

ЦИРКАДЕН РИТЪМ И НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ШИЗОФРЕНИЯ

оригинални
статии

Торакална Медицина
Том IV, август 2012, бр.2

Р. Шишков¹, Д. Петкова², Й. Красналиев³

Клиника по Психиатрия¹,
Клиника по Белодробни болести²,
Клиника по Кардиохирургия³,
МБАЛ „Св.Марина“ Варна, МУ Варна

Резюме

Циркадният ритъм е свързан с дейността на т.нар. „циркаден часовник“ свързан с периодично повторение на определена биологична активност обобщена в понятието хронобиология. Циркадният ритъм е свързан и с активността на организма, и неговата вътрешна среда, а биологичният му смисъл е синхронизиране на биологичните процеси. Циркадната система и циркадният ритъм са все още в процес на изучаване, особено във връзка с психичните заболявания. Осъществено е пилотно проучване при пациенти с шизофрения с цел установяване наличието на нарушения в циркадния ритъм и нарушения на съня, при пациенти с шизофрения.

Ключови думи: циркаден ритъм, сън, шизофрения, нарушения на съня

CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

R. Shishkov¹, D. Petkova², Y. Krasnaliev³

Clinic of Psychiatry¹,

Clinic of Lung Diseases²,

Clinic of Cardio Surgery³

MHAT "Sv.Marina" Varna, Medical University – Varna

Abstract

The circadian rhythm is closely connected to the work of the so called circadian clock, which itself is related to periodic repeating of certain biologic activity, summarized in the term chronobiology. The circadian rhythm is related to the activity and the homeostasis of the organism and it's biological role is in synchronizing biological processes. Circadian system and circadian rhythm is still a subject of investigation especially concerning psychic disorders. We conducted a pilot study aiming to identify derangements in circadian rhythm and sleep in patient with schizophrenia.

Key words: circadian rhythm, sleep, schizophrenia, sleep disorders

Понятието „циркаден ритъм“ е произлязло от латинската дума *circa* (приблизително) и *dies* (ден). Циркадният ритъм е свързан с дейността на т.нар. „циркаден часовник“ свързан с периодично повторение на определена биологична активност обобщена в понятието хронобиология. Циркадният ритъм е свързан с активността на организма и неговата вътрешна среда, а биологичният му смисъл е синхронизиране на биологичните процеси. С циркадността са свързани не един механизъм, но с най-голямо значение е т.нар. „циркаден часовник“ - nucleus suprachiasmaticus. Nucleus suprachiasmaticus участва в регулацията на всички телесни ритми като температура, цикъла сън/бодърстване и пр. (2, 21).

Циркадната система и циркадният ритъм са все още в процес на изучаване, особено във връзка с психичните заболявания (35). Предвид празнотите по въпроса през последните години, в литературата започват да се появяват съобщения, които доказват, че циркадната система играе фундаментална роля по отношение здравето – психично и соматично (36). Съществуват множество доказателства, които подсказват, че разстроена система на циркадния ритъм има отношение към етиологията и симптоматологията на „големи“ психични разстройства. По отношение психичните заболявания е доказана, неблагоприятна връзка между ендогенната циркадна система, в частност цикъла сън/бодърстване, като важен фактор в клиничния статус на много психични заболявания (10, 24).

По отношение шизофренията, проведените до момента изследвания относно „нормалния“ сън и циркадните разстройства са все още недостатъчни. Въпреки това съществува добре доказано становище, че при шизофрения се регистрират абнормности в денонощната циркадна фазовост (24). В тази посока има изследвания, подкрепящи това становище. Те са свързани с факта, че ектогенният мелатонин повлиява, както структурата на съня, така и в известна степен, психотичните симптоми (25). Kant, Schopenhauer и Hughlings Jackson (17) подчертават единство между съня и халюцинаторната продукция. Такъв тип разсъждения има и в работи на Aserinsky и Kleitman (5), както и на проф. Вл. Иванов (1), при които дефинират описаното от тях понятие „сънуващ сън“, и посочват вероятната му връзка с REM-съня (rapid-eye movement), на бързите очни движения. Разстройства на съня, и по-специално на REM съня, се наблюдават при „големите психози“, биполарно афективно разстройство и шизофрения (25).

Както бе посочено, констатирани са различни промени по отношение съня при шизофренни пациенти. Тези разстройства се считат в 30-80% от тях, като е намерена корелация с изразеността на психиатричната симптоматология (13).

