

Kronopatológiai vonatkozású munkahelyi ártalmak: a melatonin és a fény kiemelkedő szerepe

Bódizs Róbert dr.
SE Magatartástudományi Intézet, Budapest

A CIRKADIÁN RITMUSOK OPTIMÁLIS MŰKÖDÉSE A TESTI-LELKI EGÉSZSÉG EGYIK KIEMELKEDŐ JELENTŐSÉGŰ FELTÉTELE. A VÁLTOTT MŰSZAKOKBAN DOLGOZÓ MUNKAVÁLLALÓK MAGAS SZÁMA JELENTŐS KIHÍVÁS A FOGLALKOZÁS-EGÉSZSÉGÜGYNEK. EZEN KIHÍVÁS ELÉ A GYÓGYÍTÁSBAN RÉSZT VEVŐK AZ IDŐVEL FOGLALKOZÓ BIOLÓGIAI DISZCIPLÍNA (A KRONOBOLÓGIA), VALAMINT AZ IDŐI SZABÁLYOZÁS ZAVARAIVAL VONATKOZÓ KRONOPATOLÓGIA ÉS AZ E ZAVAROKAT ORVOSOLNI HIVATOTT ELJÁRÁSOK (KRONOTERÁPIA) BEHATÓ ISMERETE RÉVÉN ÁLLHATNAK. A CIRKADIÁN (24 ÓRÁS) RITMUS GYAKORI, FOGLALKOZÁS-EGÉSZSÉGÜGYI ZAVARAI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI JELENTŐSÉGŰEK, AMELYEK KEZELÉSE VAGY AZ ÁRTALMAK CSÖKKENTÉSE CÉLZOTT KRONOTERÁPIÁS ELJÁRÁSOK RÉVÉN VALÓSÍTHATÓ MEG. A MEGFELELŐ NAPSZAKBAN ALKALMAZOTT FÉNY-, ILLETVE MELATONIN-TERÁPIA ELMÉLETI MEGALAPOZOTTSÁGUKNÁL FOGVA KIEMELKEDŐ JELENTŐSÉGŰEK A FOGLALKOZÁS-EGÉSZSÉGÜGY KRONOPATOLÓGIAI VONATKOZÁSÚ PROBLÉMÁINAK HATÉKONY KEZELÉSE SZEMPONTJÁBÓL.

GYÓGYÍTÁS ÉS HOMEOSZTÁZIS

A medicina és általában a gyógyítás többnyire az élettani egyensúly megőrzésére vagy helyreállítására való törekvésként fogható föl. Az egyensúlyteremtésnek természetesen vannak spontán útjai is. A belső környezet állandóságát fenntartó mechanizmusok, amelyeket a homeosztázis terminussal jelölünk, éppoly fontosak a gyógyításban, mint bármely gyógyszer vagy eljárás: tulajdonképpen a homeosztázis folyamatainak és képességének restaurálása, támogatása maga a gyógyítás. A belső környezet állandóságát biztosító (viselkedés-)élettani mechanizmusokra példa a csökkenő vércukorszint hatására megjelenő éhségérzet, illetve a vércukorszint táplálkozással való helyreállítása. Ha álmosak vagyunk, akkor elalszunk, és ezzel helyreállítjuk a felhalmozott alvásszükséglet (viselkedés-)élettani következményeit. Ezek az úgynevezett reaktív homeosztázis példázatai, amelyek az aktuálisan megbillent egyensúly helyreállítását jelentik. Azonban úgy tűnik, nem mindegy, hogy mikor eszünk és mikor alszunk. Például egy átvirrasztott éjszaka után egy viszonylag élénkebb (magasabb vigilanciával jellemezhető) délelőttnek nézünk elébe, amikor a felhalmozott alvásadóságunknak betudható álmoságunk nem szűnik ugyan meg, mégis enyhül átmenetileg. Az utóbbi példa a prediktív homeosztázisra, amely szerint a szervezet biológiai ritmusai révén mintegy előre fölkészül a várható környezeti változásra, jelen esetben (és leggyakrabban) a nappal és az éjszaka váltakozására. Ha figyelembe vesszük, hogy a homeosztázis támogatása a legfontosabb gyógyítási célok egyike, akkor ebből az is következik, hogy az időzítés éppen olyan fontos ismérve a hatékony gyógyításnak, mint maga a kiválasztott beavatkozás vagy eljárás adekvát jellege.

