

Tic-tac, tic-tac: quina hora és al cervell?

La cronobiologia és la disciplina que estudia els ritmes circadians que regulen el nostre rellotge intern i els cicles vitals, els de l'activitat i el descans. Els horaris i els hàbits, i sobretot la llum solar, són la minuteria que compassa i regula la nostra activitat cerebral

El temps, amb el seu pas inexorable, ho envolta tot amb el seu halo de misteri. Sabem que al dia li segueix la nit, i a la primavera, l'estiu, la tardor i l'hivern, i sant tornem-hi. En canvi, a la infantesa li segueix l'adolescència, la joventut, la maduresa, la vellesa i... no hi ha marxa enrere. Malgrat que molts dels fenòmens de la naturalesa són cíclics, almenys a escala humana, el nostre temps individual es mou sempre cap al futur, i el passat només perviu en la nostra memòria –fins que la perdem–. Ni tan sols el fet que el temps sigui relatiu, com va demostrar Einstein en la teoria de la relativitat, no altera aquestes apreciacions, almenys a nivell de la percepció humana. Potser per això el temps ha estat sempre un tema transcendental per a la humanitat, i s'ha tractat des de disciplines molt diverses: física, filosofia, psicologia, teologia, biologia i fins i tot belles arts i poesia. Podríem argumentar que el temps és una cosa externa al nostre ésser: el dia i la nit es deuen a la rotació de la Terra, i les estacions al moviment de translació del nostre planeta al voltant del Sol. Tot i això, el temps és tan important per a nosaltres que, més enllà dels canvis externs, portem aquests cicles interioritzats al cervell, i fins i tot als gens. Els denominem ritmes circadianis o circadians, vocables derivats del llatí que signifiquen, textualment, al voltant del dia. La ciència que els estudia és la cronobiologia.

El 'jet lag' i el bronzejat caribeny Per veure fins a quin punt tenim interioritzat el temps, analitzem un cas molt senzill: les vacances. Imaginem que hem tingut un bon any i decidim viatjar, per exemple, al Carib. Quan arribem a les seves anhelades platges o a qualsevol altra destinació el fus horari de la qual presenti una diferència de quatre o més hores respecte al nostre, el primer que notem és el *jet lag*; ens sentirem cansats, ens costa d'agafar el son o ens despertarem insòlitàment a una hora ben primerenca. Algú podria pensar que potser només sigui qüestió del cansament acumulat pel viatge, però la raó principal rau en el rellotge intern del cervell.

Malgrat el *jet lag*, o per aquesta causa, ens estirem a la platja per bronzejar-nos. L'exposició de la pell als rajos de sol activa la producció de melanina, un pigment fosc. Aparentment, això seria suficient per bronzejar-nos, sempre ben protegits per una bona loció solar. Tot i això, els melanòcits, les cèl·lules de la pell que produeixen la melanina, segueixen el seu propi ritme interior, independent de l'exposició al sol. Les primeres hores del dia produeixen més melanina que a la tarda, i a la nit aturen la producció. És lògic; a la nit, encara que exposem la pell, mai no lluirà el sol. El que

és interessant al respecte és que si canviem el nostre horari, aquestes cèl·lules segueixen amb el seu ritme habitual de producció de melanina, i triguen de cinc a deu dies a canviar-lo, a "posar-se en hora" i adaptar-se al nou horari. Passa el mateix que amb el *jet lag*; tot i que encara faltin unes hores per fer-se fosc, el ritme circadià del nostre cervell indica que ja és hora que vespregi, i ens comença a produir la somnolència típica del capvespre. La producció de melanina i el *jet lag* no són els únics casos en què el nostre cos segueix el seu propi ritme. Són només la punta de l'iceberg d'una espècie de rellotge intern que va marcant el nostre ritme, un tic-tac silenciós que des del nostre cervell i amb l'ajuda de gens específics ens va marcant l'hora.

Anem al llit Quan arriba la nit el nostre cos es prepara per dormir. La temperatura corporal baixa lentament, un descens que pot arribar a 2°C, el que ens ajuda a agafar el son i alenteix el metabolisme, per estalviar energia. Aquest descens s'inicia abans d'ajoure'ns, assoleix el seu punt màxim a mitjanit i comença a incrementar novament abans que ens despertem, per activar-nos. I si una nit ens quedem desperts, continua el mateix cicle. El cos ens prepara per al que ha de venir. També el pes corporal presenta unes variacions cícliques diàries: és menor al matí que a la nit. I l'activitat del nostre cervell presenta variacions cícliques durant la nit, que es repeteixen dia rere dia. La primera persona que les va estudiar va ser Eugène Aserinsky, el 1951, en diversos nens inclòs el seu propi fill.