The term circadian rhythm comes from the Latin *circa*, meaning "approximately", and *diem*, meaning "day". The circadian rhythm is closely connected to the work of the so called circadian clock, which itself is related to periodic repeating of certain biologic activity, summarized in the term chronobiology. The circadian rhythm is related to the activity and the homeostasis of the organism and its biological role is in synchronizing biological processes. A number of structures are related to the circadian rhythm but the most important is the "circadian clock" – nucleus suprachiasmaticus. Nucleus suprachiasmaticus plays a role in the regulatory process of all of the body's rhythmic events such as temperature changes, sleep/wake, etc. (2, 21).

Circadian system and circadian rhythm is still a subject of investigation especially concerning psychic disorders (34). There are some publications in specialized literature during the last years proving the fundamental role of the circadian system in protecting the healthy state – both somatic and psychic (35). A large amount of evidence suggests that the disturbances in circadian rhythm are connected to the etiology and symptoms of the main psychic disorders. The endogenous circadian system and the cycle sleep/wake in particular have been proven to be a major factor affecting negatively the clinical status of psychiatric patients (10, 24).

Sleep and circadian disorders in schizophrenic patients are not yet completely studied, but there are investigations revealing abnormal changes in the daily circadian phases in these patients (24). That is related to the fact that exogenous melatonin affects both the structure of the sleep and to some degree psychotic symptoms (25). Kant, Schopenhauer and Hughlings Jackson (17) emphasize on the unity between sleep and psychotic production. Similar ideas could be seen also in the studies by Aserinsky and Kleitman (5) and prof. V. Ivanov (1) who propose and define the term "dreaming sleep", and point to its probable relation with the REM (rapid-eye movement) phase of sleep. Disturbances in REM-phase are found in "major psychoses" schizophrenia and bipolar affective disorder (25).

As it has been already mentioned different types of sleep disturbances have been found in schizophrenic patients. Such disturbances could be found in 30-80% of these patients, and they correlate with the intensity of psychiatric symptomatology (13).

оригинални статии

ЦИРКАДЕН РИТЪМ И НАРУШЕНИЯ
НА СЪНЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ШИЗОФРЕНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, август 2012, бр.2

Полисомнографско изследване документа редукция на ефициентността на съня и „тоталното време за сън“, както и повишена латентност на съня (13). Това според Cohrs (13) би могло да бъде свързано с патофизиологията на разстройствата. В този контекст, съществуват проучвания за нарушения на стадий 2 от съня, SWS - бавновълновия и REM съня, редуциране на REM-латентността и хомогенността на REM фазата - REM density (22). Параметрите на съня, като бавновълнов сън и REM-латентност, сигнификантно корелират с вариациите на клиничните прояви, включително с изразността на клиничната симптоматика, наличието на позитивни и негативни симптоми, изхода от болестта, неврокогнитивните увреждания и мозъчна структура при шизофрения (13). Относно специфичните разстройства на съня, има доказателства, че страдащите от шизофрения имат висок риск от поява на нарушения в дишането, свързани със съня (13). По отношение на наличието на моторни нарушения по време на сън - синдромът на неспокойните крака (PLMS, RLS) - публикуваните проучвания не дават категоричен отговор на това дали синдромът на „неспокойните крака“ се регистрира с висока или по-ниска честота при шизофреници пациенти отколкото при здрави.

По отношение фазите на съня Zarcone et al. (37) правят интересни разсъждения. Една от посоките в тях е свързана с връзката между REM съня и сънната депривация. Техния подход е базиран на хипотезата, че халюцинациите „може би са нещо подобно“ на REM съня, но в будно състояние. В тази връзка, изследователите считат, че пролонгирана сънна депривация би индуцирала халюцинации и психотични симптоми, каквито са при шизофрения (9).

Наблюдението, че шизофрения обикновено е асоциирана с нарушен цикъл сън/бодърстване е свързано с предположението, че тази патология, шизофреничната и изолираните (несвързани със ендогенен процес) циркадни нарушения, се базират на общи мозъчни механизми (25). Според Amir и Stewart (34) това схващане се подкрепя от проучвания ex juvantibus с атипичните антипсихотици. Според Benson et al. (8) те повлияват, както психотични прояви, така и сън зависимите абнормности. В този аспект са и констатациите, че допаминергичната система, заемаща съществено място в патогенезата на шизофреничната, играе роля и в динамиката на циркадността. Редица проучвания демонстрират доказателства, че хипердопаминергични трансгенни мишки показват REM-подобни прояви по време на бодърстване. Тези прояви екзацербират когато обектите са емоционално провокирани, а ефект е възможно да се блокира чрез антипсихотичен медикамент (халоперидол) (25). В този аспект, вероятно бъдещи проучвания ще осветят ролята и механизма на общия невротрансмисивен път вероятно въввлечен при шизофрения и процеса на