CIRKADIÁN RITMUSOK ÉS MELATONIN

A prediktív homeosztázis legismertebb példáját a cirkadián ritmusok jelentik. Így nevezzük azokat a hozzávetőlegesen 24 órás periódussal jellemezhető élettani és viselkedéses ritmusokat, amelyek természetes működésmódja úgymond oszcilláló jellegű, és amelyek így elővételezik a nappalok és az éjszakák váltakozását. A cirkadián ritmus központi pacemakere a hypothalamus látóidegkeresztződés fölötti magja (nucleus suprachiasmaticus, SCN). Az SCN neuronjai egyedi biológiai órákként viselkednek, amelyek molekuláris mechanizmusainak (az óra fogaskerekeinek) feltárásában három, azóta Nobel-díjjal kitüntetett kutató (*Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young*) jeleskedett. A cirkadián ritmus generálásának lényegi eleme az óragének periodikus expressziója, ami egy visszacsatolással szabályozott folyamat, és amely folyamatnak egy szabályozási ciklusa hozzávetőlegesen 24 órát ölel fel. Azonban a cirkadián ritmusnak számos perifériás oszcillátorral és a külső sötétség-fény ritmussal is szinkronizálnia kell. Ez utóbbi szinkronizációban a SCN retinális bemenetei, valamint egy hormon, a melatonin játszanak kiemelkedő szerepet.

A tobozmirigyben (corpus pineale) termelődő melatonin – egy hasonlattal – a cirkadián ritmus karmesterének tekinthető. A hasonlat lényege, hogy a szervezetünkben hozzávetőlegesen 24 órás ciklusban ismétlődő folyamatoknak a külső (geofizikai) ritmusokhoz való alkalmazkodása e hormon elsődleges feladata. A melatonin-produkció egyrészt spontán – és az SCN aktivitásból eredő – cirkadián ritmussal jellemezhető (ezért a cirkadián ritmus fázisának markere is), másrészt viszont érzékenyen reagál a külső fényviszonyokra: a fény gátolja a termelést. Harmadrészt pedig a keringésben lévő

melatonin gátolja az SCN neurális aktivitását (1). Természetes körülmények között a fenti mechanizmusok a cirkadián ritmus és a fényviszonyok közötti szinkronizációt hivatottak fenntartani. Vagyis mindennek a funkciója az, hogy az aktivitás-nyugalom ritmust a fény-sötétség ritmussal szinkronban tartsa. Ez nappal aktív fajok esetében – mint amilyen az ember is – nappali aktivitást és éjszakai nyugalmat jelent.

A fény melatonin-szuppressziót okozó hatásában egyértelmű szerepe van a retinohipotalamikus pályának, amelynek közvetítésével a fotikus inputok SCN aktivációt, korai gének (cFOS) és óragének (PER1/PER2) expresszióját eredményezik. A fotikus inputok között kiemelkedő jelentőségű a kék, 450 nm-es hullámhosszal jellemezhető fény, amely a melatonin-szuppresszió kritikus komponense. Ennek kedvező hatása a fény kronoterápiás alkalmazásában, kedvezőtlen hatása pedig a ritmust károsító környezeti ártalmak formájában ölt testet.

A FÉNY ÉS A MELATONIN NAPSZAKTÓL FÜGGŐ HATÁSAI

A fentiek alapján egyértelmű, hogy a cirkadián ritmust erőteljesen befolyásolja a fény és a melatonin, illetve, hogy e két tényező egymással ellentétes hatású. A fény a biológiai nappal szignálja, a cirkadián ritmust nappali fázisra hangolja az alábbiak szerint (1):

- ▶ reggeli fény: „már nappal van” (a cirkadián ritmus fázisának előrehozása)
- ▶ esti fény: „még nappal van” (a cirkadián ritmus fázisának késleltetése)

A melatonin ezzel szemben a biológiai éjszaka szignálja, amely a cirkadián ritmust éjszakai fázisra hangolja, az alábbiak szerint.

