredést követően növekvő, majd estefelé csökkenő éberségszintben nyilvánul meg. Ezt a dinamikát egy koradélutáni, átmenetinek mondható csökkenés töri meg (cirkaszemidián ritmus). Legtöbb embernél az éberség a déli órákban éri el a csúcát, a késő délutáni/kora esti csúcs másodlagos. Utóbbi vonatkozásban, illetve a csúcsok időzítésében viszont nagyfokú eltérések vannak a napszakos preferenciák (reggeli-esti vagy pacsirta-bagoly típusok) függvényében.

A fenti diurnális ingadozás cirkadián komponense vélhetően a magtemperatúrával szinkron éberség-ritmust jelent. Folyamatos ébrenlét állapotában vagy az alvás-ébrenlét ciklus és a cirkadián ritmus mesterséges disszociálásának körülményei között ugyanis az éberség szintje pozitívan korrelál a magtemperatúrával. Ez utóbbi a nap folyamán, kb. hajnali 4 órától kezdődően (nagy egyéni eltérésekkel) növekszik, és nagyjából este 8 körül éri el a csúcát. A magtemperatúra tehát bizonyos fokig a cirkadián arousal biológiai markerének is tekinthető. Ezzel a cirkadián hatással összegződik az alvás homeosztázisának hatása, ami hozzávetőlegesen az ébren töltött idővel arányosan csökkenő éberséget diktál. A két hatás eredője eltérő lehet akkor, ha az egyes komponensek eltérő súllyal, illetve eltérő módon vesznek részt a kialakításában. A megzavart vagy elégtelen alvás fokozhatja a homeosztatisz (ébren töltött időtől függő) komponens, míg a cirkadián ritmus fázisában tapasztalható egyéni különbségek vagy a cirkadián moduláció erőssége a napszaktól függő hatást módosíthatják (Bódizs, 2000).

A pozitív affektusok diurnális ritmusa

A hangulati állapotok pozitív dimenziója mentén megfigyelt diurnális ingadozás vonatkozásában meghatározónak mondható az a fordított U-alakú görbe, amit egymástól függetlenül több vizsgálat eredménye nyomán is leírtak (Wood és Magnello, 1992; Watson és mtsai, 1999; Murray és mtsai, 2002; Peeters és mtsai, 2006). Némely vizsgálatban következetesen délelőtt 10 és 12 óra között figyeltek meg a pozitív

2. ábra. A fázisszög és a hangulat összefüggésének ábrázolása.

Az optimális hangulati állapot elérése érdekében a DLMO (Dim Light Melatonin Onset - a melatonintermelés félhomályban mért kezdeti időpontja) és az alvással töltött periódus közepe közötti időnek 6 óra körülnek kell lennie.

affektus diurnális megoszlásának mintázatában megmutatkozó csúcsot (Wood és Magnello, 1992), mások ennél kicsit később (Watson és mtsai, 1999). A nemi különbségekkel kapcsolatos eredmények ellentmondóak: a férfiak erőteljesebb napszakfüggő hangulatingadozására utaló közlés mellett (Adan és Sánchez-Turet, 2001) ennek részben az ellenkezőjére utaló eredmények is vannak (Birchler-Pedross és mtsai, 2009). Idős korban csökken a napszakos hangulatingadozás amplitúdója (Monk és mtsai, 1992).

Az ébren töltött idő és a napszak (cirkadián fázis) elkülönült elemzését lehetővé tevő vizsgálatok egyértelműen rámutattak, hogy a pozitív hangulati dimenzió diurnális ingadozását elsősorban cirkadián és nem homeosztatisz tényezők determinálják (Boivin és mtsai, 1997; Birchler-Pedross és mtsai, 2009), jóllehet a két tényező között szignifikáns és nem-additív jellegű interakció is megfigyelhető. Utóbbi lényegében azt jelenti, hogy az alvás-ébredés ciklus cirkadián ritmushoz képest történő kismértékű eltolódása is számottevő hangulatváltozást vonhat maga után.

A cirkadián ritmus és az alvás-ébredés ciklus egymáshoz viszonyított fázisszöge más eredmények szerint is jelentős hatással van a pozitív affektivitásra: eszerint a korai fekvés, de nem a korai ébredés az, ami a másnapi pozitív hangulat megbízható, és az össz-alvásidőnél fontosabbnak látszó előrejelzője (Totterdell és mtsai, 1994). Mindez arra utal, hogy az optimális hangulat az alvás-ébredés ciklus és a cirkadián ritmus egy jellegzetes fázisszögéhez kötött.

Ennek optimumát a különböző vizsgálatok eredményei nyomán hozzávetőlegesen 6 órában adják meg, ami a félhomályban mért melatonintermelési periódus kezdete és az aktigráfiával becsült alvásperiódus közepe közötti időtartamra vonatkozik (2. ábra). Ettől eltérő fázisszöget mérnek hangulatzavarokban, a kronoterápia sikere pedig a fázisszög normalizálásának függvénye (Lewy és mtsai, 2006).