Polysomnographic studies reveal a reduction in the efficiency of sleep and “total sleeping time” and increased latency of sleep. According to S.Cohrs 2008 (13) this could be related to the pathophysiology of disease. In this context, there are studies on the disturbances in 2nd stage of sleep, the slow-wave stage (SWS) and REM-phase, reduction of REM-latency and REM-density (22). Parameters of sleep such as the slow-wave sleep and REM-latency significantly correlate to the variations in clinical findings, the intensity of symptoms, and the presence of positive and negative symptoms, neurocognitive damage and brain structure in schizophrenic patients (13). There is evidence that schizophrenic patients have specific sleep derangements such as breathing disturbance related to sleep. Studies published so far do not answer clearly the question whether motor derangements during sleep (periodic limb movements of sleep, restless legs syndrome) are more frequent in schizophrenia.

Zarcone et al (36) do some interesting reasoning concerning the phases of sleep. They propose a connection between REM-sleep and sleep deprivation based on the hypothesis that hallucinations are “probably something similar to” the REM-sleep, but happening while the person is awake. Their investigators team suggests that prolonged sleep deprivation would induce hallucinations and psychotic symptoms same as these in schizophrenia (9). The finding that schizophrenia is related to deranged sleep/wake cycle has led to the assumption that isolated disturbances of circadian rhythm (those not related to endogenous process) have similar brain mechanism to that of schizophrenia (25). According to Sh. Amir and J. Stewart 1998 (34) such assumption is supported by ex juvantibus studies with atypical antipsychotics. Benson et al 2005 (8) state that atypical antipsychotics affect both psychotic symptoms and sleep disturbances.

Continuing that parallel comes the conclusion that dopaminergic system known to be important factor in the pathogenesis of schizophrenia also plays a major role in regulating circadian rhythm. A number of studies demonstrate the importance of dopaminergic system in experimental models with mice. Hyperdopaminergic transgenic mice have “REM-like” manifestations while awake. These manifestations are exaggerated when the objects are emotionally provoked and could be blocked by an antipsychotic drug (haloperidol) (25). Probably future studies will demonstrate in detail the mechanism of the common neurotransmitive pathway.

There are studies trying to find derangements

циркадна регулация на сън/бодърстване.

Както бе посочено, циркадни нарушения са докладвани при шизофренни пациенти. Циркадните нарушения се търсят и в други биологични процеси освен съня. Има публикувани проучвания регистрирали промени и десинхронизиране на телесната температура, ритъм на сърдечната дейност и кръвното налягане (2, 3), мелатониновата секреция (19).

Vigano et al. изучават ролята на пинеалната жлеза и мястото на мелатонина в патогенезата на психиатричните разстройства. Те потвърждават факта, че ритъма в секрецията на мелатонин е обратен спрямо нормалния, при страдащите от шизофрения. Техните проучвания показват също, че при шизофрения е намалена секрецията на мелатонин, което се задълбочава с хронифициране на болестта, и че алтерацията на пинеалната функция е съпроводена с абнормна секреция на пролактин и кортизол.

Свързвайки шизофренното заболяване с разстроена имунна функция Thomas Bal (31), както и други автори съобщават, че увредения циркаден кортизолов ритъм и кортизолов отговор на стрес предиспозира увреждане във функцията на имунната система. Като елемент от тази дисфункция е повлияване на T2-help активност.

Важен момент от изучаване циркадността и нарушенията свързани с него са молекулярния механизъм лежащ в основата на циркадния ритъм. Те обхващат позитивни и негативни транскрипции/транслокации, фитбек връзки и посттранскрипционни регулаторни елементи (25). Намерено е, че гените CLOCK и BMAL1 кодират транскрипционен фактор CLOCK и BMAL1 (12, 14, 23), с паралелното активиране транскрипция на три гена: Period (PER); два гена Cryptochrome (CRY); гените RORA и REV-ERBa (27, 28). Протеина PER и CRY са свързани с инхибиция на тяхната собствена транскрипция. Пост транскрипционната модификация на гените PER и CRY чрез ензимна система casein, epsilon and delta киназа (6, 16), както и glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), за която е доказано, че е свързан с психична симптоматика (33), могат да повлияят периода и фазата на молекулярния часовник.