- ▶ reggeli melatonin: „még éjszaka van” (a cirkadián ritmus fázisának késleltetése)
- ▶ délutáni/kora esti melatonin: „már éjszaka van” (a cirkadián ritmus fázisának előrehozása)

CIRKADIÁN RITMUSZAVAROK

A cirkadián ritmus zavarainak leginkább szembeszökő tünete az alvásidőzítés zavara, ezért leggyakoribb formáit is gyakran e tünet alapján nevezték el (2):

- ▶ késleltetett alvásfázis szindróma
- ▶ előrehozott alvásfázis szindróma
- ▶ nem 24 órás cirkadián ritmus
- ▶ szabálytalan alvás-ébredés ciklus
- ▶ műszakváltásból eredő alvás-ébredés zavar
- ▶ jetlag

Nyilvánvaló, hogy ezek közül az utóbbi három az, ami a foglalkozás-egészségügy szempontjából a leginkább releváns. Fontos hangsúlyozni, hogy a váltott műszakban dolgozó emberek magas száma (az Európai Unió alkalmazottainak 19%-ka) egy jelentős, tulajdonképpen népegészségügyi

szintű problémát körvonalaz, illetve azt is, hogy maga a zavar a vezető alvás-időzítési tünetnél sokkal több testi funkciót érint: a 2-es típusú diabétesz, az elhízás, a szív-ér rendszeri zavarok és a daganatos megbetegedések mind kapcsolatban állnak a váltott műszakokból eredő elégtelen és/vagy szabálytalan alvással, a biológiai ritmusok diszharmóniájával (3). Kiemelkedő jelentőséggel bír tehát ezeknek a zavaroknak a hatékony kezelése, illetve az életmódból és munkabeosztásból eredő káros hatások ellensúlyozása.

Számos tereptanulmány készült a műszakváltás, az éjszakai műszak vagy a jetlag alvás-ébredés ciklusra, illetve cirkadián ritmusra gyakorolt hatásának feltárása céljával. Az alábbi példák szemléltető jellegűek, a teljes terület áttekintése természetesen nem célja a jelen közleménynek.

1. A melatonin cirkadián ritmusának alakulása éjszakai munka és váltott műszak hatására az Északi-tenger olajkútjainál dolgozó személyek körében. A vizsgálatban részt vevő alanyok az első 7 napban 18:00 és 6:00 óra között, a második 7 napban pedig 6:00 és 18:00 óra között dolgoztak. A vizeletükben mért melatonin-metabolit cirkadián ritmusa az első héten jelentős fáziskésést szenvedett el: a vizsgálat elején átlagosan reggeli fél 6 körüli melatonin-metabolit maximuma délelőtt 10 órára helyeződött át, ezt követően pedig erőteljesen megjelentek az egyéni különbségek. Egyes dolgozók körében a melatonin ritmus meglehetősen rigid módon viselkedett, míg másoknál majdnem 360 fokban, azaz teljes átfordulást is megfigyeltek (4). A nagyfokú egyéni különbségek okaira a vizsgálatban nem derült fény, bár ismert, hogy az esti típusú személyek (baglyok) körében a cirkadián ritmus késleltetése sokkal hatékonyabb.

2. Az időzónaváltás hatása a jetlag súlyosságára és a fizikai teljesítményre sportolók körében. Nyugati irányba történő repülés esetén az alkalmazkodás (a cirkadián ritmusok késleltetése) rövidebb idő alatt bekövetkezik, mint keleti irányban történő repülések alkalmával (cirkadián ritmusok előrehozása). Mindez kapcsolatban áll a cirkadián ritmusok spontán késési tendenciájával, aminek nyilvánvaló gyakorlati konzekvenciái vannak (5).

3. A tavaszi óráátállítás, azaz a cirkadián ritmus siettetésének hatásai. Becslések szerint az átállítást követő vasárnapról hétfőre virradó éjszakán az átlagos alvásidő mintegy 40 perccel rövidebb. Az átállítást követő hétfőn a balesetek számában érdemi növekedés figyelhető meg. Akár 24%-kal gyakoribbak lehetnek a szívrohamok, sőt egyes megfigyelések szerint szigorúbb bírósági ítéletek születnek, mint más hétfői napokon (6).

