Psykiatri og døgnrytmer

Klaus Martiny[1], Carlo Volf[1], Signe Dunker Svendsen[1], Mette Kragh[2], Helle Østergaard Madsen[1] & Ida Hageman[1]

STATUSARTIKEL

1) Afdeling O, Psykiatrisk Center København
2) Afdeling for Depression og Angst, Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2018;180:V04180278

Kronobiologi er læren om primært cirkadiske rytmer i det biologiske system med en periode på ca. 24 timer. *Entrainment* beskriver, hvordan et regelmæssigt eksternt stimulus fra en såkaldt *zeitgeber* justerer døgnrytmen til 24 timer (**Figur 1**). Lys fungerer som den vigtigste *zeitgeber*, der via retinale receptorer til hjernens biologiske ur i nucleus suprachiasmaticus (SCN) opretholder en stabil 24-timers søvn-vågen-rytme. Et lyssignal om morgenen medfører en fremrykning af søvnen til tidligere på døgnet, mens lys om aftenen medfører en forsinkelse af søvnen til senere på døgnet (**Figur 2**). Andre vigtige *zeitgebers* er social kontakt, spisning og motion, som på lignende måde har forskellige effekt på døgnrytmen afhængig af tidspunktet for stimulering. Ved fravær af *zeitgebers*, dvs. under isolation og svagt lys, vil søvn-vågen-rytmen have en periodelængde på ca. 24,2 timer og således drive til senere på døgnet. Næsten alle kroppens celler, inklusive kortikale neuroner, har klokkegener. Disse har behov for tidsgiversignaler fra SCN for at sikre et orkestreret samspil af organfunktionerne. Et dertil knyttet klinisk begreb er kronotype, der angiver en persons præferencer for aktivitet gennem døgnet (A- og B-mennesker). Kronoterapi er behandling, der er baseret på korrektion af døgnrytmen og den sæsonbetingede rytme. Sæsonbetingede ændringer i søvn, social funktion, humør, appetit og energi kan vurderes med Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).

HOVEDBUDSKABER

- Der er aktive klokkegener i de fleste celler i organismen, inklusive i hjernen. Disse genererer en rytmisk aktivitet af en lang række biologiske processer. For at vedligeholde og samordne en stabil rytme i organismen kræves regelmæssige eksterne stimuli, såkaldte *zeitgebers*, hvoraf den primære er lys. *Zeitgebers* »stiller« det indre ur, som sekundært synkroniserer søvn-vågen-rytmen og rytmen af kroppens organfunktioner som f.eks. leverens metabolisme.
- I psykiatrien kan man bruge denne viden til behandling af depression ved at sikre tilstrækkelige stimuli til det indre ur, primært i form af tilstrækkeligt lys på de rette tidspunkter af døgnet, men også gennem andre *zeitgebers* som socialt samvær, måltider og motion. Søvnens placering på døgnet er direkte afhængig af det indre urs regulering.
- Lysterapi eller dynamisk belysning bygget ind i vores bygninger, sammen med en kultur med mere dagslys i form af mulighed for at være ude i løbet af arbejdsdagen, er et godt bud på at bedre døgnrytmen og kan virke antidepressivt og døgnrytmegenererende. Søvnmanipulation med fremrykning af søvnen virker antidepressivt, og omvendt kan blokering af blåt lys virke antimanisk.