С вероятно важна функция по отношение циркадността е гена T1M. Този ген е експресиран в корпус Mammalian. Вероятната му роля е тази на „времеви измерител на ЦНС“ (7), и в тази връзка е свързан и с ранното ембрионално развитие (18), с ДНК репликация (19).

Мутации в представените Circadian гени водят до от едва доловими, до драматични увреждания на съня, психични и поведенчески разстройства.

В процеса на изследване гените свързани с шизофрения и циркадност е установено, че CRY I ген е свързан и с циркадността, а едновременно с това е хипотезиран да бъде кандидат ген за шизофрения. Тази констатация е на-

in other circadian cycles, besides derangements in sleep in schizophrenics. Research has been done on changes and desynchronization in body temperature, heart rhythm, blood pressure (2, 3) and melatonin secretion (20)

Vigano et al. study the role of pineal gland and melatonin secretion in the pathogenesis of psychiatric disorders. They confirm the fact that schizophrenic patients have reversed rhythm of melatonin secretion. Their studies demonstrate, that there is generally reduced melatonin secretion, that goes lower with progression of the disease, and that there is abnormal secretion of cortisol and prolactin when the pineal function is altered. Thomas (31) and other investigators report that derangement of circadian rhythm of cortisol secretion and cortisol response to stress predisposes to immune system dysfunction in schizophrenia. Disturbance of T2-helpers activity is a part of that dysfunction.

Understanding the underlying molecular mechanism is important step in understanding circadian rhythm and its derangements. Positive and negative transcriptions/translocations, feedback regulatory systems and post-transcription regulatory elements are molecular basis of circadian rhythm (25). It has been found that CLOCK and BMAL1 genes code transcription factors CLOCK and BMAL1 (12, 14, 23), with parallel transcription of three genes: Period (PER), two Cryptochrome (CRY) genes, RORA and REV-ERBa genes (27, 28). PER and CRY proteins inhibit their own transcription. Post-transcription modification of PER and CRY is made through enzyme system of casein, epsilon and delta kinase (6, 16) and glycogen synthase kinase-3 (GSK-3). There is evidence that GSK-3 is connected to symptoms of psychic disease. Both these enzyme systems can affect the period and phase of the molecular clock (33).

Probably the T1M gene has an important role in modulation of circadian mechanisms. T1M is expressed in corpus Mammalian. It acts presumably as a “time-measurer in CNS” and is thus connected to early embryonic development and DNA replication (18, 19).

Mutations in all of the aforementioned genes lead to sleep disturbances, psychic and behavioral disorders, that may vary from slightly noticeable to dramatic.

In the process of studying the genes related to schizophrenia and circadian rhythm it has been found that CRY 1 gene is related to circadian rhythm and it is hypothesized to be a “schizophrenia-gene” as well. That hypothesis is made

original articles

CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Thoracic Medicine
Volume IV, August 2012, Issue 2

правена поради място му в хромозома 12q24 (26). Този ген е експресиран в допаминергичните клетки (16), а експресията му се повлиява от психоактивните вещества (28).

Има проучвания показващи връзка между полиморфизма на циркадни *clock* ген съпроводена от съответната циркадна дисрегулация и шизофрения. CLOCK 31 1 1 C/T полиморфизъм е изследвана от Takao et al. (30). Те считат, че този полиморфизъм, асоцииран с аберантна допаминергична трансмисия на ЦНС (nucleus suprachiasmaticus), може да е в основата на някои патофизиологични процеси при шизофрения, чрез допаминергичния сигналинг през D2 рецептори. Този поглед представлява интересна връзка между допаминовата хипотеза за шизофрения и циркадните абнормности при тези пациенти.

Интересни проучвания са тези на Sawamura et al. (29), които разглеждат ролята на гена DISC1 в сънната хомеостаза при психични заболявания вкл. и шизофрения. Интересен е факта, че генетични варианти с потенциална увреда на взаимодействието на гени DISC1 с ATF4/CREB2 или N-CoR са асоциирани с характеристиката на съня при хора с психични заболявания (29).

Така представените факти, категорично свързват циркадните нарушения и в частност процеса на съня с патогенезата на шизофренията. Механизмите са различни, те биха могло да са пряко свързани с шизофрениния процес или косвено чрез имунната, мозъчно медиаторна и други регулаторни процеси, но категорично присъстват при клинично изразени прояви на шизофрения.