4. Krónikus elektromágneses sugárzás hatása a melatonin és a szerotonin szintjére: tapasztalatok a katonai radarok kezelőinek körében. A tobozmirigy bizonyos megfigyelések szerint az elektromágneses sugárzásra, és nem csak a fényre is érzékeny szerv. (Megjegyzendő, hogy a távoli törzsfeljedési múltban a tobozmirigy harmadik szemként a koponyán kívül helyezkedett el, és közvetlenül is érzékelte a fényt, de ilyenén szerepe a koponyán belülre beszűrődő fény és/vagy elektromágneses sugárzás kapcsán is fölmerült). Fontos

hangsúlyozni, hogy ez csak bizonyos frekvenciák és intenzitások esetében jön szóba, a lakosságot érő elektroszmog melatonintermelésre gyakorolt hatását a metaanalízisek nem erősítették meg. Azonban a 12,5-18,0 GHz-es sugárzásnak legalább 10 éven át kitett katonai radarkezelők körében csökkent melatonin és megnövekedett szerotonin plazmaszinteket találtak (a melatonin a szerotoninból szintetizálódik) (7). Amint a fenti példából is látszik a szervezet prediktív homeosztatiszikus mechanizmusainak kibillentése számos munkakörben és többféle ártalom kapcsán is előfordulhat. Nyilvánvaló igényként jelent meg ezért a terápiás beavatkozások, technikák minél szélesebb körű elterjedése.

KRONOTERÁPIÁS CÉLOK ÉS LEHETŐSÉGEK A FOGLALKOZÁS- EGÉSZSÉG- ÜGYBEN

Amikor kronoterápiás módszerekről beszélünk a foglalkozás-egészségügy kapcsán, akkor fontos tisztázni a (lehetséges) terápiás célokat. Ezek a helyzet függvényében alapvetően kétféleképpen lehetnek.

Az egyik a cirkadián ritmus teljes és tartós átállítása, amellyel kapcsolatban fontos hangsúlyozni a következőket: csak valóban indokolt esetben, a helyzet alapos mérlegelése nyomán tűzzük ki e célt, és gondoljunk rá, hogy a teljes átállás sikere mindig elmarad a reszinkronizáció sikereitől, amelynek során a nappal-éjszaka váltakozásnak megfelelő ritmussal

igyekszünk beállítani. Továbbá jelentős életmód-restríkciónak feltételez, mivel a családtagokkal való érintkezés, de akár a tv-nézés is olyan szociális időtagoló tényezők, amelyek közvetett utakon, de befolyásolják az SCN aktivitását, és így csökkentik az átállás sikerét.

A másik lehetőség a deszinkronizált cirkadián ritmus reszinkronizálása (ez a leggyakrabban kitűzött cél, amelynek elérése még akkor is megfontolandó, ha a beavatkozás alanya időnként továbbra is műszakváltásban dolgozik).