Cada nit passem per diversos cicles, en els quals es van alternant fases de son profund i lleuger. En les fases 1, 2 i 3, el son es va fent progressivament més profund, de manera que l'efecte reparador del son s'associa amb la fase 3, quan aquest és més profund. Tot i això, potser la fase més curiosa sigui la que segueix aquesta fase 3, perquè apareix un episodi en què l'activitat del cervell és similar a la vigília, encara que paradoxalment és la fase en què estem més adormits i en què més costa de despertar-nos. La relaxació muscular és màxima però, en canvi, els ulls comencen a fer moviments ràpidament –per això es diu fase REM (*rapid eye movement*)–. És quan es produeixen els somnis. Dura uns 10 minuts i, una vegada finalitzada, es torna a iniciar un nou cicle complet. Tot i això, a cada nou cicle el temps que passem en fase 3 és més curt. Per això popularment es diu que quan més descansem és en el *primer son*, que de fet seria el primer cicle.

Els rellotges genètic i neuronal Els ritmes circa- ►



► dians sorgeixen de l'adaptació a un entorn rítmic de 24 hores, i tenen la particularitat de ser endògens, és a dir, es generen dins de l'organisme mateix, integrats a la nostra genètica com a conseqüència del mecanisme evolutiu d'adaptació. La major part de variables fisiològiques i conductuals dels éssers vius presenten ritmes circadians. Es coneixen diversos gens que marquen el ritme circadià endogen, el tic-tac que fa avançar el rellotge del nostre cervell. Per exemple, es coneixen quatre gens, denominats Clock, BMAL, PER i CRY, la interacció seqüencial dels quals produeix espontàniament cicles de 24 hores. Encara que no són els únics: s'han identificat més de 150 elements que interactuen entre ells, la qual cosa permet refinar aquests cicles fins a extrems insospitats.

Des del punt de vista neuronal, s'ha vist que hi ha una estructura del cervell que, partint del rellotge genètic, estableix el rellotge cerebral. Es tracta del denominat nucli supraquiasmàtic, un grup de neurones que es troben a l'hipotàlem i que generen una activitat elèctrica que no para mai, però que oscil·la de manera rítmica: quan està més actiu, el nostre cos actua com si fos de dia, i en cas contrari com si fos de nit. Aquest sistema s'encarrega de generar els ritmes circadians endògens, de sincronitzar-los amb els cicles externs i de fer que tot l'organisme segueixi el ritme, inclosos molts de relacionats amb el comportament. És també el punt d'unió entre el sistema nerviós i l'endocrí, de manera que regula la secreció de moltes hormones la funció de les quals és transmetre les *hores endògenes* a la resta del cos.

Hi ha una altra estructura cerebral que també participa en la regulació dels ritmes circadians, la glàndula pineal. Té la mida d'un pèsol i està situada en el centre del cervell. En el segle XVII, el filòsof i matemàtic René Descartes la va descriure, per la seva posició, com a possible seu de l'ànima. Secreta una hormona anomenada melatonina de forma totalment dependent de la llum ambiental: només se secreta a la nit i quan està fosc. En conseqüència, a l'hivern se secreta més que a l'estiu, ja que les nits són més llargues. Així, el cos identifica en quina estació de l'any es troba, i adapta la seva fisiologia i metabolisme, i també certs aspectes del comportament, a les diferents estacions. O és que potser el cos no ens *demana* coses diferents a l'hivern que a la primavera, per exemple?

