

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie živočichů

Studijní program: Biologie

Obor: Biologie



Lucie Turečková

Parkinsonova choroba a cirkadiánní systém

Parkinson's disease and circadian systém

Bakalářská práce

Školitelka: RNDr. Jitka Škrabalová, Ph.D.

Praha, 2019

Poděkování:

Velice děkuji své školitelce RNDr. Jitce Škrabalové, Ph.D. za její velikou ochotu, nesmírnou trpělivost, čas, podporu, cenné rady a pevné nervy. Stejně tak děkuji za užitečné tipy a rady Mgr. Kamile Weissové. Dále bych chtěla poděkovat svému příteli, sestře, rodičům a blízkým kamarádům za jejich velkou podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 16.8.2019

Podpis:

Abstrakt:

Parkinsonova choroba patří mezi jedno z nevléčitelných a ne zcela objasněných onemocnění. Tato choroba vzniká v důsledku úbytku dopaminergních neuronů v bazálních gangliích. Dopamin v bazálních gangliích nepřímo ovlivňuje motorické funkce a transkripčně-translační smyčky hodinových genů. Parkinsonovu chorobu doprovázejí motorické a nemotorické příznaky. Mezi nemotorické příznaky patří například cirkadiánní a spánkové poruchy. Cirkadiánní abnormality jsou spojené s poklesem hladiny melatoninu a exprese hodinových genů *BMAL1* a *Per1* v nočních hodinách. Spánkové poruchy jsou doprovázeny abnormalitami v NREM i REM spánku. Narušení nejhlubšího stadia NREM spánku vede k progresi poruch motorických funkcí. V REM spánku se objevuje onemocnění související se ztrátou svalové atonie, která je pro REM spánek typická. Toto onemocnění se nazývá porucha chování v REM spánku a v mnoha studiích je označována za prodromální stadium Parkinsonovy choroby. Pro snížení motorických příznaků Parkinsonovy choroby se používá lék zvaný L-DOPA, jeho podávání je ale spojeno s nežádoucími vedlejšími účinky. Příznivý efekt přináší i světelná terapie, která je navíc prostá vedlejších účinků. Porucha chování v REM spánku je léčena klonazepamem, ale ukazuje se, že jeho vhodnější náhradou by mohl být melatonin, který dokáže obnovit svalovou atonii během REM fáze.

Klíčová slova: cirkadiánní systém, spánek, melatonin, Parkinsonova choroba, porucha chování v REM spánku

Abstract:

Parkinson's disease is one of the incurable and not fully understood disease. This disease is developing due to the loss of dopaminergic neurons in the basal ganglia. Dopamine in the basal ganglia indirectly affects motor functions and transcriptional-translational loops of clock genes. Parkinson's disease is accompanied by motor and non-motor symptoms. Non-motor symptoms include, for example, circadian and sleep disorders. Circadian abnormalities are associated with a decrease of the melatonin levels and expression of the *BMAL1* and *Per1* clock genes at night. Sleep disorders are connected with abnormalities in NREM and REM sleep. Disruptions of the deepest stage of NREM sleep lead to the progression of motor function disorders. During REM sleep occurs a disease associated with the loss of muscular atonia, which is typical for REM sleep. This disease is called REM sleep behaviour disorder, and in many studies, it is referred to as the prodromal stage of Parkinson's disease. A drug called L-DOPA reduces the motor symptoms of Parkinson's disease, but its administration is associated with unwanted side effects. The beneficial effect also has light therapy, which is free of side effects. REM sleep behaviour disorder is treated with clonazepam, but melatonin could be more appropriate substitute, because it can restore muscle atonia during the REM phase.

Key words: circadian system, sleep, melatonin, Parkinson's disease, REM sleep behaviour disorder

Seznam použitých zkratek:

Ach = acetylcholin

ARAS = vzestupný aktivační retikulární systém (z angl. ascending reticular activating system)

BF = bazální přední mozek (z angl. basal forebrain)

BG = bazální ganglia

BMAL1 = brain and muscle ARNT-like protein-1

CCG = hodinově kontrolované geny (z angl. clock-controlled genes)

CK1 ϵ/δ = kasein kináza 1 ϵ/δ

CLOCK = circadian locomotor output cycles kaput

CNS = centrální nervová soustava

Cry 1/2 = cryptochrom geny 1/2

DA neurony = dopaminergní neurony

DM = dorsomediální

DNA = deoxyribonukleová kyselina

EEG = elektroencefalograf

GABA = kyselina γ -aminomáselná

GHT = genikulohypothalamický trakt

LC = locus coeruleus

L-DOPA = L-dihydroxyfenylalanin

LDT = laterodorzální tegmentum

LH = laterální hypothalamus

MCH = melanin koncentrující hormon

MPTP = 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

NO = oxid dusnatý

NREM = bez pohybu očí (z angl. non-rapid eye movement)

ORX = orexiny

Per 1/2/3 = period geny 1/2/3

PCH = Parkinsonova choroba

PPT = pedunkulopontinní tegmentum

RBD = porucha chování v REM spánku (z angl. REM sleep behaviour disorder)

REM = rychlý pohyb očí (z angl. rapid eye movement)

RHT = retinohypothalamický trakt

RORE = ROR elementy (z angl. retinoic acid-related orphan receptor response elements)

SCN = suprachiasmatická jádra

SNpc = substantia nigra pars compacta

SWS = pomalovlnný spánek (z angl. slow wave sleep)

TMN = tuberomamilární jádra

VL = ventrolaterální

VLPO = ventrolaterální preoptická oblast

vPAG = periaquedukální šed'

Obsah:

| | |
|--|----|
| 1. Úvod..... | 1 |
| 2. Cirkadiánní systém..... | 2 |
| 2.1 Obecný úvod..... | 2 |
| 2.2 Molekulární mechanismus cirkadiánního systému..... | 3 |
| 2.3 Uspořádání cirkadiánního systému..... | 4 |
| 3. Spánek..... | 6 |
| 3.1 Spánková architektura..... | 6 |
| 3.2 Mechanismus spánku..... | 7 |
| 3.3 Melatonin, jeho role ve spánku a v cirkadiánním systému..... | 8 |
| 4. Parkinsonova choroba a porucha chování v REM spánku..... | 10 |
| 4.1 Bazální ganglia a úbytek dopaminu..... | 10 |
| 4.2 Změny spánku a jeho architektury u parkinsoniků..... | 12 |
| 4.3 Cirkadiánní abnormality u Parkinsonovy choroby..... | 14 |
| 4.4 Cirkadiánní abnormality u poruchy chování v REM spánku..... | 15 |
| 4.5 Léčba Parkinsonovy choroby a využití chronoterapie..... | 15 |
| 4.6 Využití melatoninu v léčbě poruchy chování REM spánku..... | 16 |
| 5. Závěr..... | 17 |
| 6. Zdroje..... | 18 |

1. ÚVOD

Enviromentální podmínky se neustále mění a ovlivňují organismy. Ty jsou schopné se na proměnlivé prostředí adaptovat. Jako adaptace na otáčení planety kolem své osy se vytvořil aparát zvaný cirkadiánní systém. Perioda cirkadiánního systému je přibližně 24 hodin a jeho synchronizace je zajištěna především světelnými podněty. Cirkadiánní systém následně synchronizuje vnitřní fyziologické procesy. Mezi tyto procesy patří například spánek, jehož význam je často zanedbáván. Jeho nástup je regulován cirkadiánními a homeostatickými faktory. Desynchronizace těchto faktorů může vést ke spánkovým poruchám.

Parkinsonova choroba (PCH) je onemocnění spojené s úbytkem dopaminergních (DA) neuronů v bazálních gangliích. Tento úbytek se později projevuje motorickými poruchami. Rozvoji motorických poruch ale často předchází nemotorické příznaky, které se mohou projevat také cirkadiánními a spánkovými abnormalitami. Tyto abnormality pak zrychlují progresi PCH.

Cílem předložené práce je shrnout současné poznatky o vlivu Parkinsonovy choroby na cirkadiánní rytmy a spánek. Významná část práce je věnována také poruše chování v REM spánku (RBD, z angl. REM behaviour disorder), která je považována za prodromální stadium PCH. Závěr práce se zaměřuje na popis dosavadní dostupné léčby pro pacienty s PCH a RBD.

2. CIRKADIÁNNÍ SYSTÉM

2.1 OBECNÝ ÚVOD

V tělech živých organismů se některé děje opakují s určitou periodou, tyto děje se nazývají biologické rytmy a rozdělují se podle délky periody na ultradiánní (perioda kratší než 24 h), infradiánní (perioda delší než 24 h) a cirkadiánní (s periodou cca 24 h).