A pozitív affektivitás diurnális mintázatának döntően cirkadián meghatározottsága viszont távolról sem jelenti azt, hogy az alvás homeosztázisa egyáltalán ne hatna a hangulatnak erre az összetevőjére. A kialvatlanság miatti magas alvásnyomás (40 órás alvásmegvonás) szignifikánsan csökkenti a well-being pontszámokat és ez a hatás idős személyek és nők esetében kifejezettebb (Birchler-Pedross és mtsai, 2009).

Ennek értelmében megállapítható, hogy a pozitív hangulati állapot hagyományos körülmények között a nap, illetve az ébren töltött periódus közepén vagy annál némileg korábban valószínűsíthető. Ennek a jelenségnek egy értelmezését adja az elképzelés, amely szerint az evolúciós múltban a jutalmazás maximális valószínűsége a nappali órákban és világosban csúcsozott ki, a hangulat diurnális mintázata pedig a prediktív homeosztázis egyik esete, vagyis az erre adott filogenetikus válasz (Watson és mtsai, 1999; Peeters és mtsai, 2006). A filogenetikus magyarázatot erősíti az agyi jutalmazó (dopaminerg) rendszer és a cirkadián ritmus újabban feltárt, szoros, kétirányú kapcsolata is (Webb és mtsai, 2009).

Van-e a negatív affektivitásnak diurnális ritmusa?

A pozitív affektivitással szemben a negatív affektusok sajátossága, hogy azok jellegzetes diurnális mintázattal nem rendelkeznek (Watson és mtsai, 1999; Murray és mtsai, 2002; Peeters és mtsai, 2006), illetve cirkadián ritmicitásukra vonatkozóan sem találtak meggyőző bizonyítékokat (Murray és mtsai, 2002). Mindez azt sugallja, hogy a pozitívval szemben a negatív hangulati állapotok megjelenésének tendenciája nem függ a napszaktól, alapvetően alacsony szintű negatív affektív tónus jellemzi a napot, viszont az aktuális veszélyek és kihívások által a rendszer bármikor könnyen mobilizálható (Peeters és mtsai, 2006). Az alvásmegvonás, vagyis a homeosztatisz alvásszabályozó rendszer aktiválásának a negatív (depresszív) hangulatra gyakorolt hatását a kronotípusok modulálják: reggeli (pacsirta) típusú alanyokban a teljes alvásmegvonás fokozza, esti (bagoly) típusúakban csökkenti a depresszív hangulatot (Selvi és mtsai, 2007).

PSZICHOPATOLÓGIAI IMPLIKÁCIÓK: HANGULATZAVAROK ÉS CIRKADIÁN RITMICITÁS

A depresszió tüneteinek diurnális jellege

A cirkadián ritmusok és a hangulat kapcsolata számos ponton érintik a hangulatzavarok kérdéskörét. Ezek közül a klinikai gyakorlat szempontjából talán legfontosabb a major depresszióban megfigyelhető diurnális hangulatingadozás, illetve a tüneti kép súlyosságának napszakfüggősége. Major depresszió esetén az állapot „típusos” napszaki ingadozása, vagyis a reggeli mélypont és a délutánra, estére javuló állapot (amely nemcsak a hangulatra, hanem az étvágyra és a szellemi, ill. fizikai aktivitásra is vonatkozik), rendkívül fontos diagnosztikus jel, és még viszonylag enyhe depresszió esetén is annak primér (vagyis „biológiai”) jellegére utal. Egyes felvetések szerint ilyen esetekben a depresszió az esti órákra való spontán javulását az alvás megszakítja, és – legalábbis fenomenológiai értelemben – ezzel lenne magyarázható az alvásmegvonás antidepresszív hatása. És valóban, a teljes vagy részleges alvásmegvonás elsősorban azon depressziós betegeknél hatékony, akiknél ez a típusos (estére javuló tendenciát mutató) napszaki ingadozás kimutatható (Goodwin és Jamison, 2007; Svestka, 2008). Nem egyértelmű azonban, hogy ez az erőteljesen negatív hangulat mennyiben tükrözi az örömtelenséget, azaz a pozitív affektusok rendszerének zavarát, és mennyiben a negatív affektivitás rendszerének