UDVIKLING AF OMRÅDET

Den franske astronom *Jean-Jacques d'Ortous de Mairan* opdagede i 1729 planters indre rytmer ved observation af en mimoseplante, som placeret i konstant mørke fortsatte med at åbne og lukke bladene. I 1980'erne begyndte forskere at undersøge om døgnrytmeforstyrrelser hos mennesker kunne forårsage affektive forstyrrelser. Sammen med opdagelse af lysets supprimerende effekt på melatoninproduktionen [1] inspirerede det til forsøg med lysbehandling af depression. I 1984 blev begrebet *seasonal affective disorder* (SAD) introduceret [2], og lysbehandling blev indført i psykiatrien, initialt til patienter med SAD, men efterhånden også til patienter med årstidsuafhængig depression. I 1987 inkorporeredes vinterdepression som en *seasonal pattern specifier* i DSM-III-R og blev bibeholdt i det nuværende DSM-5 og kan også indpasses som tilbagevendende depression i ICD-10. I 1998 stiftedes selskabet Society for Light Treatment and Biological Rhythms, som er et multidisciplinært netværk af forskere inden for basal kronobiologi og kronoterapi. Gennem årene er der udviklet flere typer kronobiologiske behandlinger, der omtales nedenfor. En nyere basalbiologisk landvinding er opdagelsen af en primært nonvisuel fotoreceptor i gangliecellelaget i retina (ipRGC), som hovedsageligt styrer døgnrytmen via forbindelser til SCN, men også har forbindelser til hjerneområder, der har vist sig at være relateret til depression [3]. Der er talrige teoretiske måder, hvorpå døgnrytmeforstyrrelser kan medføre depression, f.eks. gennem monoaminsignalering, immunsystemet og hypothalamus-hypofyse-binyreaksen [4]. I dyreforsøg har man fundet, at gentagen fremrykning af lys-mørke-rytmen, svarende til jetlag, hæmmer hippokampal neurogenese [5]. I hjernen har man fundet cirkadian aktivitet af mange kortikale og limbiske områder styret af forskellige klokkegener. Synkroniseringen af disse klokkegener er forstyrret hos patienter med depression [6]. Effekten af årstid er undersøgt for bl.a. depression, bipolar sygdom og skizofreni. I normalbefolkningen er der fundet en større årstidsvariation, målt med SPAQ, hos personer, der er født forår og sommer, og der er fundet højere risiko for udvikling af skizofreni hos personer, der er født om foråret, end hos personer, der er født resten af året. For bipolar sygdom er der fundet flere indlæggelser om sommeren. Der er i flere studier fundet højere selvmordsrater om foråret. Endelig har man fundet en sammenhæng mellem hur-

tig stigning i lysintensitet (ses primært ved høje nordlige og sydlige breddegrader) og en tidligere debut af bipolar sygdom [7].