Slovo „cirkadiánní“ je překladem slova z latiny a znamená „asi jeden den“. Cirkadiánní rytmy regulují v lidském těle celou řadu funkcí, například spánek a bdění, tělesnou teplotu, krevní tlak, uvolňování hormonů, aktivitu imunitního systému a sekreci v trávicím traktu (Fu a Lee, 2003). Cirkadiánní systém je aparát vnitřních hodin, ty se vyvinuly u organismů především jako adaptace na otáčení Země kolem své osy. Vnitřní perioda hodin je proto přibližně 24 h. Aby nedocházelo k rozchodu periody vnitřních hodin s 24hodinovou délkou dne na Zemi, je nutné, aby byly vnitřní hodiny pravidelně synchronizovány s vnějším prostředím. Cirkadiánní systém je synchronizován především světelnými podněty, silný synchronizační účinek může mít ale i příjem potravy, pohybová aktivita nebo sociální interakce. Desynchronizací vnitřních hodin se zvyšuje riziko spánkových, metabolických, zánětlivých, kardiovaskulárních, duševních a jiných poruch. Poruchy cirkadiánního systému mohou být spojené s výskytem rakoviny, či diabetu II. typu (Wright et al., 2001; Dibner, 2019).

Již roce 1960 popsal Curt Richter, že některé projevy nemocí se u pacientů zhoršují či zlepšují v průběhu 24 h (Richter, 1960). Zásadní objevy o řízení cirkadiánních rytmů přinesly v roce 1972 experimenty výzkumných skupin Moore & Lenn a Stephan & Zucker. Vědci Moore & Lenn použili myší model a sledovali, kam jsou vedeny informace o světle. Zjistili, že jedna z drah vede ze sítnice (retiny) přes retinohypothalamický trakt (RHT) do oblasti nacházející se nad křížením optických nervů (chiasmata) ve ventrálním hypothalamu (Moore a Lenn, 1972). Druhá výzkumná skupina navodila u myší v této oblasti lézi. Myši ztratily cirkadiánní rytmicitu v pohybové aktivitě a pitném režimu (Stephan a Zucker, 1972). Tato oblast známá jako suprachiasmatická jádra (SCN), byla označena centrem cirkadiánních hodin (Moore a Lenn, 1972).

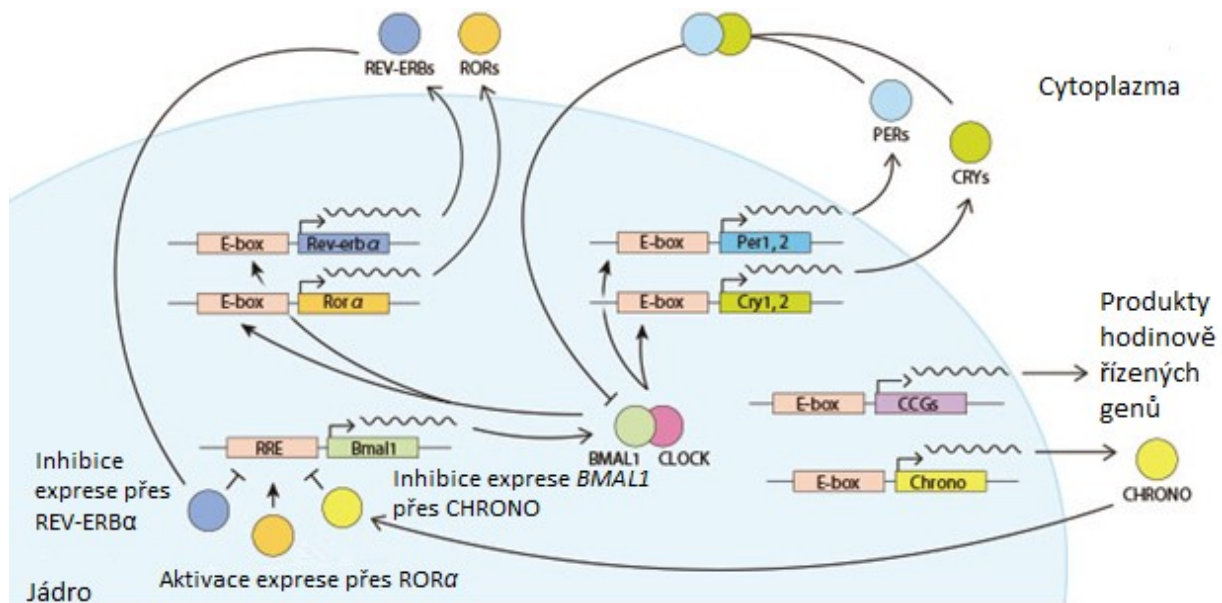
2.2 MOLEKULÁRNÍ MECHANISMUS CIRKADIÁNNÍHO SYSTÉMU

Hlavní molekulární mechanismus řízení cirkadiánního systému je založen na interakci pozitivních a negativních transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček (Shearman et al., 2000). Do mechanismu je zapojeno 9 hlavních genů: *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK), *brain and muscle ARNT-like protein-1* (BMAL1), *kasein kináza 1 ϵ/δ* (CK1 ϵ/δ), *Cryptochrome 1/2* (Cry1, Cry2), *Period 1/2/3* (Per1, Per2, Per3) a nově objevený gen *Chrono*. Transkripčně translační smyčky v průběhu 24 h regulují míru exprese hodinových genů, čímž dochází k pravidelné oscilaci hladin jejich proteinových produktů v cytoplazmě (Reppert a Weaver, 2001; Annayev et al., 2014).

Hlavní smyčka je tvořena transkripčními faktory BMAL1 a CLOCK, které mohou navzájem vytvářet heterodimer. Heterodimer BMAL1:CLOCK vstupuje do jádra, kde se váže na E-box (enhancer box) sekvenci v promotorech genů *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* a *Cry2*, čímž aktivuje jejich transkripci (Gekakis et al., 1998). V cytoplazmě se zvyšuje koncentrace proteinů Per a Cry, ty spolu navzájem vytvářejí komplexy a následně vstupují do jádra. V jádře pak působí jako negativní element zpětnovazebné smyčky, když inhibují transkripční působení BMAL1:CLOCK a potlačují tak svou vlastní transkripci (Kume et al., 1999).

Vedlejší smyčku tvoří orphanový jaderný receptor REV-ERB α a protein ROR α (retinoic acid-related orphan receptor α). Transkripce genů *REV-ERB α* a *ROR α* je aktivována heterodimerem BMAL1:CLOCK. REV-ERB α se poté váže na RORE sekvenci (retinoic acid-related orphan receptor response element) v promotoru genu *BMAL1* a potlačuje jeho transkripci (Preitner et al., 2002). Jako aktivátor transkripčního faktoru BMAL1 působí naopak protein ROR α , který se rovněž váže na RORE sekvenci (Forman et al., 1994). Negativní působení na gen *BMAL1* má současně i CHRONO, který potlačuje expresi tohoto genu (Annayev et al., 2014).

Na protein PER působí CK1 ϵ/δ , které jej fosforyluje a tím zabraňuje jeho dimerizaci s CRY. Zároveň fosforylace PER a CRY navozuje jejich ubiquitinaci a následnou degradaci v proteazomu. CK1 ϵ/δ regulují inhibiční působení komplexu Per a Cry na BMAL1:CLOCK (Akashi et al., 2002). Kasein kináza je tedy dalším důležitým regulátorem exprese hodinových genů, který napomáhá udržení 24hodinové periody v oscilaci hodinových genů (Reppert a Weaver, 2002). Mutace kasein kinázy vede ke zkrácení cirkadiánní periody (Lowrey et al., 2000).



Obrázek 1: Zpětnovazebná transkripčně-translační smyčka v savčím organismu. V jádře probíhá exprese genů *BMAL1* a *CLOCK*. Jejich proteinové produkty *BMAL1* a *CLOCK* navzájem vytváří heterodimer a nasedají na E-box, čímž aktivují transkripci genů *Per* a *Cry*. V cytoplasmě se vytvářejí proteiny *PER* a *CRY*, které se jako heterodimer vrací do jádra a inhibují transkripční aktivitu *BMAL1:CLOCK*, čímž potlačují vlastní expresi. Expresi *BMAL1* regulují *REV-ERBα* (inhibice) a *RORα* (aktivace). Jako represor *BMAL1* působí také protein *CHRONO*. Dále zde probíhá regulace transkripce hodinově kontrolovaných genů (CCG, z angl. clock-controlled genes), které rovněž ovlivňují rytmické biologické procesy (Převzato a upraveno ze stránky MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD., 4. 5. 2019)

2.3 USPOŘÁDÁNÍ CIRKADIÁNNÍHO SYSTÉMU

Součástí cirkadiánního systému jsou centrální hodiny neboli centrální oscilátor, vstupní a výstupní dráhy a periferní oscilátory. Vstupní dráhy slouží k synchronizaci centrálních hodin s vnějším prostředím a jsou jimi RHT, genikulohypothalamický trakt (GHT) a projekce z raphe jader. Výstupní dráhy regulují vzájemnou synchronizaci periferních oscilátorů s centrálním oscilátorem a hrají významnou roli v tvorbě pozorovaných rytmů (V. Reghunandanan a R. Reghunandanan, 2006).