Осъществено е пилотно проучване при пациенти с шизофрения. Цел на проучването е да се установи наличието на нарушения в циркадния ритъм и нарушения на съня, при пациенти с шизофрения.

Пациенти и методи: В проучването са включени 26 пациенти: 18 мъже и 8 жени на възраст между 18 и 58 год., страдащи от шизофрения, провеждащи лечение в Клиниката по Психиатрия на МБАЛ „св. Марина“, Варна. При всички пациенти е проведено интервю, търсещо промяна в ритъма на съня преди началото на болестта, в стадий на обостряне и в ремисия. Интервюто е структурирано на база Stanford sleep disorders questionnaire (15). При 5 от изследваните пациенти, в стадий на медикаментозна ремисия е извършено целонощно полисомнографско (PSG) изследване с мониторна система “MEPAL”. Минималното време за изследване е 6 часа, съответно на диагностичните стандарти. Получените данни са сравнени с данни, характеризиращи съня при здрави, и при пациенти с дихателни нарушения по време на сън (ДНВС) (4).

Резултати:

На Фиг. 1 са представени данни, сравняващи архитектурата на съня при здрави, пациенти с ДНВС и такива страдащи от шизофрения.

because the gene is located in 12q24 chromosome (26), it is expressed in dopaminergic cells (16) and its expression is affected by psychoactive drugs (32).

There are studies demonstrating that different types of polymorphism of the CLOCK gene lead to relevant disturbance in circadian rhythm and schizophrenia. Takao et al. (30) have investigated the CLOCK 31 1 1 C/T polymorphism and believe that it is associated with aberrant dopaminergic transmission in CNS (nucleus suprachiasmaticus) and may play major role in some pathophysiological processes in schizophrenia affecting the dopaminergic signaling by D2 receptors. This study makes an interesting relation between dopamine hypothesis for the pathogenesis of schizophrenia and circadian abnormalities in these patients (30).

Sawamura et al. (29) study the role of DISC1 gene in sleep homeostasis in patients with psychiatric diseases including schizophrenia. An interesting finding is that genetic variations potentially disturbing the interaction between DISC1 and ATF/CREB2 or N-CoR genes are associated with characteristics of sleep in patients with psychiatric diseases (29).

All of the studies presented so far demonstrate a correlation between derangements in circadian rhythm (in particular sleep) and the pathogenesis of schizophrenia. The mechanisms of interaction are various and could be directly related to schizophrenia or indirectly through immune system, brain mediators or other regulatory processes but they are always present in clinical manifested schizophrenia. We conducted a pilot study aiming to identify derangements in circadian rhythm and sleep in patient with schizophrenia.

Patients and Methods: 26 patients were included in the study. 18 men and 8 women aged between 18 and 58 years, all diagnosed with schizophrenia and being treated in University Psychiatric Clinic of “St. Marina” Hospital, Varna. All patients were interviewed in order to identify changes in the sleep rhythm before the beginning of mental illness, during exacerbation and during remission. The interview was based on the Stanford sleep disorders questionnaire (15). In 5 of the patients in medically induced remission a whole-night polysomnographic measurement (PSG) with “MEPAL” monitoring system was performed. The minimal monitoring time was 6 hours as in diagnostic standards. Collected data was compared to data from healthy controls and in patients with respiratory disturbances during sleep (4).

Results:

Fig. 1 represents the comparison in sleep architectures in schizophrenics, patients with sleep related breathing disorders (SRBD) and healthy controls

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

На Табл. 1 са показани вариабилните, характеризиращи съня, при пациенти с ДНВС и пациенти с шизофрения. Student t-test за сравняване на средните стойности на разглежданите променливи показва липса на статистически достоверни различия между пациентите с ДНВС и пациентите с шизофрения.

Fig. 2 represents disturbances in sleep in patients with SRBD and schizophrenia.

Table 1 represents the variables characterizing sleep in patients with SRBD and schizophrenics. The averaged values of the variables were compared with Student t-test and no statistically significant differences were found between the two groups.

original articles

CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Thoracic Medicine
Volume IV, August 2012, Issue 2

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

Table 1. Variables characterizing sleep in patients with SRBD and schizophrenics.