túlzott működését. Annál is inkább, mivel, mint láttuk, az extrém övezetekben a két rendszer együtt mozog, illetve a depresszió definíciója mindkettőt megengedi (örömmérsékre való képtelenség, illetve negatív hangulati állapotok). Tény viszont, hogy egy depressziós populáción is elvégzett vizsgálat eredményei szerint a hangulatzavar a pozitív affektivitás diurnális mintázatának megváltozásával (a ritmus későbbi akrofázisával) és a negatív affektivitás napi ritmusának megjelenésével is kapcsolatos. Utóbbit nem depressziós populációban nem sikerült megfigyelni, depressziótól szenvedők körében viszont markáns reggeli negatív affektivitási csúcs volt megfigyelhető (Peeters és mtsai, 2006). Egy vizsgálat szerint a hangulati állapot diurnális fluktuációja a depresszió melankóliás jegyeivel jár együtt, függetlenül attól, hogy a tüneti rosszabbodás reggel vagy este csúcsosodik ki (Morris és mtsai, 2007), míg mások szerint unipoláris major depresszióban szenvedők között esti kronotípus esetén szignifikánsan gyakoribbak voltak a melankóliás tünetek (Gaspar-Barba és mtsai, 2009). A depresszió különböző klinikai altípusai eltérőek lehetnek a pozitív-negatív affektivitás rendszerei és a cirkadián ritmussal való kapcsolatuk tekintetében. Watson és mtsai (1999) véleménye szerint a melankolikus depressziót a pozitív affektivitás rendszerének krónikusan csökkent működése jellemzi. Ugyanakkor bipoláris affektív kórképek interepizód intervallumaiban az alvás és a napi tevékenységek ritmikusságának zavartsága a kognitív diszfunkciók független prediktorának bizonyult (Giglio és mtsai, 2009). Remisszióban lévő bipoláris páciensek körében a hangulatzavarban nem szenvedő alanyokhoz képest esti (bagoly típusú) cirkadián preferenciát figyeltek meg (Giglio és mtsai, 2009).

A cirkadián preferencia egyénekre jellemző típusa (pacsirta vs. bagoly típus) érdekes összefüggéseket mutat a depresszió klinikai tüneteivel. Egy száz, ambulánsan észlelt unipoláris major depressziós betegről szóló vizsgálat szerint a betegek 20-20 százaléka volt a reggeli (pacsirta), ill. az esti (bagoly) típusba besorolható, míg a betegek 60 százalékára az ilyen preferencia nem volt jellemző. A reggeli (pacsirta típusú) cirkadián preferenciát mutató betegekkel összehasonlítva az esti (bagoly) típusúak depressziója szignifikánsan súlyosabb volt és ez a különbség szignifikáns maradt akkor is, ha az elemzésből a Hamilton Depresszió Skála alvás-tételét kihagyták. Mindezeket túl az esti típusú betegek szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el az öngyilkossági gondolatok, a munka- és aktivitáscsökkenés, a szorongás, valamint a paranoid tünetek vonatkozásában is. Az esti típusú

depressziós betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a melankóliás jelleg mint a reggeli típusúaknál (94% vs. 52%), de a két csoport között nem volt különbség az alvási paramétereket (alvás-latencia, alvásidő, a szubjektív alvásminőség, az alváshatékonyság, stb.) illetően, kivéve természetesen azt a tényt, hogy a reggeli típusú betegek (per definíció) több mint két órával előbb aludtak el, illetve ébredtek fel (Gaspar-Barba és mtsai, 2009). Túl azon, hogy a bagoly típusú emberek depressziója tehát egészében véve súlyosabb, mint a pacsirta típusúaké, náluk sokkal gyakrabban figyelhető meg a depresszió szezonális (téli) incidenciája (Murray és mtsai, 2003), ami jól megfelel annak a megfigyelésnek, hogy a hangulat cirkannuális fluktuációja elsősorban szintén az esti típusú egyéneknél figyelhető meg még egészséges populációban is (Natale és mtsai, 2005). Úgy tűnik tehát, hogy az esti kronotípus depresszióra és szorongásos betegségekre hajlamosító tényező, míg a reggeli típus inkább protektív e tekintetben (Tonetti és mtsai, 2009).

Optimális cirkadián fázisszög, hangulat és depresszió

A fenti megfigyelésekkel szorosan összekapcsolható a másik explicit klinikai fontosságú tényező, a depressziós hangulat és a cirkadián diszreguláció, pontosabban az alvás-ébredés ciklus és a cirkadián ritmus közötti fázisszög kérdésköre. Ennek oka, hogy az esti kronotípusú személyek cirkadián ritmusa a reggeli kronotípusúakénál kevésbé rigid, környezeti változásokkal könnyebben változtatható, ugyanakkor gyakran már önmagában egy fáziskésést takar (Roenneberg és mtsai, 2003). Kezdetben inkább csak a szezonális depresszióval kapcsolatban írtak le egyértelmű összefüggéseket, azaz a 6 órától jelentősen eltérő fázisszöget, illetve annak normalizálása esetén a hangulat javulását, de legújabbban a nem szezonális depresszió tekintetében is biztató megfigyelések vannak. Mindez legegyszerűbben úgy összegezzhető, mint a nem megfelelő időben történő alvás hangulatra gyakorolt negatív hatása (Lewy és mtsai, 2006; Lewy, 2007; Lewy, 2009; Emens és mtsai, 2009). Ezt a jelenséget a belső koincidencia modellje is leírja, rámutatva, hogy a tényleges alvásperiódus és a cirkadián ritmus deszinkronizálódása többnyire cirkadián phase shift-tel magyarázható, amit a depresszióban gyakran megfigyelt rendellenesen rövid REM-látencia is alátámaszt. Utóbbi a habituális alvásperiódushoz képest előretolódott cirkadián ritmust fejez ki (Wehr és Wirz-Justice, 1981). Mindamellet, az aktuális kutatások arra utalnak, hogy az affektív kórképekkel