Centrální oscilátor – SCN jsou lokalizována nad křížením optických nervů ve středním hypothalamu. Jádra jsou párová, přičemž každé jádro je tvořeno zhruba 10 000 neurony (Leak et al., 1999).

SCN jsou tvořena dvěma morfologicky i funkčně odlišnými oblastmi tzv. ventrolaterální „core“ (vlSCN) a dorsomediální „shell“ (dmSCN). Obě části vysílají signály do mozku (Moore, 1996). Hlavním neurotransmiterem dmSCN je arginin vazopresin, ve vlSCN je produkován především vasoaktivní intestinální polypeptid a gastrin-releasing peptid. V obou částech SCN je syntetizována kyselina γ -aminomáselná (GABA) (Abrahamson a Moore, 2001).

Nejvýznamnější vstupní dráhou do SCN je RHT (Moore a Lenn, 1972). Tato dráha slouží ke světelné synchronizaci centrálních hodin. Světlo je zachyceno specifickými fotosenzitivními gangliovými buňkami retiny, které obsahují melanopsin, fotopigment citlivý na světlo o vlnové délce 460-480 nm (Gooley et al., 2001; dle Takahashi et al. 1984). Tato dráha vede do vlSCN, je monosynaptická a jako neurotransmiter zde slouží glutamát (Meijer et al., 1993).

Další dráha vede nepřímo přes intergenikulární lístky v thalamu, ty zachycují světelný signál a vysílají ho do GHT, který dále přenáší signál do vlSCN, neurotransmiterem je zde neuropeptid Y (Rusak, 1977; Moore et al., 1984; Morin et al., 1992).

V poslední dráze jsou do středního mozku vedeny informace nesvětelného charakteru, které vedou přes jádra raphe do SCN. Jako neurotransmiter zde slouží serotonin (Moore et al., 1978; Moga a Moore, 1997; V. Reghunandanan a R. Reghunandanan, 2006).

Vstupními drahami vedou světelné i nesvětelné informace do vlSCN, která synchronizuje centrální hodiny. Z vlSCN je signál předáván do dmSCN, odkud pak vychází většina výstupních drah, které míří do periferních oscilátorů. Do oblasti dmSCN dále vstupují signály z okolních oblastí mozku, například z hypothalamu, kortexu a limbického systému (Leak et al., 1999). Ačkoliv více drah vystupuje z oblasti dmSCN, z vlSCN vedou dráhy do hypothalamu, thalamu a koncového mozku. Projekce z SCN do paraventriculárních jader hypothalamu indukuje v oblasti epifýzy periodickou syntézu melatoninu (Gooley a Saper, 2005).

Kromě centrálních hodin v SCN byly popsány i periferní hodiny, a to například v játrech, plicích, ledvinách, svalech, oku, srdci a strukturách CNS (např. epifýza). Periferní hodiny pracují nezávisle na centrálních hodinách, ale hierarchicky podléhají řízení z SCN, které fungují jako jejich synchronizátory. Periferní oscilátory dokážou generovat autonomní cirkadiánní rytmus i po odstranění SCN, avšak dochází k desynchronizaci s vnějším prostředím (Balsalobre et al., 1998; Yoo et al., 2004; Herzog et al., 1998). Molekulární mechanismus zde probíhá stejně jako v SCN jen s určitým fázovým posunem (Damiola et al., 2000).

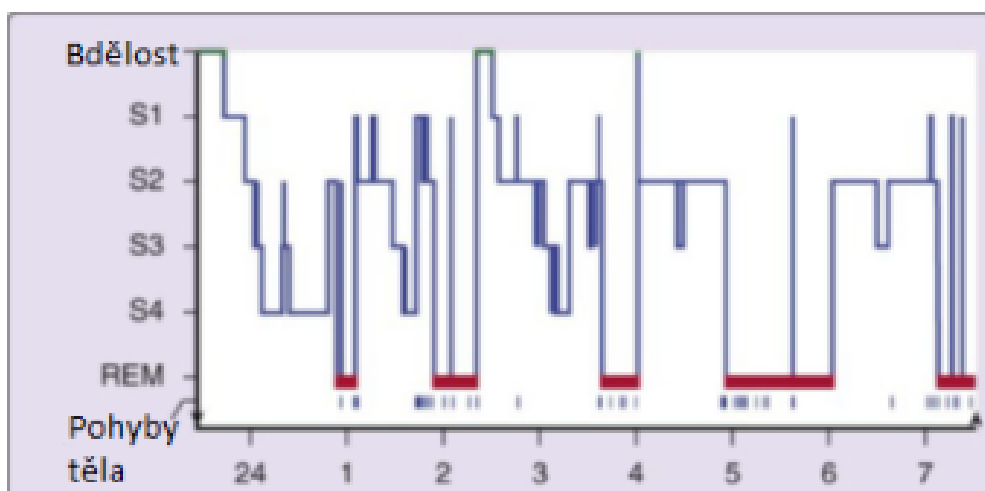
3. SPÁNEK

3.1 ARCHITEKTURA SPÁNKU

Spánek je fyziologický proces, ve kterém se střídají fáze „non-rapid eye movement“ (NREM) a „rapid eye movement“ (REM), neboli rychlý pohyb očí. Tyto fáze jsou měřeny pomocí elektroencefalografu (EEG) (Carskadon a Dement, 2005).

Za bdělého stavu vysílá mozek beta vlny (12–30 Hz), po zavření očí začne vysílat mozek alfa vlny (8–12 Hz). Při NREM spánku mozek vysílá pomalé spánkové vlny theta (4-8 Hz) a delta (0,5-4 Hz), kterých se účastní K-komplexy a spánková vřetena. Dle starších studií je NREM spánek dělen na čtyři stadia (S1 – S4), první dvě počínají usínáním, další dvě stadia jsou fáze nejhlubšího spánku, při nichž zároveň dochází ke zpomalování tepové frekvence. Během NREM fáze je mozek relativně neaktivní, nicméně aktivně regulovatelný v pohyblivém těle. Výzkumníci často spojují S3 a S4 NREM spánek v jednu S3 fázi hlubokého spánku, která se označuje jako pomalovlnný spánek (SWS, z angl. slow wave sleep) (Carskadon a Dement, 2005; Loomis, 1937).

Po fázi NREM nastupuje fáze REM spánku, ve které mozek vysílá beta vlny (12-30 Hz). V této fázi je tělo nepohyblivé (dochází ke svalové atonii), mozek je aktivní (vysokofrekvenční EEG) a typické jsou občasná pohyby očí. Ačkoli se u REM spánku nerozlišují jednotlivá stadia, pro vědecké účely bývá dále rozdělován na tonický a fazický. REM fáze je spojena se sny, které se vytvářejí na základě vzpomínek a prožitých událostí (Carskadon a Dement, 2005).



Obrázek 2: Spánkový hypnogram REM a NREM fáze (S1, S2, S3 a S4). V první polovině noci převládá NREM fáze, v druhé polovině REM fáze (Převzato a upraveno dle Carskadon a Dement, 2005).

3.2 MECHANISMUS SPÁNKU

Spánek je regulovaný dvěma složkami: homeostatickou a cirkadiánní. Homeostatická složka od probuzení narůstá a při spánku klesá. Na homeostatické regulaci spánku se pravděpodobně podílí adenosin, který se během bdění kumuluje a při spánku je odbouráván. Cirkadiánní složka je řízena ze SCN, není závislá na předchozím spánku a samovolně osciluje v průběhu 24 h. Obě složky působí vzájemnou kooperací na organismus a regulují nástup spánku a bdění (Borbély a Achermann, 1999; Saper et al., 2005).

Bdělost je spojena s aktivací vzestupného retikulárního systému (ARAS, z angl. ascending reticular activating system), kterým vedou dráhy z mozkového kmene přes thalamus do kortexu (Saper et al., 2005). Důležitou roli v ARAS mají cholinergní neurony z pedunkulopontinního (PPT) a laterodorzálního (LDT) tegmenta. Uplatňují se i v REM fázi spánku, v NREM fázi jsou inaktivní (Thakkar et al., 1998). Druhou větví ARAS vytvářejí monoaminergní neurony (např.: histaminergní, dopaminergní). Jejich dráhy začínají v horní části mozkového kmene a kaudálním hypothalamu v následujících strukturách: tuberomamilární jádře (histaminergní neurony), locus coeruleus (noradrenergní neurony), dorzálním a mediálním jádře raphe (serotonergní neurony) a ventrální periaqueduktální šedi (dopaminergní neurony) (Saper et al., 2005).