Posar el rellotge en hora El nostre rellotge intern és molt precís, però tendeix a avançar-se una mica, com si el cicle diari tingués 25 hores. Per això és necessari que es vagi posant en hora constantment. És un gran avantatge, perquè si no tingués mecanismes d'autoajust mai no podríem superar el *jet lag*. Utilitza diverses maneres per posar-se

en hora, com per exemple a través dels horaris dels menjars, l'exercici físic i, fins i tot, els contactes socials. Tot i això, el principal mecanisme d'ajust és la llum solar. El nostre rellotge intern és especialment sensible a la llum en dos moments del dia, a trenc d'alba i al capvespre. Si els primers rajos de sol no coincideixen amb l'*alba* del nostre rellotge intern i aquest segueix *marcant* que és de nit, tendirà a accelerar-se, per posar-se en hora. De manera contrària, si els últims rajos no coincideixen amb el final del dia intern i aquest continua marcant que és de dia, llavors tendirà a anar més lent, també per posar-se en hora. Però, com s'aconsegueix aquest ajust?

Fins a la dècada del 1990 es pensava que a la retina dels nostres ulls tan sols hi havia dos tipus de cèl·lules fotoreceptores, els cons i els bastons, que ens permeten discriminar els colors i la intensitat de llum, respectivament. Els senyals que generen es transmeten pel nervi òptic fins a la part posterior de l'escorça cerebral, on es troba la zona de la visió. A mitjans de la dècada dels noranta, tot i això, es van trobar uns ratolins de laboratori cecs que, malgrat no tenir ni cons ni bastons, responien igualment a la llum, de manera que es quedaven quietes quan s'obria la llum del seu cubicle i es movien en apagar-se, com farien en condicions normals. El seu estudi va revelar que a la retina, a més de cons i bastons, hi ha un tercer tipus de cèl·lules fotoreceptores, però aquestes cèl·lules no transmeten la informació a l'escorça cerebral, sinó precisament al nucli supraquiasmàtic de què parlàvem. Aquestes cèl·lules no serveixen per veure, sinó per posar en hora el rellotge biològic.

L'alteració dels ritmes circadians i el risc d'emmalaltir

El manteniment de l'ordre temporal intern és imprescindible per a la salut. Fa temps que se sap que si s'alteren els ritmes circadians hi ha més predisposició a emmalaltir. El motiu és molt senzill. A causa de la connexió que existeix entre els gens del rellotge circadià, les estructures cerebrals que marquen els ritmes fisiològics i metabòlics i el mateix metabolisme del nostre cos, l'alteració dels ritmes circadians, per exemple quan trenquem de forma sistemàtica les nostres rutines diàries, altera el metabolisme generant-se el que es denomina una cronodisrupció. La causa principal d'aquestes alteracions rítmiques són els canvis d'horari. Poden aparèixer alteracions metabòliques que alterin els ritmes menstruals en les dones, incrementin el risc a patir hipertensió o el nivell de colesterol en sang, i fins i tot afavorir la diabetis, l'obesitat, el càncer i malalties cardíacues. Aquestes alteracions són freqüents en les persones que treballen per torns i els van canviant de forma periòdica. Amb cada canvi de torn, el cervell ha de reajustar el rellotge profundament, però passa un temps fins que es posa completa-

**LA GLÀNDULA
PINEAL,
SITUADA EN
EL CENTRE
DEL CERVELL,
MARCA EL
RITME VITAL**

**EL RELLOTGE
INTERN
ÉS PRECÍS,
SE SAP
AVANÇAR,
I TAMBÉ
REGULAR**



ment en hora, durant el qual el metabolisme pot veure's alterat.

A més, cal tenir present que les persones que presenten malalties cròniques, com hipertensió, insomni, diabetis o altres malalties metabòliques, si se sotmeten a canvis d'horari que alterin els seus ritmes, poden presentar més risc de recaigudes i empitjorament de la malaltia que pateixen. I no només en aquest tipus de malalties. S'ha vist també que les persones que pateixen malalties mentals, com ara esquizofrènia o depressió bipolar, poden presentar un empitjorament de la seva condició. De fet, bastants malalties mentals comporten per si mateixes l'alteració d'alguns ritmes circadians. Per exemple, fins al 70% dels pacients amb trastorn per dèficit de l'atenció pateixen d'un retard en la fase del son, que ocasiona a més altres desincronitzacions del metabolisme.

També les persones amb predisposició a l'epilèpsia o que pateixen migranyes necessiten mantenir uns horaris estables, pels mateixos motius. En tots aquests pacients, el manteniment de rutines diàries i d'un ritme de son adequat ajuda a estabilitzar la malaltia, i fins i tot per a algunes patologies es recomana la fototeràpia amb llum blanca, com en les depressions estacionals, en les quals l'exposició a llum intensa al matí aconsegueix reajustar el rellotge biològic i alleujar els símptomes de depressió.