jellemezhető populációban, a fenti kronotípusokra vonatkozó érveléseinkkel összhangban számszerűen dominálnak a fázis-késéssel jellemezhető páciensek (Lewy, 2009).

Számos modell értelmezi tehát a hangulatzavarokat cirkadián ritmuszavarként. Mivel az SCN egyik vélhető humorális kimenete a PK2, megvizsgálták a PK2 receptor gén és a hangulatzavarok lehetséges kapcsolatát. Egy Japánban, kis mintán végzett vizsgálat szerint a PK2 receptor gén és a hangulatzavarok között szignifikáns összefüggés van, amit azonban más populációkon is meg kell erősíteni ahhoz, hogy általánosítható megállapítást tehessünk ezen együttjárás vonatkozásában (Kishi és mtsai, 2009). A feltételezést mindenesetre erősíteni látszik az az állatkísérletes eredmény, amely szerint az intracerebroventrikuláris PK2 infúzió szorongásra és depresszióra utaló hatásokat idéz elő a különböző viselkedéses tesztekben (Li és mtsai, 2009).

Alvászavar és cirkadián ritmuszavar depresszióban

A megzavart alvás-ébredés ciklicitás részben a cirkadián diszreguláció egyik tünete, amely különös jelentőséggel bír a depresszió patofiziológiájában. Az alvászavar (az esetek többségében inszomnia, ritkábban hiperszomnia) nemcsak a depressziós epizód egyik legkorábbi és leggyakoribb tünete, hanem a szuicidium szignifikáns prediktora (Fawcett és mtsai, 1990; McGirr és mtsai, 2007). Unipoláris depressziós betegekre inkább az inszomnia, míg bipoláris depresszióra elsősorban a hiperszomnia jellemző (Goodwin és Jamison, 2007). Aktuálisan major depressziós epizódban szenvedő betegeknél a DSM-IV atípusos tünetek (a hangulat reaktivitása, hiperszomnia, hiperfágia, „laden paralysis”, interperszonális érzékenység) a bipoláris II lefolyás szignifikáns prediktorai, és közülük a hiperszomnia az az egyetlen tünet, amely a legnagyobb valószínűséggel kapcsolódik a bipoláris II diagnózishoz (Benazzi és Rihmer, 2000). A hiperszomnia tehát a major depressziós epizód bipoláris jellegének megbízható prediktora, ennek pedig a terápia megválasztásában van nagy jelentősége (Rihmer és Akiskal, 2006).

A kezeletlen inszomnia és megzavart alvás a depresszió egyik legfontosabb rizikófaktora, illetve a kezeletlen alvászavarok egyik leggyakoribb szövődésének a depresszió (Ohayon, 2007; Taylor és mtsai, 2003, 2007). Mindezeket túlmenően a depresszió tüneteinek kialakulásában és a lefolyás alakulásában rendkívül fontos szerepet játszanak az alvással

és a cirkadián ritmussal összefüggő faktorok. Ezek a faktorok függetlenek a depresszió típusaitól és altípusaitól, hiszen unipoláris depresszióban és bipoláris zavarban egyaránt észlelhetők, és úgy tűnik, a depresszió általános jellemzői közé tartoznak, lefolyástól és súlyosságtól függetlenül. A depresszió tünettannának megfelelően a cirkadián ritmus egyes komponenseinek zavarai is heterogén képet mutathatnak depresszióban, úgy tűnik azonban, hogy maga a cirkadián ritmus zavar a depresszió általános jellemzője (Feldman-Naim és mtsai, 1997; Gordijn és mtsai, 1994; Tolle és Goetze, 1987). Fontos adat továbbá, hogy depresszióban a clock-gének diszfunkciója is megfigyelhető (Turek, 2007).

PATOFIZIOLÓGIAI MODELLEK: MILYEN CIRKADIÁN FOLYAMATOK JÁTSZHATNAK KÖZVETLEN PATOMECHANISZTIKUS SZEREPET A DEPRESSZIÓBAN?