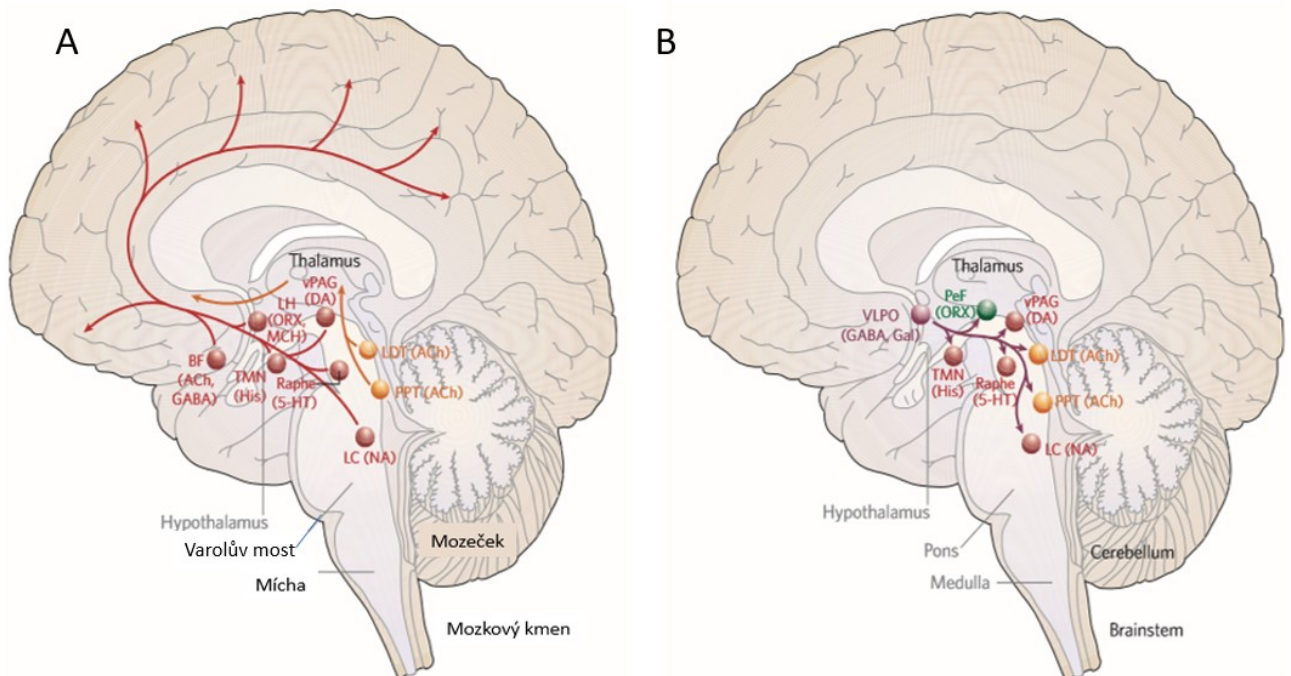
Monoaminergní dráhy vzestupně inervují laterální hypothalamus, oblast bazálního předního mozku a kortexu. Během REM spánku se jejich aktivita snižuje a v NREM spánku jsou zcela neaktivní (Fuller et al., 2006; Saper et al., 2005), viz obr. 3A.

V laterálním hypothalamu jsou dvě rozdílné populace neuronů. První populace neuronů produkuje orexiny (ORX, označované také jako hypokretiny) a stimuluje tuberomamilární jádra, locus coeruleus a dorzální jádra raphe. Druhá populace neuronů produkuje melanin koncentrující hormon (MCH), nejvyšší aktivitu má během REM fáze a pravděpodobně inhibuje vzestupné dráhy monoaminergních neuronů (Fuller et al., 2006).

Spánek nastupuje díky aktivitě GABAergních neuronů ve ventrolaterální preoptické oblasti (VLPO) hypothalamu, které mimo jiné inhibují i monoaminergní neurony ARAS (Saper et al., 2001; Sherin et al., 1996), viz obr. 3B.

Během bdělosti jsou naopak neurony VLPO inhibovány histaminergními neurony z tuberomamilárních jader, noradrenergními vstupy z locus coeruleus a serotonergními vstupy

z dorzálních jader raphe. Takto se střídají stavy spánku a bdělosti. Přepínání do bdělého stavu a spánku se označuje jako „flip-flop“ model, který nepřímo ovlivňují ORX (Saper et al., 2001).



Obrázek 3: (A) Vzestupné dráhy aktivačního retikulárního systému uplatňují se při bdělém stavu. PPT: pedunkulopontinní tegmentum syntetizující acetylcholin (ACh), LDT: laterodorzální tegmentum s cholinergními neurony, LC – locus coeruleus s noradrenergními neurony, Raphe – dorzální jádra raphe se serotonergními neurony, TMN – tuberomamilární jádra s histaminergními neurony, vPAG – periaqueduktální šed' s dopaminergními neurony, BF – bazální přední mozek (neurony syntetizující GABA a ACh), LH – laterální hypothalamus (neurony syntetizující ORX a MCH). (B) Inhibiční projekce z VLPO s neurotransmitterem GABA uplatňující se ve spánku (Převzato ze Saper et al., 2005).

3.3 MELATONIN, JEHO ROLE VE SPÁNKU A V CIRKADIÁNNÍM SYSTÉMU

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) je hormon tvořený v epifýze (šišince) z tryptofanu (Lerner et al., 1958; Lovenberg et al., 1967). Tryptofan je přeměněn na 5-hydroxytryptamin (serotonin), ze kterého je dále pomocí hydroxyindol-O-metyltransferázy a N-acetyltransferázy vytvářen melatonin. Tato syntéza se rytmicky opakuje (Arendt, 1998; Klein et al., 1971).

Epifýza je sympatickou dráhou vedoucí přes cervikální ganglia propojena s SCN, odkud je řízena produkce melatoninu. Melatonin pak zpětnovazebně ovlivňuje SCN, čímž moduluje i svou vlastní syntézu (Arendt, 1998; Arendt, 1986).

V SCN se melatonin váže na dva typy melatoninových membránových receptorů MT-1 a MT-2, které patří do skupiny receptorů spřažených s trimerními G-proteiny (Dubocovich, 1988). Zatímco po aktivaci MT-1 dochází k inhibici neuronální aktivity v SCN, aktivace MT-2 má za následek fázový posun cirkadiánních hodin v SCN (Liu et al., 1997).

Sekrece melatoninu je stimulovaná tmou a inhibovaná světlem, proto se hladina melatoninu začíná zvyšovat po setmění, přičemž kolem 2. – 4. hodiny ráno dosahuje svého maxima, a poté postupně klesá (Brzezinski, 1997; Wehr et al. 1993). Díky tomu, že zvýšená produkce melatoninu kopíruje délku noci, je organismus informován o sezónních rytmech (Arendt, 1986). Dle studií může vzrůstající hladina melatoninu vést k nástupu spánku bez ohledu na endogenní cirkadiánní rytmus (shrnutí v Brzezinski, 1997).

Inhibiční vliv světla na produkci melatoninu byl u lidí experimentálně prokázán již v roce 1980. Skupina dobrovolníků byla po několika hodinách spánku ve tmě vystavena intenzivnímu světlu, což způsobilo rychlý pokles hladiny melatoninu. Po ukončení osvitů začala hladina melatoninu okamžitě stoupat k hodnotám před osvitem (Lewy, 1980). V dnešní době je problematické modré světlo, které vyzařují například mobilní telefony, počítače a televize. Modré světlo snižuje tvorbu melatoninu, a proto používání těchto přístrojů před spaním může vést ke spánkovým poruchám (Figueiro et al., 2011).

V lékařské praxi se melatonin používá k synchronizaci SCN u nevidomých osob a k léčbě jet lag syndromu, který nastává při cestování přes časová pásma (Arendt et al., 1986; Arendt a Skene, 2005).

Melatonin má mimo jiné i antioxidační účinky díky kterým dokáže chránit buňky před působením volných radikálů, které vznikají například při ionizujícím γ -záření (Vijayalaxmi et al., 1995). V buňkách se hromadí v mitochondriích, které svými antioxidačními účinky chrání před poškozením. Věkem se hladina melatoninu snižuje a dochází tak k poškození a stárnutí mitochondrií (Tan et al., 1993; Reiter et al., 2003).

4. PARKINSONOVA CHOROBA A PORUCHA CHOVÁNÍ V REM SPÁNKU

4.1 BAZÁLNÍ GANGLIA A ÚBYTEK DOPAMINU

BG tvoří skupina anatomicky a funkčně podobných jader, uložených v bazální části telencefalonu, diencefalonu a mesencefalonu. Mezi tato jádra patří corpus striatum (nucleus caudatus a putamen), globus pallidus, nucleus subthalamicus a substantia nigra. Jako rozšířená část striata se označují struktury nucleus accumbens a čichové tubercle. Substantia nigra je složená z nepigmentované části pars reticulata a tmavé pigmentované části pars compacta tvořené monoaminergními jádry, které produkují dopamin. Ze substantia nigra pars compacta (SNpc) je vedena dopaminergní nigrostriatální dráha do obou struktur corpus striatum (shrnutí DeLong a Georgopoulos, 1981), viz obr. 4A.