KRONOBIOLOGISKE BEHANDLINGSMETODER I PSYKIATRIEN

Lysbehandling

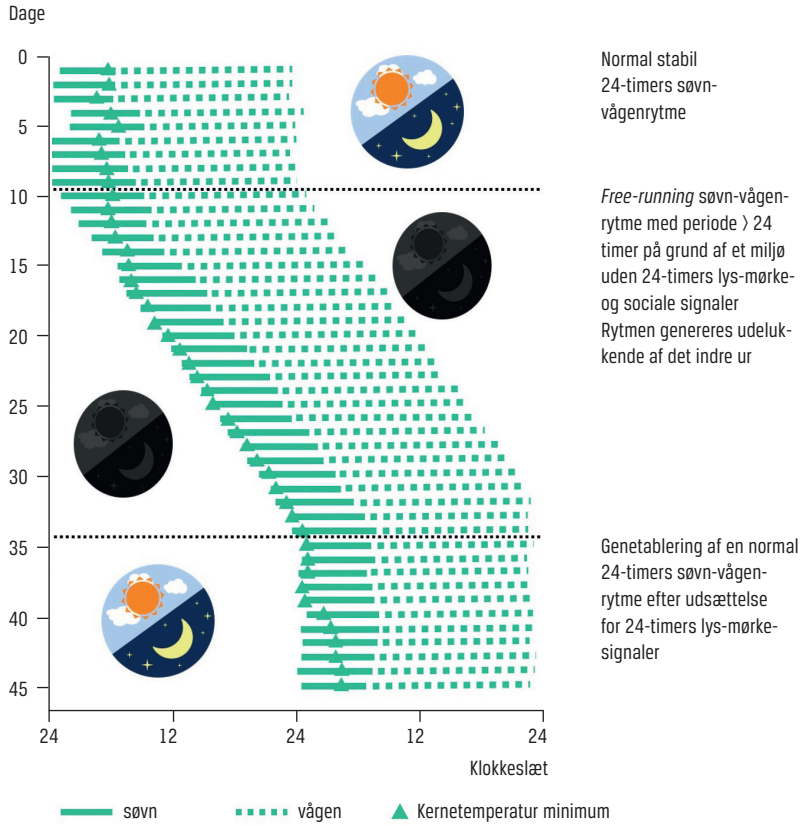
Effekten af lys på depression er underbygget i mange undersøgelser, og der er hos raske fundet mindre serotonerg aktivitet i hjernen om vinteren end om sommeren [8]. Det teoretiske rationale bag effekten af lys er til dels en modulering af aktiviteten i det serotonerge system [9]. Derudover betinger lys ændringer i timingen af søvnen, således at lysimpulser om morgenen medfører fremrykning af søvnrytmen til tidligere på døgnet, hvilket er påvist at have en antidepressiv effekt, formentlig gennem en korrektion af en indre dyssynkronisering mellem melatoninrytme og søvnfase [10]. For lysbehandling af ikkesæsonafhængig depression er hypotesen, at en del patienter med depression mangler *zeitgeber*-signaler pga. depressionsbetinget isolation, og de har derved vanskeligt ved at opretholde en stabil døgnrytme. Det er påvist i dyreforsøg, at den serotonerge aktivitet fra rafekernerne i hjernestammen er reduceret under *rapid eye movements*-søvn og dyb søvn, men aktiveres under søvndeprivation [11]. En ustabil søvnrytme, der er betinget af utilstrækkelige *zeitgebers*, kan således tænkes at forstyrre den serotonerge aktivitet i hjernen, og systematisk lysbehandling kan reetablere døgnrytmen og dermed stabilisere den serotonerge aktivitet.

Der er god evidens for lys til behandling af patienter med vinterdepression og årstidsuafhængig depression enten som monoterapi eller som supplement til medicin [12]. I Danmark er forekomsten af vinterdepression, baseret på SPAQ, estimeret til 7,6% [13], i andre undersøgelser med brug af DSM- eller ICD-systemet har man fundet en lavere forekomst [14]. En fransk undersøgelse viste, at knap halvdelen af de patienter, som søgte hjælp i primærsektoren for depression, opfyldte DSM-IV-kriterierne for et *seasonal pattern* [15]. Det er en klinisk iagttagelse, at en del patienter, der har en depressiv episode, har vinterforværring, men effekten af lys hos denne patientgruppe er ikke undersøgt. For patienter med bipolar sygdom viste et nyere studie, at reduktion af blåt lys, opnået ved brug af solbriller med blåt filter, kunne dæmpe de maniske symptomer [16]. Samtidig er det påvist hos raske, at blåligt lys om aftenen, f.eks. fra computere og tablets, kan forstyrre søvnen, og disse resultater har medført udvikling af teknologier, der fjerner blåt lys fra skærme [17]. Effekten af lys på mennesker er samlet i en nylig udgivelse fra Science supplements [18].