Melatonin receptor hatás

A nem megfelelően ellenőrzött tartalmú és hatá-
sú, többnyire recept nélkül kapható melatonin-
készítményekkel kapcsolatos, időnként a médiában
tapasztható lelkes hírverés nagyon megnehezíti azt,
hogy tisztán lássuk igazi jelentőségét és valódi hasz-
nálhatóságát: ennek köszönhetően a lelkes és nem
megfelelő használat után hatástalanság és kiábrán-
dultság következik. A melatonin a sötétség „hírvívő-
je” a szervezetben, és szintjének változása pontosan
követi a fényviszonyokat (Birchler-Pedross és mtsai,
2009; Bódizs, 2009a). A fény/sötétség váltakozásának
ritmusbeállító, „zeitgeber” hatása eddigi tudásunk
szerint főként a melatonin rendszeren keresztül ér-
vényesül. Depresszióban a melatonin aktivitás növe-
kedését (Sekula és mtsai, 1997; Szymanska és mtsai,
2001) és csökkenését egyaránt leírták (Brown és mtsai,
1985; Wetterber és mtsai, 1992), az abszolút értékek
változása mellett azonban inkább a melatoninszint
cirkadián ritmusának megbomlása állhat a tünetek
mögött. A kezelés szempontjából tehát elsősorban
a megfelelő időzítéssel végzett melatonin-receptor
hatás erőteljes cirkadián ritmust szinkronizáló
hatását kell megemlítenünk. A részben melatonin
agonista agomelatin erőteljes kronobiotikus hatás-
sal is rendelkezik (Leproult és mtsai, 2005). A szer
posztzinaptikus 5HT_{2C} antagonistizmusa, mely
a frontális noradrenerg és dopaminerg hatások mellett
a lassú hullámú alvás támogatása révén, az erőteljes
melatonin-agonista aktivitás pedig a cirkadián ritmus
reszinkronizációja révén egyszerre biztosíthatja a szer

markáns antidepresszív hatását (Millan és mtsai, 2003;
Quera Salva és mtsai, 2007). Számos közvetett adat
utal arra a feltételezésre, miszerint az antidepresszív
hatás mögött a két receptortípussal kapcsolatos
mechanizmus szinergizmusa és a depresszióban
megfigyelt cirkadián ritmuszavar normalizációja áll
(Racagni és mtsai, 2007; Popoli, 2009).

A két folyamat modell szerepe

Mint láttuk, a hangulatra mind a két különböző,
alvást szabályzó folyamat hat: a hangulat elég jól követi
a maghőmérséklet cirkadián ritmusát: a hangulat reg-
gel a legkevésbé jó, és a nap folyamán végig emelke-
dik – legalábbis a cirkadián, „C folyamat” szabályzá-
sa szerint. Ugyanakkor az alvás-ébrenlét ciklus, vagyis
az „S folyamat-kapcsolt hangulat” a legjobb akkor,
amikor az alvásnyomás kisebb (vagyis az ébredés
után), és minél hosszabb ideig vagyunk fenn, annál
rosszabb. Nagyon leegyszerűsítve tehát az S folyamat
biztosítja a délelőtti, a C pedig a délutáni jó hangula-
tot – a hangulat tehát akkor jó, ha a cirkadián ritmus
és az alvás-ébrenlét ciklus egymással egyensúlyban
van. A két folyamat fáziseltolódása hirtelen hangulati
ingadozásokhoz vezethet – ez szubklinikusan is igaz,
de depressziós betegek esetén felerősödve jelentke-
zik (Boivin és mtsai, 1997). A két folyamat ritmusos
stabilitása tehát elengedhetetlen a stabil euthymia
fenntartásához (Wirz-Justice és mtsai, 2009; Birchler-
Perdoss és mtsai, 2009).

Depresszióban észlelhető fázis-előrehozatali komponensek

Depresszióban számos fiziológiai paraméter 24 órás
fázisa lerövidül (REM-latencia, testhőmérséklet,
ébredés, kortizol-ritmus), és így az alvás-ébrenlét rit-
mushoz képest jelentős előretolódás jellemzi – meg-
bomlik tehát a cirkadián ritmus és az alvás-ébrenlét
ritmus fent részletezett kényes egyensúlya. Ha a napi
ritmus többi elemét (főleg az elalvást) is előrehozzuk,
és így szinkronba hozzuk, akkor a tünetek javulnak
(Borbély és Wirz-Justice, 1982; Wehr és mtsai, 1979).
Egyes depresszióban használt gyógyszerek (egy-
es MAO-gátlók, ill. fázisprofilaktikumok) pedig meg-
nyújtják a depresszióban megrövidült cirkadián rit-
must (Kripke, 1983) – igaz más szerek azonban nem,
sőt egyes szerek kifejezetten fázisrövidítő hatásúak
(Duncan, 1996; Sprouse és mtsai, 2006). A fázis-
előrehozatal további magyarázata lehet az is, hogy
depressziós betegekben a szinkronizáló ingerekre
(„zeitgeberekre”) való reagálás képessége gyengül meg

(Souetre és mtsai, 1989). Egyes vizsgálatok szerint a gyengült szinkronizáció hátterében a cirkadián ritmus belső „pacemakerként” működő CLOCK - gének polimorfizmusai állhatnak (Bunney és Bunney, 2000; Wirz-Justice, 2006). A CLOCK - gének által mediált folyamatok további vizsgálata számos betegség – többek között a depresszió – patomechanizmusának jobb megértésében segíthet.