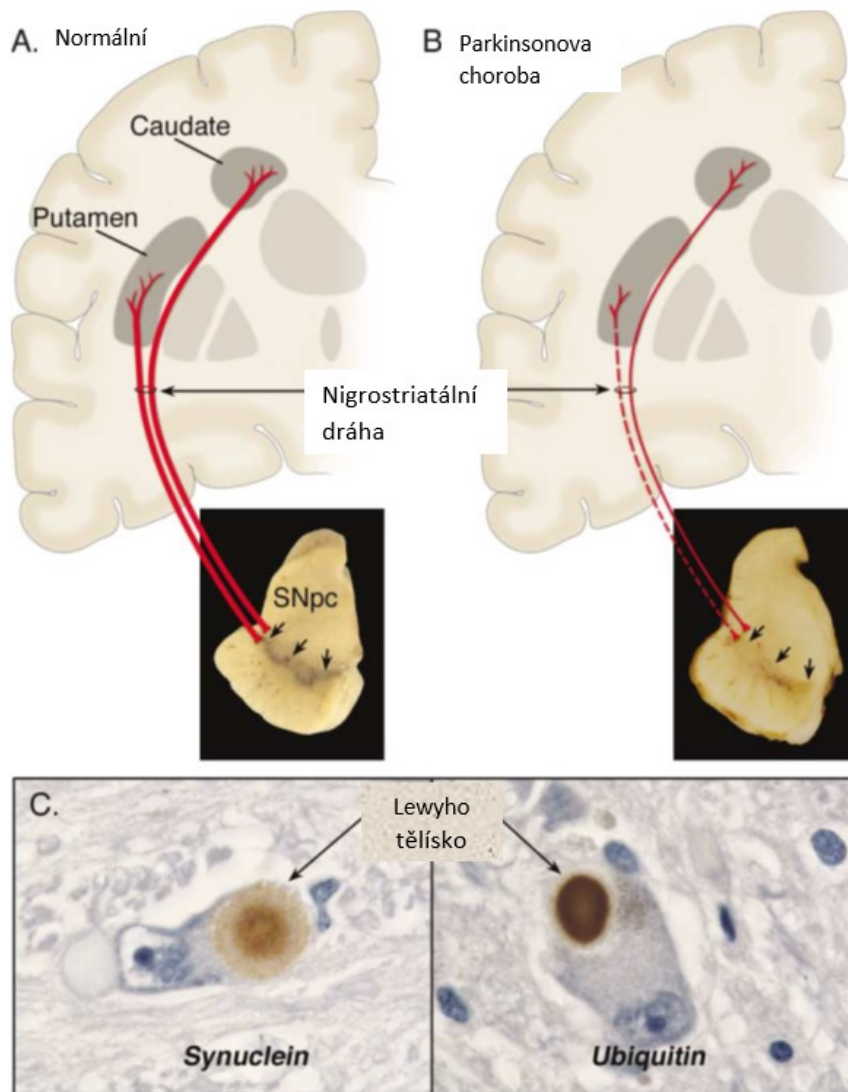
Nigrostriatální dráha nepřímo ovlivňuje motorické funkce. Excitační signál ze SNpc aktivuje striatum, odkud je dále signál přenášen GABAergními neurony, které potlačují inhibiční vliv globus pallidus na thalamická jádra. Potlačení inhibičního vlivu na thalamická jádra, poté umožňuje vedení excitačního signálu z motorických neuronů přes thalamo-kortikální dráhu do kortexu a dochází k iniciaci pohybu (Swenson, 2006; DeLong et al., 1983).

Degenerací DA neuronů dochází k poruše motorických funkcí, což má za následek rozvoj Parkinsonovy choroby, viz obr. 4B. Projevy PCH jsou bradykineze (zpomalení pohybů), akineze (celková nepohyblivost) a rigidita (ztuhlost) (Wichmann a Dostrovsky, 2011). Onemocnění bylo popsáno již roce 1817 a původně bylo nazýváno třaslavá obrna (Parkinson, 1817).

PCH dělíme na geneticky podmíněnou a sporadickou, jejíž příčina není známá a může vznikat vlivem exogenních faktorů. K degeneraci DA neuronů může docházet z různých důvodů. Dle jedné hypotézy je patogeneze zapříčiněna mitochondriální dysfunkcí a oxidativním stresem, podle další hypotézy ji mohou způsobovat špatně složené proteiny a abnormální proteinové agregace (Dauer a Przedborski, 2003).

Oxidativní stres způsobuje například nadměrné uvolňování oxidu dusnatého (NO), ke kterému může docházet vlivem dramatické proliferace reaktivních makrofágů a mikroglií (Shergill et al., 1996). NO je za normálních okolností volný radikál, který se uplatňuje ve fyziologických procesech jako je oxidační vzplanutí a vazodilatace. Jeho vysoké koncentrace ale způsobují poškození DNA, modifikaci proteinů a cytotoxicitu. V mitochondriích pak NO

reaguje se superoxidovým aniontem (uvolňuje se při metabolismu dopaminu), tím vzniká peroxynitrit, který spouští kaskádu reakcí vedoucí k apoptóze DA neuronů (Aquilano et al., 2008).



Obrázek 4: (A) Nigrostriatální dráha u zdravého člověka. Projekce dopaminergních neuronů vedoucí ze SNpc do corpus striatum – putamen a nucleus caudatus. (B) V důsledku značného úbytku dopaminergních neuronů dochází k zeslabení projekce ze SNpc do putamen a nucleus caudatus. (C) Lewyho tělísko v dopaminergním neuronu SNpc. Imunohistochemická reakce s protilátkami pro α -synuklein (vlevo) a ubiquitin (vpravo) (převzato a upraveno z Dauer a Przedborski, 2003).

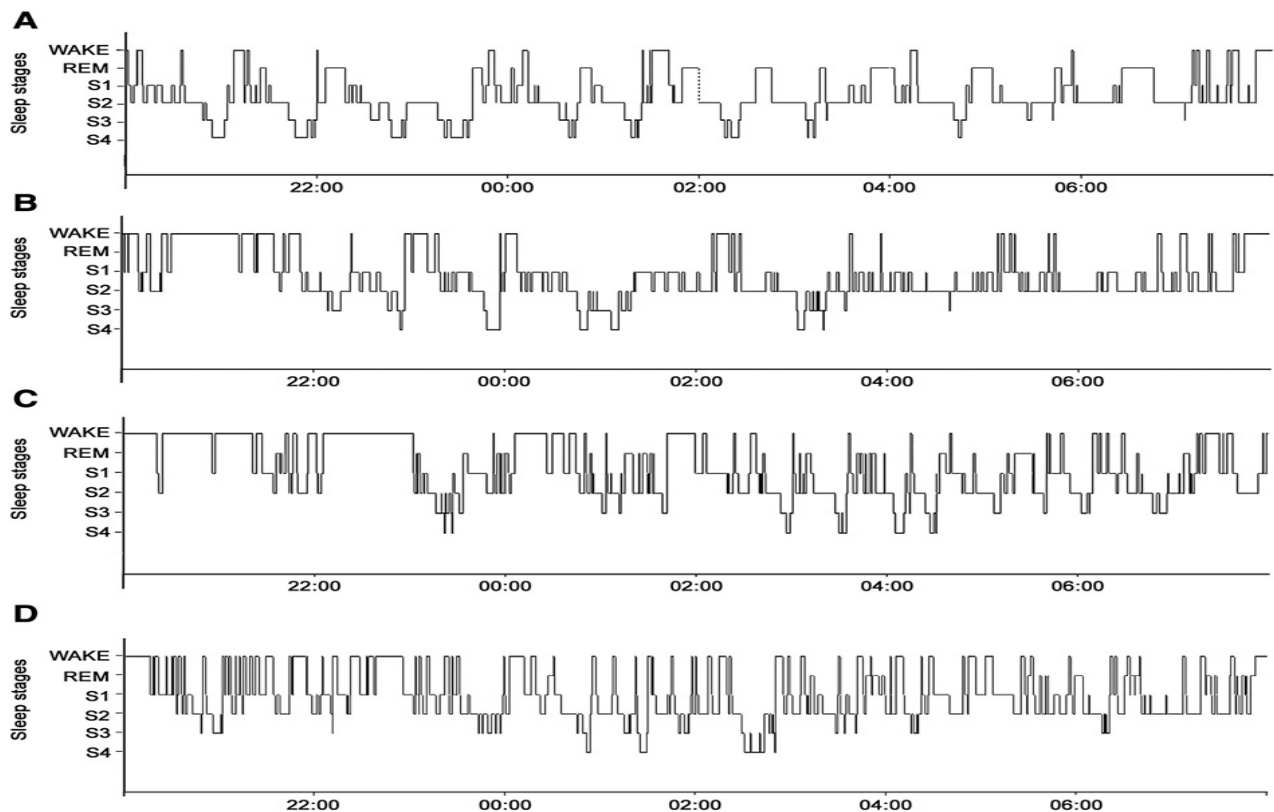
Jak pro sporadickou, tak pro dědičnou formu PCH je signifikantní tvorba tzv. Lewyho tělísek. Lewyho tělíska tvoří tzv. „inkluze“ (nebo také léze) složené z abnormálních filament a proteinových agregací, například α -synukleinu, parkinu a ubiquitinu. V různých oblastech mozku, především v oblasti BG, se tyto inkluze progresivně objevují (mohou být v kombinaci s patogenezi), postupně se rozšiřují až do oblastí kortexu a způsobují odumírání DA neuronů (Dauer a Przedborski, 2003; Goedert et al., 2013), viz obr. 4C.