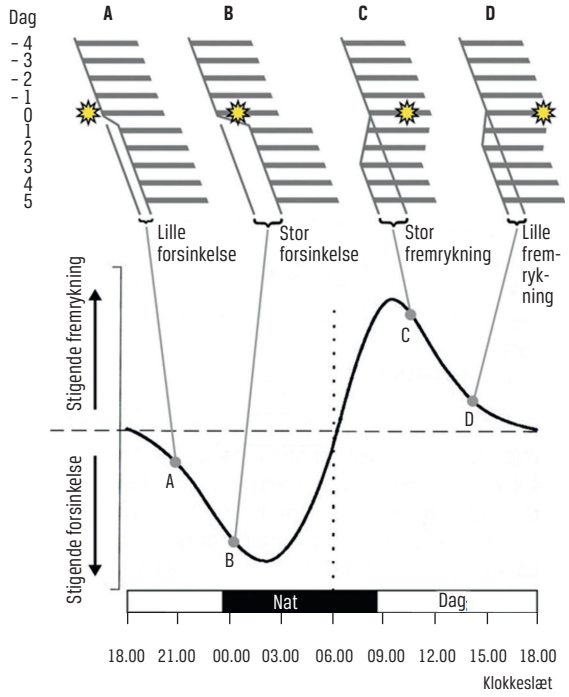
I få studier har man set på betydningen af dagslyseksponering på psykiatriske hospitaler, og man har fun-

FIGUR 1

***Entrainment* af søvn-vågen-rytmen med lys.**



FIGUR 2



En *phase response*-kurve. Ved lysstimulering tidligt om aftenen ses kun ca. en times forsinkelse (A), sen aften ses en stor forsinkelse på ca. tre timer (B), tidlig morgen ses en stor fremrykning på ca. tre timer (C) og eftermiddag ses en lille fremrykning på ca. en time (D) af søvnens placering på døgnet.

FIGUR 3

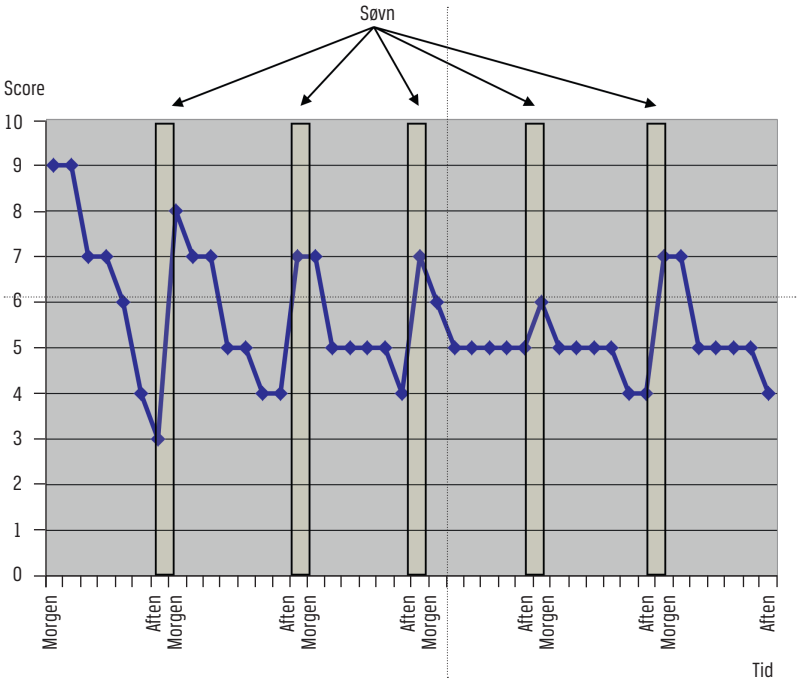
Drejbar forskningsmockup 1:1 som model af fremtidens sengestue på Ny Psykiatri Bispebjerg med dynamisk LED-belysning, bl.a. et dynamisk »solskinsarmatur« indbygget i vindueslysningen. I mockuppen registreres dagslys, kunstlys og indeklima ved forskellige geografiske orienteringer og på forskellige årstider.

det en kortere indlæggelsestid for patienter på sydvendte sengestuer end for patienter i nordvendte rum [19]. Den nyeste udvikling inden for lysbehandling er anvendelse af dynamisk styret *light-emitting diode* (LED)-lys, hvor bølgelængden og intensiteten af lys kan efterligne dagslys og styres i løbet af døgnet. Der kan tages hensyn til årstid og til rummets geografiske orientering for at kompensere for manglende dagslysindfald.