A lassú hullámú alvás és REM-alvás arányának megbomlása

Régóta ismert tény a REM-alvás arányának megnövekedése depresszióban: az első REM fázis hamarabb jelentkezik, és a REM-fázisok tovább tartanak. Korábban azt feltételezték, hogy az antidepresszívumok és a részleges alvásmegvonás is a REM szupresszió keresztül hatnak. A kettős hatású, valamint dopaminerg szereknek ugyanakkor nincs REM szupressziós hatásuk (Argyropoulos és Wilson, 2005), az alvásmegvonással végzett kezeléseknél pedig valószínűleg az időzítés, és nem a REM-megvonás vezet eredményhez.

A szociális zeitgeberék és a depresszió

Az emberi cirkadián ritmus egyik fontos ritmusbeállító zeitgebere a társas aktivitás. Hétköznapi tény az is, hogy a súlyos, depresszogennek tartott tárgyvesztések (pl. a gyász) a megszokott hétköznapi aktivitás és ritmus jelentős megváltozásával járnak (Brown és mtsai, 1996). Egy hozzátartozó halála vagy válás után, vagy munkanélkülivé váláskor nemcsak elvesztünk valakit vagy valamit, hanem a veszteséggel együtt mindennapi rutin tevékenységeink is megváltoznak. Gyökeresen megváltozik a mindennapi rutin gyermek születése esetében is, különösen az azt gondozó édesanya számára. A szociális ritmusok zavara pedig fontos része a depressziós állapotnak (Ehlers és mtsai, 1993). Az is közzismert a mindennapi pszichoterápiás gyakorlatból, hogy a napi aktivitás újrastrukturálása megkerülhetetlen része mind a depresszió, mind a gyász hatékony pszichoterápiájának – elképzelhető, hogy ezekben a pszichoterápiás beavatkozásokban a cirkadián ritmus újraszabályozása lényeges szerepet játszik a terápiás hatásban.

Láthatjuk tehát, hogy a cirkadián folyamatok lényeges szerepet játszanak mind a hétköznapi hangulat szabályzásában, mind az affektív zavarok patofiziológiájában. A cirkadián ritmusokat működtető endogén és környezeti folyamatok részletesebb megismerése valószínűleg segít majd

a depresszió patomechanizmusának jobb megismerésében, és ezen keresztül az erre vonatkozó biológiai és pszichoszociális elméletek integrációjában is.

Nyilatkozat. Az elvégzett munkáért a szerzők anyagi támogatást kaptak a Servier Hungária Kft-től. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és nem jelent támogatást a márkanévek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése.

Levezetési cím. Dr. Bódizs Róbert, MTA-BME Kognitív Tudományi Kutatócsoport, BME Kognitív Tudományi Tanszék, 1111 Budapest, Stoczek u. 2., ST. épület 304.
tel.: (+3620) 822-3576 / fax: (+361) 463-1072
e-mail: rbodizs@cogsci.bme.hu
web: www.bodizs-lab.hu

IRODALOM

- Adan A, Sánchez-Turet M (2001). Gender differences in diurnal variations of subjective activation and mood. *Chronobiol Int* 18(3):491–502.
- Argyropoulos SV, Wilson SJ (2005). Sleep disturbances in depression and the effect of antidepressants. *Int Rev Psychiatry* 17:237–245.
- Birchler-Pedross A, Schröder CM, Münch M, Knoblauch V, Blatter K, Schnitzler-Sack C, Wirz-Justice A, Cajochen C (2009). Subjective well-being is modulated by circadian phase, sleep pressure, age, and gender. *J Biol Rhythms* 24(3):232–42.
- Benazzi F, Rihmer Z (2000). Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Res* 93: 257–262.
- Bódizs R (2000). Alvás, álom, bioritmusok. Medicina. Budapest.
- Bódizs R (2009a). A melatonin, az alvás és a cirkadián ritmusok: elméleti megfontolások és kronofarmakológiai alkalmazásai. *Lege Artis Medicinae* 19(6–7):369–74.
- Bódizs R (2009b). Hullámok nyelvén: a szerotonin és az alvási oszcillációk. *Neuropsychopharmacol Hung* 11(3):191–99.
- Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ, Duffy JF, Folkard SF, Minors DF, Totterdell P, Waterhouse JM (1997). Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 54:145–52.
- Borbély AA, Wirz-Justice A (1982). Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1:205–10.
- Brown RP, Caroff S, Kocsis JH et al (1985). Nocturnal serum melatonin in major depressive disorder before and after desmethylimipramin treatment. *Psychopharmacol Bull* 21:579–81.
- Brown LF, Reynolds CF, Monk TH, Prigerson HG, Dew MA, Houck PR, Mazumdar S, Buysse DJ, Hoch CC, Kupfer DJ (1996). Social rhythm stability following late-life spousal bereavement: association with depression and sleep impairment. *Psychiatry Res* 62:161–9.
- Bunney WE, Bunney BG (2000). Molecular clock genes in man and lower animals: possible associations for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 22:335–45.
- Duncan WC (1996). Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 71:253–312.
- Ehlers CL, Kupfer DJ, Frank E, Monk TH (1993). Biological rhythms and depression: the role of zeitgebers and zeitstörers. *Depression* 1:285–93.

15. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J (2009). Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 168(3):259–61.
16. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, Clark DC, Young MA, Hedeker D, Gibbons R (1990). Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 147:1189–94.
17. Feldman-Naim S, Turner EH, Leibenluft E (1997). Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58:79–84.
18. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, Ontiveros-Urbe MP, Natale V, De Ronchi D, Serretti A. (2009). Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* 119:100–6.
19. Giglio LM, Magalhães PVS, Kapczinski NS, Walz JC, Kapczinski F (2009). Functional impact of biological rhythm disturbance in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.08.003
20. Giglio LMF, Magalhães PVS, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F (2009). Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath* doi: 10.1007/s11325-009-0301-3
21. Goodwin FK, Jamison KR (2007). Manic-Depressive Illness. Bipolar disorders and recurrent depression. Oxford University Press, New York.
22. Gordijn MC, Beersma DG, Bouhussy AL, Reinink E, Van den Hoofdakker RH (1994). A longitudinal study of diurnal mood variation in depression: characteristics and significance. *J Affect Disord* 31:261–73.
23. Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T, Kinoshita Y, Kawashima K, Yamanouchi Y, Ozaki N, Iwata N (2009). Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. *Neuromolecular Med* 11(2):114–22.
24. Klisch C, Mahr S, Meissl H (2006). Circadian activity rhythms and phase-shifting of cultured neurons of the rat suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int* 23(1-2):181–90.
25. Kripke DF (1983). Phase-advance theories for affective illness. In: Wehr TA, Goodwin FK (eds). *Circadian Rhythms in Psychiatry*. Pacific Grove, Calif: Boxwood Press.
26. Krueger JM, Obál F (1993). A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res* 2(2):63–9.
27. Krueger JM, Rector DM, Roy S, Van Dongen HP, Belenky G, Panksepp J (2008). Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies. *Nat Rev Neurosci* 9(12):910–9.
28. Leproult R, Van Onderbergen A, L'hermite-Baleriaux M, Van Cauter E, Copinschi G (2005). Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin Endocrinol* 63:298–304.
29. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K (2006). Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 23(1-2):403–12.
30. Lewy AJ (2007). Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 72:623–36.
31. Lewy AJ (2009). Circadian misalignment in mood disturbances. *Curr Psychiatry Rep* 11(6):459–65.
32. Li JD, Hu WP, Zhou QY (2009). Disruption of the Circadian Output Molecule Prokineticin 2 Results in Anxiolytic and Antidepressant-like Effects in Mice. *Neuropsychopharmacology* 34:367–73.
33. McGirr A, Renaud J, Seguin M, Alda M, Benkelfat C, Lesage A, Turecki G. (2007). An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk of suicide completion in major depressive disorder. A psychological autopsy study. *J Affect Disord* 97:203–9.
34. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 306:954–64.
35. Monk TH, Buysse DJ, Reynolds III, CF, Jarrett DB, Kupfer DJ (1992). Rhythmic versus homeostatic influences on mood, activation and performance in young and old man. *J Gerontol* 47(4):221–7.
36. Morris DW, Rush AJ, Jain S, Fava M, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Khan AY, Trivedi MH (2007). Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry* 68(9):1339–47.
37. Murray G, Allen, NB, Trinder J (2002). Mood and the circadian system: Investigation of a circadian component in positive affect. *Chronobiol Int* 19(6):1151–69.
38. Murray G, Allen NB, Trinder J (2003). Seasonality and circadian phase delay: Prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards eveningness. *J Affect Disord* 76:15–22.
39. Murray CJL, Lopez AD (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498–504.
40. Natale V, Adan A, Scapellato P (2005). Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res* 136:51–60.
41. Ohayon M (2007). Insomnia: a ticking clock for depression? *J Psychiatr Res* 41(11):893–4.
42. Peeters F, Berkhof J, Delespaul P, Rottenberg J, Nicolson NA (2006). Diurnal mood variation in depressive disorder. *Emotion* 6(3):383–91.
43. Popoli M (2009). Agomelatine: innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009;23 Suppl 2:27–34.
44. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C (2007). Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:691–6.
45. Racagni G, Riva M, Popoli M (2007). The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 22:S9–14.
46. Reich JW, Zautra AJ (2002). Arousal and the Relationship Between Positive and Negative Affect: An Analysis of the Data of Ito, Cacioppo, and Lang (1998). *Motivation and Emotion* 26(3):209–22.
47. Rihmer Z, Akiskal HS (2006). Do antidepressants (h)reat(en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 94:3–13.
48. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 18(1):80–90.
49. Rosenwasser AM (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev* 61(2):281–306.
50. Sekula LK, Lucke JF, Heist EK, Czambel RK, Rubin RT (1997). Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XV: Mathematical modelling of nocturnal melatonin secretion in major depressives and normal controls. *Psychiatry Res* 69:143–53.
51. Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L (2007). Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res* 16:241–4.
52. Souetre E, Salvata E, Beluoglu J, Pringuey D, Candito M, Krebs B, Ardisson JL, Darcourt G (1989). Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 28:263–78.