Tvorba Lewyho tělísek je také spojena s mutací v genu *SNCA* kódujícím protein α -synuklein (Goedert et al., 2013). Vznik PCH může mít konexi s genetickou mutací v genu *Parkin*, který patří do rodiny ubiquitinových genů (Kitada et al., 1998).

4.2 ZMĚNY SPÁNKU A JEHO ARCHITEKTURY

Mimo motorických poruch se u parkinsoniků vyskytují i poruchy nemotorické, které dále přispívají ke zhoršení kvality života. Mezi nemotorické poruchy patří poruchy spánku spojené s nespavostí, živými sny, vokalizací a fragmentací spánku. Pacienti mají delší spánkovou latenci (doba od ulehnutí po zahájení spánku), která pravděpodobně vede také k pozdějšímu nástupu 1. a 2. stádia NREM spánku a pozdějšímu nástupu REM spánku. Dále dochází k poklesu doby spánku, kvality spánku a REM fáze. V důsledku neurodegenerace dochází u pacientů také k narušení SWS fáze NREM spánku. Nedostatek hlubokého spánku pak vede k urychlení neurodegenerace a tím i progresu PCH. S věkem se spánkové poruchy zhoršují (Breen et al., 2014; Factor et al., 1990; Martinez-Ramirez et al., 2015; Schreiner et al., 2019).

Pro účely studia poruch spánku u PCH byl v roce 2009 proveden zajímavý experiment. Primátům byl podáván 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) snižující obrat dopaminu. Působení MPTP vedlo nejprve ke zkrácení a narušení REM spánku a následně k rozvinutí motorických příznaků typických pro PCH. Účinky MPTP byly měřeny ihned po podání, po 90 dnech a po 3 letech (Barraud et al., 2009), viz obr. 5.



Obrázek 5: Srovnání hypnogramů spánkové architektury během dvanácti hodin. (A) Před podáním MPTP. (B) Ihned po podání MPTP. (C) Po 90 dnech po podání MPTP. (D) Po třech letech po podání MPTP (převzato z Barraud et al., 2009).

S nemotorickými příznaky PCH je mimo jiné spojeno i spánkové onemocnění nazývané porucha chování v REM spánku poprvé popsané v roce 1965 na kočičím modelu (Jouvet a Delorme, 1965).

RBD je charakteristické narušením svalové atonie, která je typická pro REM spánek. REM spánek je při tomto onemocnění doprovázen emotivními sny, výraznými záškuby, prudkými pohyby, kopáním, vokalizací a v některých případech může dojít i k pádu z lůžka. Tyto projevy mohou vést nejenom k úrazu pacienta s RBD, ale i osoby sdílející s ním lůžko (Schenck et al., 1986; Šonka, 2008).

Spojení mezi PCH a RBD není zřejmě náhodné. RBD je pravděpodobně prodromální stadium později se rozvíjející PCH. Jedna ze studií ukazuje, že se PCH rozvinula u 38 % (11/29) pacientů primárně diagnostikovaných s RBD (Schenck et al., 1996a). Novější studie stejného

výzkumného týmu pak udává, že se PCH v průběhu čtrnácti let rozvinula u 80,8 % (21/26) pacientů trpících RBD (Schenck et. al, 2013).

Jak bylo popsáno dříve, parkinsonismus se projevuje vlivem neurodegenerace způsobené α -synukleinem, který postihuje zejména nigrostriatální dráhu, a další oblasti mozku, například mozkový kmen a mozkovou kůru. Léze (synukleinopatie) v mozku spojené s PCH se zároveň objevují již s příznaky presymptomatické RBD. U RBD se tyto léze způsobené α -synukleinem vyskytují nejprve jen difúzně (Schenck et. al, 2013; Postuma et al., 2015).

Léze se začínají nejprve hromadit v čichových buňkách, proto si pacienti stěžují na problémy s čichem. Další léze se poté objevují v mozkovém kmeni a šedé hmotě prodloužené míchy, konkrétně v oblastech retikulární formace (Braak et al., 2003). Léze v jádrech prodloužené míchy mají na svědomí poruchy svalové atonie v REM spánku, a tedy rozvoj RBD (Šonka, 2008).

4.3 CIRKADIÁNNÍ ABNORMALITY U PARKINSONOVY CHOROBY

K nemotorickým příznakům PCH patří také porucha funkce cirkadiálního systému spojená se změnami v expresi hodinových genů. Narušení rytmu spánku a bdění negativně ovlivňuje aktivitu SCN, což vede ke snížené sekreci melatoninu (Breen et. al, 2014). Pokles hladiny melatoninu je spojen se spánkovými poruchami, což v některých případech vede například k denní spavosti (Videnovic et al., 2014).

Ve striatu se uvolňuje dopamin, jehož cirkadiální rytmus podléhá vlivu střídání světla a tmy (Castañeda et al., 2004). Transkripčně-translační smyčka hodinových genů nepodléhá jen své vnitřní zpětnovazebné signalizaci, která začíná expresí genů *BMAL1* a *CLOCK* a pokračuje vytvořením heterodimeru *BMAL1:CLOCK*, který poté nasedá na sekvenci E-box v promotorech *Per* a *Cry* genů. Tato smyčka je ovlivněna i vnější signalizací, do které je zapojen dopamin, konkrétně aktivace dopaminového receptoru D2 (Gekakis et al., 1998; Yujnovsky et al., 2006).

Je-li rovnováha cirkadiálního systému narušena, dochází ke snížení tvorby dopaminu. Úbytek dopaminu pak vede ke snížení exprese hodinových genů *BMAL1* a *Per1* v nočních hodinách (Cai et al., 2010; Gu et al., 2015).

4.4 CIRKADIÁNNÍ ABNORMALITY U PORUCHY CHOVÁNÍ V REM SPÁNKU

Salsone et al. (2016) popsal, že u pacientů s RBD dochází během noci ke zvýšení aktivity sympatiku i parasympatiku a tím i srdeční frekvence. RBD tak patrně může ovlivňovat cirkadiánní kolísání autonomního systému.

Recentní studie ukázala, že exprese hodinových genů *Per2*, *BMAL1* a *Nr1d1* nevykazovala u pacientů s RBD cirkadiánní rytmicitu. Geny *Per1* a *Per3* si zachovaly cirkadiánní rytmicitu, jen amplituda genu *Per3* poklesla. Autoři předpokládají, že změnu v expresi *BMAL1* způsobuje změna v expresi genu *Nr1d1*, jehož proteinové produkty REV-ERB α a ROR α ovlivňují expresi *BMAL1*. Stejná studie uvádí, že rytmus v sekreci melatoninu nebyl u pacientů s RBD narušen, nicméně hladina melatoninu dosahovala svého maxima (akrofáze) o dvě hodiny později než u zdravých jedinců. Pacienti s RBD také uléhali později ke spánku, což mohlo být způsobeno právě fázovým posunem v akrofázi hladiny melatoninu (Weissová et al., 2018).

4.5 LÉČBA PARKINSONOVY CHOROBY A VYUŽITÍ CHRONOTERAPIE

Vyléčení tohoto onemocnění není stále možné. Pacientům je podáván L-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA), který doposud zůstává nejvhodnějším medikamentem pro snížení motorických symptomů způsobených neurodegenerací. Podávání L-DOPA je doprovázeno vedlejšími účinky, jako je například nevolnost a ztráta chuti. Zároveň účinek L-DOPA s postupnou progresí PCH klesá (Kofman, 1971; Fifel a Videnovic, 2019).