I forbindelse med planlægningen af Ny Psykiatri Bispebjerg planlægges der med dynamisk kunstlys. For at kvalificere dette er der bygget en drejelig 1:1-nøjagtig kopi af en sengestue (**Figur 3**), hvor dagslys og kunstlys kan måles, hvorved den samlede belysning kan optimeres. Det må dog understreges, at den nuværende evidens for en antidepressiv effekt af dynamisk belysning hos indlagte patienter med depression er spinkel.

FIGUR 4

Døgnvariation af depressionscore (fra ingen til værst depression) hos en enkelt patient med svær depression. Der ses morgenvånde og aftenlysning gennem seks dage [22].



Søvnmanipulation og -regulering

Søvninterventioner bygger på ældre observationer af døgnvariation i depressionssymptomer med morgenvånde og aftenlysning hos patienter med melankolsk depression. Fænomenet er beskrevet helt tilbage til 1818 [20], hvor man var opmærksom på, at patienter med melankoli bedredes efter søvndeprivation. Dette blev først mere systematisk undersøgt af *Burkhard Pflug* i 1973 [21]. Siden er der udført en mængde kliniske studier med søvndeprivation (vågenterapi), hvor man har bekræftet en akut antidepressiv effekt hos ca. 60% efter første nat uden søvn, men også med en betydelig risiko for tilbagefald, som man gennem nyere metoder med søvnfremrykning, søvnrytmestabilisering, lysterapi, litiumbehandling og antidepressive præparater med en vis succes har forsøgt at minimere [22]. Det er fundet, at god effekt af første vågenterapi (i en serie) og tilstedeværelsen af døgnvariation (**Figur 4**) er prædiktorer for vedvarende effekt [23], men vi mangler stadig at kunne indsnævre mere præcist, hvilke patienter der har gavn af metoden [24].

Fremrykning af søvnen, f.eks. så søvnfasen fremrykkes to timer fra klokken 01-09 til klokken 23-07 virker også antidepressivt [25], men evidensen er mere spinkel end for søvndeprivation. Mere skånsomme metoder med manipulation af søvnfasen gennem specialiseret psykoedukation og elektronisk registrering med klinikerfeedback er under afprøvning. Vi har således i et studie med brug af elektronisk monitorering hos patienter umiddelbart efter udskrivelse fundet, at patienterne gradvist udviklede en senere søvnstart. Jo mere nattesøvnen forskød sig til senere på døgnet, jo sværere blev depressionsgraden [26]. Systematisk psykoedukation til at imødegå denne forskydning af søvnen og forværring af depressionen undersøges i et igangværende projekt.

Patienter med depression har en overhyppighed af sen kronotype (B-mennesker) [27], og via nyere tiltag i psykiatrien arbejder man på at modvirke for sen søvn gennem mere morgenlys og mindre blåt aftenlys samt ved at styrke *zeitgeber*-styrken af daglige aktiviteter. Den endogene døgnrytme kan undersøges ex vivo i hudbiopsier med ekspression af klokkegener (*Bmal* 1). Disse viser en stor individuel forskel i døgnrytmelængde med en variation på 23-26 timer [28]. Hos personer med en døgnrytme, der afviger meget fra 24 ti-

mer, kan man forestille sig, at der stilles større krav til organismens evne til *entrainment* [29], og navnlig hos disse personer kan belysningsforhold i hjemmet og på arbejdspladsen samt lysvaner og arkitektur antages at være af betydning for deres psykiske velvære og måske risiko for udvikling af psykisk sygdom.