	Група SRBD Group SRBD	Група Шизофрения Group Schizophrenia	t	P value	Summary
TIB (min)	308,85	331,5	0,737	P > 0.05	ns
TST(min)	240,81	254,13	0,433	P > 0.05	ns
ефициентност на съня% Sleep efficiency %	81,82	75,44	0,208	P > 0.05	ns
Латентно време до стадий 1 (min) Sleep latency St. 1(min)	13,24	18,25	0,163	P > 0.05	ns
Латентно време до стадий 2 (min) Sleep latency St. 2(min)	16,27	44,25	0,91	P > 0.05	ns
Латентно време до REM (min) Sleep latency St. REM (min)	102,18	119	0,547	P > 0.05	ns
REM min	64,18	56,75	0,242	P > 0.05	ns
REM %	19,96	17,22	0,0891	P > 0.05	ns
индекс на движение на крайници (PLMSI)	64,68	128,46	2,08	P > 0.05	ns
arousal index (Ari)	63,31	7,27	1,82	P > 0.05	ns

Табл. 2. Резултати от изследване ритъма на съня при пациенти страдащи от шизофрения чрез „структурирано интервю“.

Table 2. „Structured interview“ investigating the rhythm of sleep.

	„сън в обичайно време“ Group SRBD	„изместен по време, но нощен сън“ „habitual sleep time“	„изместен по време сън късно вечер до късно сутрин“ „shifted in time, but night's sleep“	„дневна сънливост“ „daytime sleepiness“
Преди заболяване	20 (80%)	6 (24%)	2 (8%)	-
При обостряне	3 (12%)	4 (16%)	15 (60%)	16 (64 %)
При ремисия	9 (36%)	4 (16%)	6 (24%)	8 (32%)

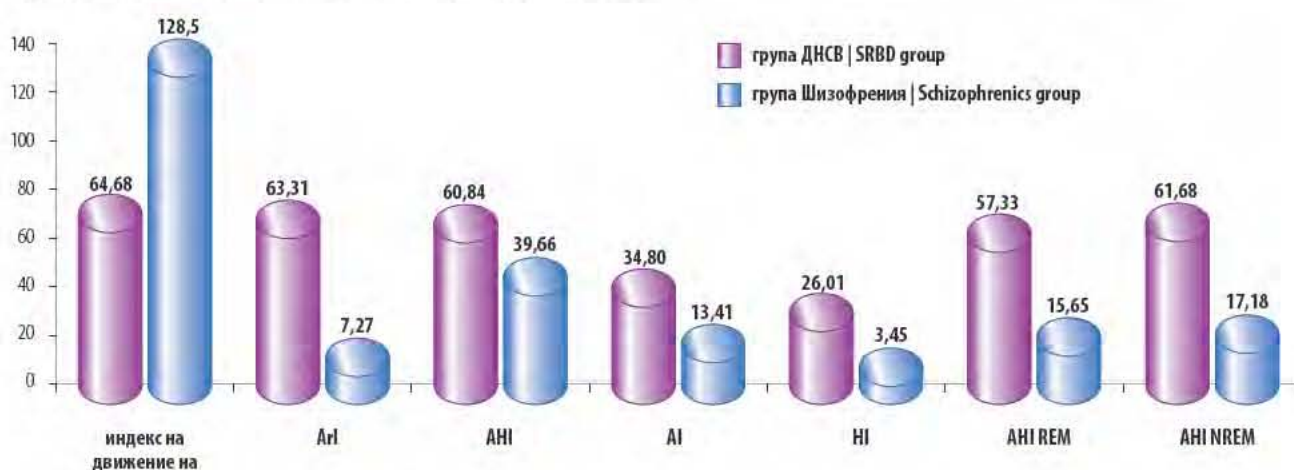
Фиг. 1. Вариабилни, характеризиращи съня при пациенти с ДНВС и шизофрения.

Fig. 1. Variables characterizing sleep in patients with SRBD and schizophrenics.



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

Fig. 2. Disturbances in sleep in patients with SRBD and schizophrenia.



Обсъждане: Пациентите с шизофрения демонстрират по-висок индекс на движение на крайниците, сравнени с пациенти с ДНВС, както и наличие на ДНВС, които 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 нарушения на дишането, които са представени с хиповентилация, обструктивна сънна апнея и синдром на повишено съпротивление на горните дихателни пътища. Средният апнея/хипопнея индекс (AHI) 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 антипсихотичното лечение. Резултатите от изследване ритъма на съня чрез „структурирано интервю“ са представени на Табл. 2.

По отношение нарушенията на съня се отчита, както при пациентите с 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 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, липсва сигнификантно различие на относителния дял на отделните стадии на съня в сравнение с контролните групи.