V dnešní době se k léčbě využívá také světelná terapie, která má příznivé účinky na spánek. Tato terapie se převážně používá při léčbě depresí nebo sezónní afektivní poruchy. Použití této terapie u PCH přispívá ke zmírnění klinických příznaků, například bradykineze a rigidity. Ačkoliv je světelná léčba díky finanční dostupnosti a absenci vedlejších účinků žádoucí, její používání ještě není tak časté (Paus et al., 2007; Willis a Turner, 2007).

Působení světelné terapie na parkinsoniky není stále podrobně objasněno a je zde prostor pro výzkum jejích účinků. Ke zlepšení motorických poruch napomáhá také cvičení, u kterého je prospěšné jeho načasování. Zatímco cvičení dopoledne přispívá k lepším kognitivním funkcím odpoledne, cvičení odpoledne má příznivý efekt na snížení nespavosti (Morris et al., 1994; shrnuto Fifel a Videnovic, 2019).

4.6 VYUŽITÍ MELATONINU V LÉČBĚ PORUCHY CHOVÁNÍ V REM SPÁNKU

Na rozvoji RBD se podílí vícero podnětů. Může se rozvíjet v důsledku léčby antidepresivou skupiny SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, z angl. specific serotonin reuptake inhibitors), nebo v důsledku léčby dopaminem (Schenck, 1992; Comella, 1993). RBD může ale také vznikat v důsledku některých neurodegenerativních onemocnění jako je Alzheimerova a Parkinsonova choroba (Schenck et al., 1996b, Schenck et al., 1996a).

RBD byla původně léčena pouze symptomaticky klonazepamen, který se podílí na redukcii REM spánku. Tato léčba je ale spojena se závislostí a může mít nepříznivé důsledky (Schenck a Mahowald, 1996).

Studie z roku 1999 ukázala, že šestitýdenní podávání melatoninu ve večerních hodinách dokázalo u pacientů s RBD snížit ospalost, děsivé sny a prudké pohyby doprovázející REM spánek. Po vysazení melatoninové léčby se příznaky spojené s RBD dříve nebo později vrátily zpět, ale již ne se stejnou závažností. Autoři studie přitom předpokládají, že podávání melatoninu ve večerních hodinách pravděpodobně dokáže seřídít cirkadiánní oscilátor v SCN, což vede k obnově cirkadiánních rytmů včetně napravení REM spánku. Melatonin by tak mohl být vhodnou náhradou klonazepamu (Kunz a Bes, 1999). Tyto závěry podpořila stejná výzkumná skupina v roce 2017. Nejen, že melatonin napravoval REM spánek, ale zároveň zvýšil hustotu DA transportérů. Autoři se domnívají, že melatonin může pravděpodobně vykazovat neuroprotektivní účinky, které mohou zabránit rozvoji synukleopatií (Kunz a Bes, 2017). Pozitivní efekt melatoninu na zlepšení spánku byl pozorován také u parkinsoniků (Antón-Tay et al., 1971; Dowling et al., 2005).

5. ZÁVĚR

Parkinsonova choroba je doprovázena motorickými a nemotorickými příznaky, které trápí mnoho pacientů. Navzdory rozsáhlému výzkumu, který se na PCH zaměřuje, nejsou doposud zcela objasněny příčiny jejího vzniku a zároveň neexistuje terapie, která by mohla tuto nemoc zcela vyléčit. Běžně jsou pacientům podávány léky snižující motorické symptomy, u kterých se ale vyskytují nežádoucí vedlejší účinky. Nově se začíná používat také světelná terapie, která dokáže snížit projevy bradykineze a rigidity a přispívá ke zlepšení spánku. Studie ukazují na příčinnou souvislost mezi RBD a PCH. PCH se objevuje dokonce až u 81 % pacientů primárně diagnostikovaných s RBD.

V současné době se pacientům s RBD podávají léky, které redukuje REM spánek, ale jsou spojeny se závislostí a nepříznivými důsledky. Jako vhodnější alternativa se jeví léčba melatoninem. Melatonin pozitivně ovlivňuje spánek a napomáhá obnovit svalovou atonii. Jeho pravidelné podávání má pravděpodobně pozitivní vliv na synchronizaci cirkadiálního systému, což vede k napravení REM spánku. Podávání melatoninu u osob s PCH by teoreticky mohlo nejen zlepšovat spánek, ale zároveň by mohlo mít ochranný účinek před progresí synukleinopatií.

Jelikož se cirkadiální dysregulace a spánkové poruchy spojené s PCH objevují dříve než motorické příznaky, mohou sloužit jako markery signalizující budoucí rozvoj této závažné choroby. Důkladná znalost těchto změn, by teoreticky mohla umožnit dřívější diagnostiku a dřívější zahájení léčby, čímž by se dala zpomalit progresse PCH.

6. ZDROJE

Abrahamson, E. E., & Moore, R. Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain research*, 916(1-2), 172-191.

Akashi, M., Tsuchiya, Y., Yoshino, T., & Nishida, E. (2002). Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I ϵ (CKI ϵ) and CKI δ in cultured cells. *Molecular and cellular biology*, 22(6), 1693-1703.

Annayev, Y., Adar, S., Chiou, Y. Y., Lieb, J. D., Sancar, A., & Ye, R. (2014). Gene model 129 (Gm129) encodes a novel transcriptional repressor that modulates circadian gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 289(8), 5013-5024.

Antón-Tay, F. D. J. L., Diaz, J. L., & Fernandez-Guardiola, A. (1971). On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*, 10(15), 841-850.

* Aquilano, K., Baldelli, S., Rotilio, G., & Ciriolo, M. R. (2008). Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: a review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. *Neurochemical research*, 33(12), 2416-2426.

* Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 25-39.

Arendt, J., (1986) Role of the pineal gland in seasonal reproductive function *Oxford Reviews of Reproductive Physiology* 8, 266–320 (ex Arendt, 1998)

* Arendt, J., (1998). Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of reproduction*, 3(1), 13-22.

Arendt, J., Aldhous, M., & Marks, V. (1986). Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 292(6529), 1170.

Balsalobre, A., Damiola, F., & Schibler, U. (1998). A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*, 93(6), 929-937.

Barraud, Q., Lambrecq, V., Forni, C., McGuire, S., Hill, M., Bioulac, B., Balzamo, E., Bezaud, E., Tison, F., & Ghorayeb, I. (2009). Sleep disorders in Parkinson's disease: the contribution of the MPTP non-human primate model. *Experimental neurology*, 219(2), 574-582.

Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6), 559-570.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.

Breen, D. P., Vuono, R., Nawarathna, U., Fisher, K., Shneerson, J. M., Reddy, A. B., & Barker, R. A. (2014). Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(5), 589-595.

* Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *New England journal of medicine*, 336(3), 186-195.

Cai, Y., Liu, S., Sothorn, R. B., Xu, S., & Chan, P. (2010). Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 17(4), 550-554.

* Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, 4, 13-23.

Castañeda, T. R., de Prado, B. M., Prieto, D., & Mora, F. (2004). Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *Journal of pineal research*, 36(3), 177-185.

Comella, C. L., Tanner, C. M., & Ristanovic, R. K. (1993). Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 34(5), 710-714.

Damiola, F., Le Minh, N., Preitner, N., Kornmann, B., Fleury-Olela, F., & Schibler, U. (2000). Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes & development*, 14(23), 2950-2961.

* Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *neuron*, 39(6), 889-909.

* DeLong, M. R., & Georgopoulos, A. P. (1981). Motor functions of the basal ganglia. *Handbook of physiology*, 2(2), 1017-61.

DeLong, M. R., Crutcher, M. D., & Georgopoulos, A. P. (1983). Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *Journal of Neuroscience*, 3(8), 1599-1606.

* Dibner, C. (2019). The importance of being rhythmic: living in harmony with your body clocks. *Acta Physiologica*, e13281.

Dowling, G. A., Mastick, J., Colling, E., Carter, J. H., Singer, C. M., & Aminoff, M. J. (2005). Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep medicine*, 6(5), 459-466.

Dubocovich, M. L. (1988). Pharmacology and function of melatonin receptors. *The FASEB Journal*, 2(12), 2765-2773.

Factor, S. A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J. R., & Weiner, W. J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 5(4), 280-285.

* Fifel, K., & Videnovic, A. (2019). Chronotherapies for Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 174:16-27

Figueiro, M. G., Wood, B., Plitnick, B., & Rea, M. S. (2011). The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students. *Biogenic Amines*, 25(2), 106-116.

Forman, B. M., Chen, J., Blumberg, B., Kliewer, S. A., Henshaw, R., Ong, E. S., & Evans, R. M. (1994). Cross-talk among ROR alpha 1 and the Rev-erb family of orphan nuclear receptors. *Molecular endocrinology*, 8(9), 1253-1261.

* Fu, L., & Lee, C. C. (2003). The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 350.

Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of biological rhythms*, 21(6), 482-493.

Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science*, 280(5369), 1564-1569.

* Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 13.

* Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2005). Anatomy of the mammalian circadian system. *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 335-350). WB Saunders.