ØJENSYGDOM OG PSYKISK SYGDOM

De biologiske effekter af lys medieres udelukkende via øjnene. Blinde personer har ofte svære døgnrytmeforstyrrelser, og der er en øget forekomst af depression blandt personer med synsnedsættelse. Blandt medlemmer af Dansk Blindesamfund fandt vi en fordoblet risiko for vinterdepression hos personer uden lyssans og en tredoblet risiko hos personer med svær synsnedsættelse i forhold til baggrundsbefolkningen [13]. I nethinden optages lyset af de klassiske fotoreceptorer, stave og tappe, samt ipRGC, hvor sidstnævnte medierer de nonvisuelle effekter af lys (altså ikkebevidste effekter af lys), herunder pupilreflekser og regulering af melatoninniveau, aktivitet og kognition. Hos mus med fungerende ipRGC kan ændringer i lys-mørke-cyklus hen over døgnet fremkalde depressionslignende adfærd uden at påvirke søvn- eller døgnrytme – en effekt, som ikke genfindes hos mus uden ipRGC. Et kompromitteret lysinput via nethinden kan altså teoretisk føre til depression direkte via ipRGC uden at påvirke døgnrytmen, men formodentlig også indirekte via søvn- og døgnrytmeforstyrrelser, forårsaget af en svækkelse af lysets *zeitgeber*-effekt. Hos øjenraske personer med depression ser der ud til netop at være en nedsat funktion af ipRGC [30], hvilket giver yderligere belæg for kronoterapeutiske tiltag i behandlingen af affektive lidelser, såvel i psykoedukation og behandling som indtænkt i arkitektur og belysning.

ANDRE PSYKISKE SYGDOMME

Der foreligger forbløffende få undersøgelser af døgnrytmer inden for andre psykiske lidelser, men der er principielt grund til at antage, at der f.eks. på det psykotiske område også vil være en interaktion mellem sygdommenes sværhedsgrad og døgnrytmer. Dette bør udforskes yderligere. Det er i den forbindelse interessant, at der aldrig er identificeret personer med komorbid medfødt kortikal blindhed og skizofreni, hvilket har ført til den hypotese, at medfødt blindhed har en beskyttende effekt mod udvikling af skizofreni.

KONKLUSION

Der er tilstrækkelig videnskabelig evidens for at fremføre, at manipulation og korrektion af døgnrytmer kan bruges i behandlingen af psykiske lidelser. Der bør fokuseres på at sikre rettidige, stabile og tilstrækkelige tidssignaler, primært lys, til det cirkadiske system gennem benyttelsen af kronobiologisk viden og kronoterapeutiske behandlingsmetoder, således at patienterne får en bedre søvn og en mere stabil døgnrytme. Effekten af dynamisk belysning på psykiatriske hospitaler bør testes i kliniske undersøgelser. Psykoedukation til patienter med depression bør derfor som et vigtigt element indeholde viden om, hvordan man gennem struktur i hverdagen tilfører tilstrækkelige tidssignaler til at opretholde en stabil tidlig døgnrytme og søvn. Opmærksomheden på forværring af en bestående depression om vinteren og på forekomsten af vinterdepression bør skærpes.

Fremtiden byder på psykiatriske hospitaler med bedre dagslys og med dynamisk lys. I Danmark er flere hospitaler med denne funktion allerede etablerede, og andre er på vej. Endelig er der et forebyggelsespotentiale i at undersøge forholdene, der hvor mennesker opholder sig mest – på arbejdspladsen, i skolen og i hjemmet med henblik på at optimere belysning og *zeitgeber*-forhold og derved fremme psykisk sundhed.

KORRESPONDANCE: *Klaus Martiny*. E-mail: klaus.martiny@regionh.dk
ANTAGET: 19. juni 2018
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. september 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk
TAKSIGELSE: Figur 2 er venligst stillet til rådighed af *George Brainard*, Jefferson University, 2018.