No puc dormir, estic estressat Avui dia sabem que la privació de son pot considerar-se com un agent estressant. No poder dormir ens estressa. De forma recíproca, els agents estressants, especialment els de tipus psicològic i social, poden deteriorar la quantitat i la qualitat del nostre son. Aquest efecte depèn d'una hormona que s'allibera en situacions d'estrès (la CRH). Durant determinades fases del repòs disminueix l'activitat d'una de les regions cerebrals que controla la resposta d'estrès i els nivells de les principals hormones que s'alliberen en una situació estressant, els glucocorticoides.

La falta de son indueix un augment dels nivells de glucocorticoides, el que debilitaria algunes formes d'energia emmagatzemades al cervell, i això podria ajudar a explicar per què la memòria es veu minvada quan estem mancats de son. De fet, diferents treballs han mostrat que la falta de son no deteriora les capacitats motrius dels individus, però sí que afecta les capacitats cognitives i perceptives, i modifica la regulació dels ritmes circadians. Aquests deterioraments solen ser més freqüents en tasques cognitives monòtones, passives i simples.

Què passa en les persones que per la seva feina són víctimes de constants privacions de son, can-

**ES POT
ENGANYAR
EL CERVELL
PERQUÈ ES
DESPERTI
O PERQUÈ
ES RELAXI**

**DORMIR
QUAN PER AL
RELLOTGE
INTERN ÉS
DE DIA
POTALTERAR
ELS GENS**

vis de tornos o experimenten desfasaments horaris pronunciats? Un dels estudis més rellevants va comparar els auxiliars de vol de dues companyies d'aviació que realitzaven trajectes transcontinentals. En una de les companyies, els treballadors disposaven de dues setmanes de descans després d'un vol transcontinental amb gran desfasament horari, mentre que en l'altra companyia només disposaven de cinc dies.

Els treballadors que disposaven menys temps per recuperar-se van presentar uns nivells més alts de glucocorticoides. Aquest estudi va demostrar que les elevacions prolongades d'aquestes hormones implicaven un hipocamp (regió del cervell crítica per a la consolidació de la memòria) més petit, i alteracions de memòria i d'aprenentatge espacial. A més, aquests dèficits cognitius resultaven més aparents després de cinc anys d'exposició a alts nivells d'aquestes hormones.

Què es pot fer? En un estudi molt recent s'ha demostrat que, dormir durant el període que el nostre cervell marca com a *dia*, i fins i tot endarrerir el son quatre hores només durant tres dies consecutius, altera l'expressió d'un terç dels nostres gens. Què podem fer per ajustar-nos millor als canvis horaris o a la privació de son? Primer, per a aquells que facin tornos, el millor és que els canvis de torn siguin espaiats per donar temps al cos i al cervell a adaptar-se; segon, per als qui viatgen amb freqüència a llocs llunyans, millor adaptar l'activitat al seu lloc de destinació, en la mesura possible, a un horari intermedi, especialment si el viatge és breu; tercer, per combatre el *jet lag* existeixen remeis naturals, com estimulants tipus cafeïna o teïna per prendre a l'inici del dia, i relaxants o fins i tot la melatonina per prendre abans d'ajoure's i ajudar a convèncer el nostre cervell que ha arribat la nit. Sense oblidar l'exercici físic, que té efectes activadors del metabolisme i la vigília.

Com diuen Trinitat Cambras i Antoni Díez, investigadors de la Universitat de Barcelona especialistes en cronobiologia al seu llibre acabat de publicar, *Els ritmes de la vida*, "el nostre cos està preparat per generar i mantenir ritmes circadians de manera estable. Ara bé, de vegades la nostra pròpia manera d'actuar, la nostra conducta, horaris o hàbits que tinguem, podem dificultar uns horaris regulars. Llavors, el millor que podem fer és reflexionar sobre la conducta que tenim i potser així ajudarem el nostre cos a resincronitzar. No ho dubteu: la nostra salut també depèn dels ritmes estables". ■

Cervell de Sis **Eduard Vieta**, doctor en Psiquiatria; **Francesc Colom**, doctor en Psicologia; **David Bueno**, doctor en Biologia; **Diego Redolar**, doctor en Neurociències; **Enric Buñill**, neuròleg, i **Xaro Sánchez**, doctora en Psiquiatria