FÉNYTERÁPIA

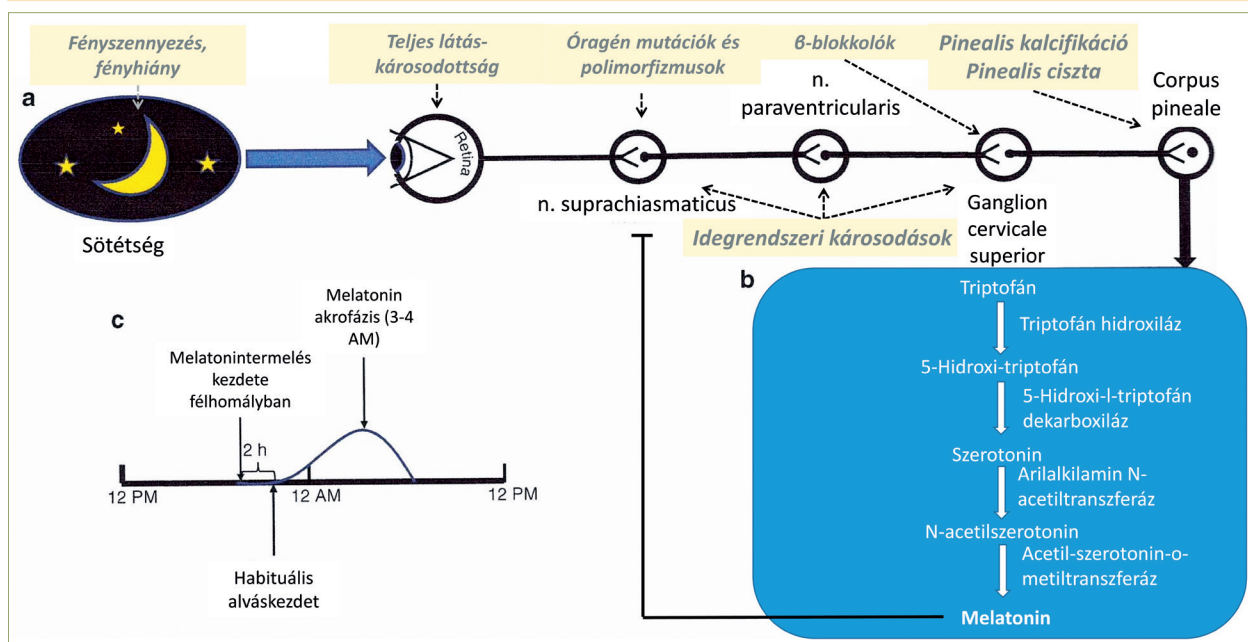
A fény kronobiotikus hatásainak gyakorlati, terápiás célú alkalmazása esetében figyelembe kell vennünk a már említett tényezőket (a fény hullámhossza, az időzítés kérdése), valamint a korábban még nem említett, gyakorlati kérdéseket is. Utóbbi vonatkozásban említésre méltó az inadekvát időintervallumban érkező fénynek a kezelt általi elkerülése (pl. kék fényt kibocsájtó digitális eszközök mellőzése), vagy az azzal szembeni védekezés (pl. kék komponens kiszűrő napszemüveggel). Ez az igény megjelenhet a teljes cirkadián átállásra tett kísérlet kapcsán, hiszen a kezelt nyilván természetes fényben (nappal, napsütésben utazva) megy haza aludni. Ha jetlag szindróma elkerülése érdekében keleti irányú időzóna-átlépésekre akarjuk előre felkészíteni az alanyokat, szintén fontos az esti természetes fény kontrollja, ami ilyenkor a terápiás cél ellen dol-

A melatonin szintézis szabályozásának főbb tényezői és lépései az azokat befolyásoló környezeti és klinikai körülmények párhuzamos feltüntetésével.

a: A melatonin szintézis neurális és humorális szabályozásának folyamatábrája. Szaggatott nyilakkal a szintézist befolyásoló környezeti és klinikai tényezők támadáspontjai.

b: A melatonin szintézis biokémiája. A keringésben lévő melatonin visszahat a szabályozás inicializációját és cirkadián ritmusát biztosító nucleus suprachiasmaticus neuronjaira.

c: Ideális melatoninprofil 24 órás időskálán. A melatonintermelés alváshoz és ébrenléthez való viszonya fontos (Leu nyomán, módosítva) (10)



gozik, tehát ki kell szűrniük. Fontos hangsúlyozni még, hogy a fény hiánya, amely bizonyos munkakörök sajátja, ugyanúgy cirkadián ritmuszavarokat okozhat, mint a nem megfelelő időszakban érkező fény. Ilyen esetekben a két fényt kibocsájtó szemüvegek használata lehet indokolt a nappalok „megerősítése” érdekében (2).

KEZELÉS MELATONINNAL

A melatonin gyors és hatékony cirkadián fázis-módosulást képes kiváltani, amennyiben megfelelő időpontban alkalmazzuk. A megfelelő időpont kiválasztásának általános ismérve, hogy az exogén melatonint a spontán melatonin-termelési időn kívül adjuk abban az esetben, ha fázisátállást szeretnénk elérni. Már az 1 mg-os orális dózis is 100 pg/ml-es plazmaszinteket von maga után napközben. A Cochrane-adatbázis metaanalízise szerint a jetlag megelőzése vagy leküzdése érdekében a 0,5-5,0 mg közötti melatonin-dózisoknak az új időzóna szerinti 22:00-24:00 óra közötti bevétele hatékony (8).

Insomniás tünetekkel küzdő ápolónők 5 mg orális melatoninnal történő kezelése nyomán az alváslátencia csökkenését figyelték meg a placebohoz képest. Az insomniás tüneteket a gyakori váltott műszakok idézték elő, a kezelés időzítése pedig a cirkadián reszinkronizációs protokollt követte, azaz a melatonint a lefekvés előtt fél órával vették be a vizsgálatban részt vevő alanyok (9).