LITTERATUR

1. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. Science 1980;210:1267-9.
2. Rosenthal NE. A patient who changed my practice: Herb Kern, the first light therapy patient. Int J Psychiatry Clin Pract 2000;4:339-41.
3. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G et al. A novel human opsin in the inner retina. J Neurosci 2000;20:600-5.
4. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Biol Psychiatry 2013;74:242-9.
5. Gibson EM, Wang C, Tjho S et al. Experimental »jet lag« inhibits adult neurogenesis and produces long-term cognitive deficits in female hamsters. PloS One 2010;5:e15267.
6. Li JZ, Bunney BG, Meng F et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder. Proc Nat Acad Sci U S A 2013;110:9950-5.
7. Bauer M, Glenn T, Alda M et al. Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand 2017;136:571-82.
8. Lambert GW, Reid C, Kaye DM et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. Lancet 2002;360:1840-2.
9. Macoveanu J, Fisher PM, Madsen MK et al. Bright-light intervention induces a dose-dependent increase in striatal response to risk in healthy volunteers. Neuro Image 2016;139:37-43.
10. Martiny K. Novel augmentation strategies in major depression. Dan Med J 2017;64(4):B5338.
11. Gardner JP, Fornal CA, Jacobs BL. Effects of sleep deprivation on serotonergic neuronal activity in the dorsal raphe nucleus of the freely moving cat. Neuropsychopharmacol 1997;17:72-81.
12. Perera S, Eisen R, Bhatt M et al. Light therapy for non-seasonal depression: systematic review and meta-analysis. BJ Psych Open 2016;2:116-26.
13. Madsen HO, Dam H, Hageman I. High prevalence of seasonal affective disorder among persons with severe visual impairment. Br J Psychiatry 2016;208:56-61.
14. Pjrek E, Baldinger-Melich P, Spies M et al. Epidemiology and socioeconomic impact of seasonal affective disorder in Austria. Eur Psychiatry 2016;32:28-33.
15. Azorin JM, Adida M, Belzeaux R. Frequency and characteristics of individuals with seasonal pattern among depressive patients attending primary care in France. Gen Hosp Psychiatry 2015;37:76-80.
16. Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB et al. Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. Bipolar Disord 2016;18:221-32.
17. Cajochen C, Frey S, Anders D et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. J Appl Physiol 2011;110:1432-8.

18. The effect of light on humans. Science/AAAS, 2017. www.sciencemag.org/collections/changing-perspectives-daylight-science-technology-and-culture (1. apr 2018).
19. Gbyl K, Ostergaard Madsen H, Dunker Svendsen S et al. Depressed patients hospitalized in southeast-facing rooms are discharged earlier than patients in northwest-facing rooms. Neuropsychobiol 2016;74:193-201.
20. Steinberg H, Hegerl U. Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders. Sleep Med 2014;15:1159-64.
21. Pflug B. The effect of sleep deprivation on depressed patients. Acta Psychiatr Scand 1976;53:148-58.
22. Martiny K, Refsgaard E, Lund V et al. A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine. J Clin Psychiatry 2012;73:1234-42.
23. Martiny K, Refsgaard E, Lund V et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. PloS One 2013;8:e67264.
24. Kragh M, Martiny K, Videbech P et al. Wake and light therapy for moderate-to-severe depression – a randomized controlled trial. Acta Psychiatr Scand 2017;136:559-70.
25. Echizenya M, Suda H, Takeshima M et al. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. J Affect Disord 2013;144:28-33.
26. Lauritsen L, Andersen L, Olsson E et al. Usability, acceptability, and adherence to an electronic self-monitoring system in patients with major depression discharged from inpatient wards. J Med Internet Res 2017;19:e123.
27. Antypa N, Vogelzangs N, Meesters Y et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. Depress Anxiety 2016;33:75-83.
28. Brown SA, Fleury-Olela F, Nagoshi E et al. The period length of fibroblast circadian gene expression varies widely among human individuals. PLoS Biol 2005;3:e338.
29. Foster RG, Peirson SN, Wulff K et al. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. Prog Mol Biol Transl Sci 2013;119:325-46.
30. Berman G, Muttuvelu D, Berman D et al. Decreased retinal sensitivity in depressive disorder: a controlled study. Acta Psychiatr Scand 2018;137:231-40.