Проведеното полисомнографско изследване е с продължителност 6 часа и не може да даде категорични резултати по отношение денонощната циркадност на съня, но показва разстройствата 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. При обсъждане на резултатите би следвало да се има предвид, че всички пациенти получават антипсихотично лечение.

After sleep analysis it was found that schizophrenic patients have sleep disturbances such as hypoventilation, obstructive sleep apnea and upper airway resistance syndrome. The mean apnea/hypopnea index (AHI) in patients with schizophrenia was 39.66 which indicate the presence of severe sleep apnea. AHI in patients with SRBD is significantly higher – 60.84. Respiratory disturbances during sleep in one of the patients with schizophrenia were treated with permanent positive pressure (nCPAP) at home. Our data suggests that despite the insufficient clinical symptoms, RDDS may be present in patients with schizophrenia. These disturbances might remain undiagnosed because of the patients' unawareness or the symptoms might be treated as adverse effect of antipsychotic treatment.

Results of the “structured interview” investigating the rhythm of sleep are summarized in table 2.

Discussion: Patients with schizophrenia demonstrate a higher limb movement index and milder sleep disturbances, compared to patients with SRBD. Sleep disturbances were found in all three groups – patients with schizophrenia, patients with SRBD and healthy controls. Sleep fragmentation and deranged architectonics of sleep result from microawakenings due to respiratory disturbances during sleep. Patients with schizophrenia have significantly higher limb movement index but motor disturbances are not associated with microawakenings and no sleep fragmentation is registered. It may also be concluded that in schizophrenic patients there is no significant difference between relevant parts of sleep as compared to control group. The polysomnographic monitoring we made was only 6 hours in duration and could not be informative about circadian rhythm of sleep but still it found disturbances in some elements of architectonics of sleep that are usually associated with derangement of circadian rhythm. From studying the rhythm of sleep, the positioning of sleep during the twenty-four hours period, we conclude that before the beginning of the disease in 80% of the patients the sleep was with normal positioning. With disease beginning and progression derangements in sleep rhythm are registered and they are more prominent during exaggerations. When discussing our results it should be considered that all patients were on antipsychotic treatment.

В заключение би могло да се каже, че при страдащи от шизофрения се отчита нарушение на циркадността на съня. Такова е намерено и в проведеното интервю, което се допълва от полисомнографското изследване отчитащо промяна 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. Психичните разстройства са едни от най-честите причини за появата на нарушения на съня. Нарушенията на съня могат да се причинят от разстройства в дейността на ЦНС, асоциирани с психичната болест, както и да се свържат с психопатологични и психологични причини. Въпреки изключително честото съществуване на тези разстройства те рядко се търсят, диагностицират и лекуват. Данните от нашето пилотно проучване показват, че при пациенти с шизофрения, нарушенията на съня и циркадните ритми трябва да заемат полагащото им се място в сомнологичната анамнеза, диагнозата и диференциалната диагноза, с оглед адекватното лечение на пациентите.

In conclusion: we found derangements in circadian rhythm of sleep in patients with schizophrenia. Such derangements were registered in the interview and confirmed by polysomnographic study that found disturbed sleep architectonics in patients with schizophrenia. Results interpretation was consistent with the fact that all patients were treated with antipsychotics. Psychic disorders are one of the most common causes of sleep derangements. Sleep derangements could be caused by disorders in CNS function as in psychic disease, or by psychopathologic and psychological causes. Despite the fact that these disorders are common in community they are not searched for, diagnosed and treated. Data from our pilot study suggests that in patients with schizophrenia, sleep derangements should be considered during somnologic anamnesis, diagnosis and differential diagnosis in order to provide adequate care for patients.

original articles

CIRCADIAN RHYTHM AND SLEEP DISORDERS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Thoracic Medicine
Volume IV, August 2012, Issue 2

Книгопис:

References:

1. Иванов Вл., Подсъзнателното в медицината. София, Мед. И физик. 1988, 168.
2. Маджирова Н., Място на хронобиологията в патогенезата на някои психични състояния. Докторска дисертация, Пловдив, 2006.
3. Маджирова Н., Хронобиологични аспекти на психиатрията. Пловдив, 1995.206.
4. Петкова Д., Дихателни нарушения по време на сън: оценка на риска и клиничната ефективност от приложението на неинвазивна вентилация nCPAP, BiPAP, VPAP в домашни условия, Докторска дисертация, Варна, 2009.
5. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953;118:273-274.
6. Akashi M, Tsuchiya Y, Yoshino T, Nishida E. Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Mol Cell Biol* 2002;22:1693-1703.
7. Barnes TW, Tischkau SA, Barnes JA, et al. Requirement of mammalian Timeless for circadian rhythmicity. *Science* 2003;302:439-442.
8. Benson KL, Zarcone VP, Jr. Schizophrenia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia, Penn.: Elsevier/ Saunders, 2005.102.
9. Bliss EL, Clark LD, West CD. Studies of sleep deprivation-relationship to schizophrenia. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:348-359.
10. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:446-458.
11. Boivin DB. Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *J psychiatry neurosci* 2000;25(5):446-58.
12. Cermakian N, Boivin DB. A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42:204-220.
13. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*. 2008;22(11):939-62.
14. Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int* 2007;24:195-213.
15. Douglass A, Bornstein R, Nino-Murcia G, Keenan S, Miles L, Zarcone V. The Sleep Disorders Questionnaire. I: Creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep* 1994;17:160-7.
16. Eide EJ, Woolf MF, Kang H, et al. Control of mammalian circadian rhythm by CKIepsilon-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Mol Cell Biol* 2005;25:2795-2807.
17. Gottesmann C. The dreaming sleep stage: A new neurobiological model of schizophrenia? *Neuroscience* 2006;140:1105-1115.
18. Götter AL, Manganaro T, Weaver DR, et al. A time-less function for mouse timeless. *Nat Neurosci* 2000;3:755-756.
19. Götter AL. A Timeless debate: resolving TIM's noncircadian roles with possible clock function. *Neuroreport* 2006;17:1229-1233.
20. Gustincich S, Contini M, Gariboldi M, et al. Gene discovery in genetically labeled single dopaminergic neurons of the retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5069-5074.
21. <http://www.aasmnet.org/resources/factsheets/crsd.pdf>.
22. <http://emedicine.medscape.com/article/1188944-overview#a0101> Cataletto ME; Chief Editor: Benbadis SR. Sleeplessness and Circadian Rhythm Disorder.
23. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock *Hum Mol Genet* 2006;15:R271-277.
24. Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8:547-556.
25. Lamont, EW, Coutu DL, Cermakian N, Boivin DB. Circadian Rhythms and Clock Genes in Psychotic Disorders. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 47.1 (2010): 27-35.
26. Peng ZW, Chen XG, Wei Z. Cryptochrome 1 maybe a candidate gene of schizophrenia. *Med Hypotheses* 2007;69: 849-851.
27. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERBalpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002;110:251-260.
28. Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, et al. A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock *Neuron* 2004;43:527-537.
29. Sawamura N, Ando T, Maruyama Y, Fujimuro M, Mochizuki H, Honjo K, Shimoda M, Toda H, Sawamura-Yamamoto T, Makuch LA, Hayashi A, Ishizuka K, Cascella NG, Kamiya A, Ishida N, Tomoda T, Hagi T, Furukubo-Tokunaga K, Sawa A. Nuclear DISC1 regulates CRE-mediated gene transcription and sleep homeostasis in the fruit fly *Molecular Psychiatry* (2008) 13, 1138-1148.
30. Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T. CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: A preliminary study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:273-276.
31. Thomas M. Ball: Cortisol Circadian Rhythms and Stress Responses in Infants at Risk of Allergic Disease *Neuroimmunomodulation* 2006;13:294-300 (DOI: 10.1159/000104857).
32. Uz T, Ahmed R, Akhisaroglu M, et al. Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. *Neuroscience* 2005;134:13091316.
33. Uta K, Miyazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock *J Biol Chem* 2005;280:29397-29402.
34. S Amir, S., J. Stewart. Conditioning in the Circadian System: *Chronobiology International* Jan 1998, Vol. 15, No. 5, Pages 447-456: 447-456.
35. Vanelle, J.M.: Schizophrenia and circadian rhythms. *Encephale*. 2009 Jan, 35 Suppl 2, 80-83.
36. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007;11:465-484.
37. Zarcone V, Gulevich G, Pivik T, Dement W. Partial REM phase deprivation and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1968;18:194-202.

Кореспонденция:

Доц. Д-р Риналдо Шишков, д.м
Клиника по Психиатрия
МБАЛ „Св.Марина“ Варна, МУ Варна

Correspondence:

Assoc. Prof. Rinaldo Shishkov MD, PhD
Clinic of psychiatry MHAT „Sv.Marina“
Varna
Medical University Varna

e-mail: rshishkov@abv.bg