Egy gyakori nem 24 órás cirkadián ritmus szindrómát a teljes látáskárosodottak körében írtak le. A fotikus inputok hiányában a cirkadián ritmus elvesztheti a nappalokkal-éjszakákkal való kapcsolatát. Ilyen esetekben a kronoterápia több mint indokolt. Egy placebokontrollált vizsgálatban kimutatták, hogy 0,5 mg melatonin esti adagolása révén a tünetek jól kontrollálhatóak és a cirkadián ritmus reszinkronizálódik a nappalok és az éjszakák váltakozásával (1).

A melatoninkezelés kapcsán ritkán beszélnek néhány gyakori problémáról, amit jelen írás ezúton igyekszik pótolni. Az egyik gyakori probléma az, hogy egyes becslések szerint az emberek 12-14%-a úgynevezett lassú melatonin-metabolizmusú, amit a CYP1A2 gén polimor-

fizmusa okoz. Esetükben a melatoninkezelés hatására a melatonin akkumulálódhat a plazmában, ami magas nappali melatonin szinteket és illetően módon a hatás megszűnését eredményezi. Azonban ez nem tolerancia, a dózis emelése ugyanis nem vezet el a korábbi hatás visszatéréséhez. Ez a kronobiotikus hatás elvesztése, hiszen napszaktól függetlenül jelen van a melatonin a vérben (10). A klinikai gyakorlatnak és szemléletnek sokat kell még fejlődnie, hogy az ilyen jellegű, egyéni sajátosságok is számítsanak a terápiaválasztáskor.

Egy másik gyakori probléma a piacon jelenlévő melatonin készítmények megbízhatósága és tisztasága. Az étrend-kiegészítőként forgalomba hozott melatonin készítményeknek az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában való laboratóriumi tesztelése értelmében a tájékoztatóban feltüntetett melatonin dózisok igen jelentős mértékben (-83%-tól +478%-ig) eltértek a valós hatóanyagtartalomtól. Továbbá a készítmények 26%-a szerotonint is tartalmazott (10). Utóbbi a szerotonin szindróma veszélye miatt is érdemi kérdés.

KOMBINÁLT (FÉNY+MELATONIN) TERÁPIA

Természetesen a fény- és a melatoninterápia kombinálhatóak is, a kombinációnak pedig fokozott hatás tulajdonítható akkor, ha az időzítés megfelelő és a két beavatkozás nem egymás ellen dolgozik.

ÖSSZEZÉS

Az idői egyensúly megtartása vagy helyreállítása a gyógyítás fontos feladata. A foglalkozás-egészségügyben, elsősorban az élettanilag nem optimális időpontban végzett munka gyakori volta miatt, kiemelkedő jelentőségű a kronoterápia kínálati lehetőségek kiaknázása. A fény- és a melatoninterápia közvetlenül hatnak a cirkadián ritmusok szabályozásának élettani mechanizmusaira, mindkettő hatékonyságát széles körű elméleti és transzlációs kutatási tapasztalat támogatja, ezért foglalkozás-egészségügyi alkalmazásuk a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján indokolt lehet.

IRODALOM

1. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 25-39.
2. Chokroverty S, Thomas RJ. Atlas of Sleep Medicine. Elsevier Saunders; 2014.
3. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ* 2016; 152:10.
4. Gibbs M, Hampton S, Morgan L, et al. Adaptation of the circadian rhythm of 6-sulphatoxymelatonin to a shift schedule of seven nights followed by seven days in offshore oil installation workers. *Neurosci Lett* 2002; 325: 91-94.
5. Fowler PM, Knez W, Crowcroft S, et al. Greater Effect of East versus West Travel on Jet Lag, Sleep, and Team Sport Performance. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49: 2548-2561.
6. Harrison Y. The impact of daylight saving time on sleep and related behaviours. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 285-292.
7. Singh S, Mani KV, Kapoor N. Effect of occupational EMF exposure from radar at two different frequency bands on plasma melatonin and serotonin levels. *Int J Radiat Biol* 2015; 91: 426-434.
8. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001520.
9. Sadeghniaat-Haghighi K, Aminian Q, Pouryaghoub G, et al. Efficacy and hypnotic effects of melatonin in shift-work nurses: double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Circadian Rhythms* 2008; 6: 10.
10. Leu RM. Melatonin. In: JA Accardo, editor. *Sleep in children with neurodevelopmental disabilities: An evidence-based guide*. Springer Nature Switzerland AG 2019. p. 339-350.