53. Sprouse J, Braselton J, Reynolds L (2006). Fluoxetine modulates the circadian clock via phase advances via suprachiasmatic nucleus neural firing. *Biol Psychiatry* 60:896–9.
54. Svestka J (2008). Sleep deprivation therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 29:65–92.
55. Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M (2001). Diurnal profiles of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 22:192–8.
56. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep* 30(2):213–8.
57. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH (2003). Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med* 1:227–47.
58. Tolle R, Goetze U (1987). On the daily rhythm of depression symptomatology. *Psychopathology* 20:237–49.
59. Tonetti L, Fabbri M, Natale V (2009). Relationship between circadian typology and big five personality domains. *Chronobiol Int* 26:337–47.
60. Totterdell P, Reynolds S, Parkinson B, Briner RB (1994). Association of sleep with everyday mood, minor symptoms and social interaction experience. *Sleep* 17(5):466–75.
61. Turek FW (2007). From circadian rhythms to clock genes in depression. *Int Clin Psychopharmacology* 22(Suppl 2):S1–8.
62. Watson D, Wiese D, Vaidya J, Tellegen A (1999). The Two General Activation Systems of Affect: Structural Findings, Evolutionary Considerations, and Psychobiological Evidence. *J Pers Soc Psychol* 76(5):820–38.
63. Webb IC, Baltazar RM, Lehman MN, Coolen LM (2009). Bidirectional interactions between the circadian and reward systems: is restricted food access a unique zeitgeber? *Eur J Neurosci* 30:1739–48.
64. Wehr TA, Wirz-Justice A (1981). Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. In: Koella WP, editor. *Sleep* 1980. Karger: Basel.
65. Wehr TA, Wirz-Justice A, Goodwin FK, Duncan WC, Gillin JC (1979). Phase advance of a circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 206:710–3.
66. Wetterberg L, Aperia B, Gorelick DA, Gwirtzman HE, McGuire MT, Serafetinides EA, Yuwiler A (1992). Age, alcoholism and depression are associated with low levels of urinary melatonin. *J Psychiatry Neurosci* 17:215–24.
67. Wirz-Justice A (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 21(suppl):S11–5.
68. Wirz-Justice A, Brommundt V, Cajochen C (2009). Circadian disruption and psychiatric disorders: the importance of entrainment. *Sleep Medicine Clinics* 4(2):273–84.
69. Wood C, Magnello ME (1992). Diurnal changes in perceptions of energy and mood. *J Roy Soc Med* 85:191–4.
70. Wulff K, Porcheret K, Cussans E, Foster RG (2009). Sleep and circadian rhythm disturbances: multiple genes and multiple phenotypes. *Curr Opin Gen Dev* 19:237–46.

Mood, mood fluctuations and depression: role of the circadian rhythms

The statement that circadian rhythmicity is an important component of mood regulation as well as a driver of mood disorders is supported by a growing body of evidence. Diurnal rhythms of the positive and negative components of mood as well as of the level of arousal depend on the circadian phase, the homeostatic sleep regulatory mechanisms and the harmonic interaction of the circadian and homeostatic processes. The chronopathological symptoms which are typical in depression and explain the blunted mood of depressive patients are of the phase-advance and phase-delay type characterized by a misalignment between the circadian rhythms and the sleep-wake schedules, best described by the phase-angle alterations. The abnormal phase angle between circadian rhythms and the timing of the sleep period could emerge from an interaction of the chronotypes and other constitutional factors with adverse environmental effects (inadequate zeitgebers) leading to a disharmony between the diurnal components of mood regulation and consequent extreme mood states. The aim of the chronotherapies of depression and of other affective disorders is that of resynchronizing the circadian rhythms or in other words to reconstitute the harmony between these subsystems. Pharmacological approaches, lifestyle changes and specific chronotherapeutic interventions might help to achieve this goal.

Keywords: depression, chronobiology, circadian rhythms, mood