* Gooley, J. J., Lu, J., Chou, T. C., Scammell, T. E., & Saper, C. B. (2001). Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nature neuroscience*, 4(12), 1165.

Gu, Z., Wang, B., Zhang, Y. B., Ding, H., Zhang, Y., Yu, J., Gu, M., Chan, P., & Cai, Y. (2015). Association of ARNTL and PER1 genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese. *Scientific reports*, 5, 15891.

Herzog, E. D., Takahashi, J. S., & Block, G. D. (1998). Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature neuroscience*, 1(8), 708.

Jouvet, M., & Delorme, F., (1965). Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *Seances Soc Biol Fil*, 159, 895-899. (ex Šonka, 2008)

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392(6676), 605.

Klein, D. C., Weller, J. L., & Moore, R. Y. (1971). Melatonin metabolism: neural regulation of pineal serotonin: acetyl coenzyme A N-acetyltransferase activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(12), 3107-3110.

Kofman, O. (1971). Treatment of Parkinson's disease with L-DOPA: a current appraisal. *Canadian Medical Association Journal*, 104(6), 483.

Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E., S, Hasting, M., H., & Reppert, S. M. (1999). mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell*, 98(2), 193-205.

Kunz, D., & Bes, F. (2017). Twenty years after: Another case report of melatonin effects on REM Sleep Behavior Disorder, using Serial Dopamine Transporter Imaging. *Neuropsychobiology*, 76(2), 100-104.

Kunz, D., & Bes, F. (1999). Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 14(3), 507-511.

Leak, R. K., Card, J. P., & Moore, R. Y. (1999). Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain research*, 819(1-2), 23-32.

Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T. H., & Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyte S1. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587.

Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210(4475), 1267-1269.

Liu, C., Weaver, D. R., Jin, X., Shearman, L. P., Pieschl, R. L., Gribkoff, V. K., & Reppert, S. M. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, 19(1), 91-102.

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of experimental psychology*, 21(2), 127.

Lovenberg, W., Jequier, E., & Sjoerdsma, A. (1967). Tryptophan hydroxylation: measurement in pineal gland, brainstem, and carcinoid tumor. *Science*, 155(3759), 217-219.

Lowrey, P.L., Shimomura, K., Antoch, M.P., Yamazaki, S., Zemenides, P.D., Ralph, M.R., Menaker, M. and Takahashi, J.S., (2000). Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science*, 288(5465), 483-491.

Martinez-Ramirez, D., De Jesus, S., Walz, R., Cervantes-Arriaga, A., Peng-Chen, Z., Okun, M. S., Alatraste-Booth, V., & Rodríguez-Violante, M. (2015). A polysomnographic study of Parkinson's disease sleep architecture. *Parkinson's Disease* 2015: 570375.

MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD. | MBL Life Science (Japonsko)
Dostupné z: <http://ruo.mbl.co.jp/bio/e/product/circadian/pickup/bmal1-clock-chrono.html>
(4.5.2019)

Meijer, J. H., Albus, H., Weidema, F., & Ravesloot, J. H. (1993). The effects of glutamate on membrane potential and discharge rate of suprachiasmatic neurons. *Brain research*, 603(2), 284-288.

Moga, M. M., & Moore, R. Y. (1997). Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 389(3), 508-534.

Moore, R. Y. (1996). Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *In Progress in brain research* 111, 103-119. Elsevier.

Moore, R. Y., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 146(1), 1-14.

Moore, R. Y., Gustafson, E. L., & Card, J. P. (1984). Identical immunoreactivity of afferents to the rat suprachiasmatic nucleus with antisera against avian pancreatic polypeptide, molluscan cardioexcitatory peptide and neuropeptide Y. *Cell and tissue research*, 236(1), 41-46.

Moore, R. Y., Halaris, A. E., & Jones, B. E. (1978). Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *Journal of Comparative Neurology*, 180(3), 417-438.

Morin, L. P., Blanchard, J., & Moore, R. Y. (1992). Intergeniculate leaflet and suprachiasmatic nucleus organization and connections in the golden hamster. *Visual neuroscience*, 8(3), 219-230.

Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1994). Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, 57(12), 1532-1534.

Parkinson J., (1817). An essay on the shaking palsy, London.

Paus, S., Schmitz-Hübsch, T., Wüllner, U., Vogel, A., Klockgether, T., & Abele, M. (2007). Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(10), 1495-1498.

Postuma, R. B., Adler, C. H., Dugger, B. N., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Sabbagh, M. N., Jacobson, S. A., Belden, Ch. M., Sue, L. I., Beach, T. G., & Serrano, G. (2015). REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(10), 1413-1417.

Preitner, N., Damiola, F., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 110(2), 251-260.

* Reghunandanan, V., & Reghunandanan, R. (2006). Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *Journal of Circadian Rhythms*, 4(1), 2.

* Reiter, R. J., Tan, D. X., Mayo, J. C., Sainz, R. M., Leon, J., & Czarnecki, Z. (2003). Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica-English Edition*, 50(4), 1129-1146.

Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2001). Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annual review of physiology*, 63(1), 647-676.

* Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935.

Richter, C. P. (1960). Biological clocks in medicine and psychiatry: shock-phase hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 46(11), 1506.

Rusak, B. (1977). Involvement of the primary optic tracts in mediation of light effects on hamster circadian rhythms. *Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 118(2), 165-172.

Salsone, M., Vescio, B., Fratto, A., Sturniolo, M., Arabia, G., Gambardella, A., & Quattrone, A. (2016). Cardiac sympathetic index identifies patients with Parkinson's disease and REM behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 26, 62-66.

* Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, 24(12), 726-731.

* Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257.

Shearman, L. P., Sriram, S., Weaver, D. R., Maywood, E. S., Chaves, I., Zheng, B., Kume, K., Lee, C., C., van der Horst, G., T., Hasting, M., H., & Reppert, S. M. (2000). Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science*, 288(5468), 1013-1019.

Shergill, J. K., Cammack, R., Cooper, C. E., Cooper, J. M., Mann, V. M., & Schapira, A. H. (1996). Detection of nitrosyl complexes in human substantia nigra, in relation to Parkinson's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 228(2), 298-305.

Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271(5246), 216-219.

Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (1996). Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American journal of medicine*, 100(3), 333-337.

Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81 % of older men initially diagnosed with idiopathic

rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16 – year update on a previously reported series, *Sleep medicine*, 14(8), 744-748.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996a). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38 % of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*, 9(2), 293-308.

Schenck, C. H., Garcia-Rill, E., Skinner, R. D., Anderson, M. L., & Mahowald, M. W. (1996b). A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. *Biological psychiatry*, 40(5), 422-425.

Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Kim, S. W., O'Connor, K. A., & Hurwitz, T. D. (1992). Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder. *Sleep*, 15(3), 226-235.

Schreiner, S. J., Imbach, L. L., Werth, E., Poryazova, R., Baumann-Vogel, H., Valko, P. O., Murer, T., Noain, D & Baumann, C. R. (2019). Slow-wave sleep and motor progression in Parkinson disease. *Annals of neurology*, 85(5), 765-770.

Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69(6), 1583-1586.

* Swenson, R. S. (2006). Review of clinical and functional neuroscience. *Educational Review Manual in Neurology*. (Chapter 8C)

* Šonka DrSc, K. (2008). Porucha chování v REM spánku. *Neurologie pro praxi*, 9(5), 297-299.

Takahashi, J. S., DeCoursey, P. J., Bauman, L., & Menaker, M. (1984). Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature*, 308(5955), 186. (ex Gooley, et al., 2001)

Tan, D.X., Chen, L.D., Poeggeler, B., Manchester, L.C., Reiter, R.J. (1993). Melatonin: A potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrinology J*; 1:57–60.

Thakkar, M. M., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (1998). Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *Journal of Neuroscience*, 18(14), 5490-5497.

Videnovic, A., Noble, C., Reid, K. J., Peng, J., Turek, F. W., Marconi, A., Rademaker, A. W., Simuni, T., Zadikoff, C. & Zee, P. C. (2014). Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 71(4), 463-469

Vijayalaxmi, R., Reiter, R. J., Meltz, M. L. (1995). Melatonin protects human blood lymphocytes from radiation-induced chromosome damage. *Mutat. Res.*, 346, 23-31.

Wehr, T. A., Moul, D. E., Barbato, G., Giesen, H. A., Seidel, J. A., Barker, Ch., & Bender, Ch. (1993). Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 265(4), R846-R857.

Weissová, K., Škrabalová, J., Skálová, K., Červená, K., Bendová, Z., Miletínová, E., Kopřivová, J., Šonka, K., Dudysová, D., Bartoš, A., & Bušková, J. (2018). Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 52, 1-6.

* Wichmann, T., & Dostrovsky, J. O. (2011). Pathological basal ganglia activity in movement disorders. *Neuroscience*, 198, 232-244.

Willis, G. L., & Turner, E. J. D. (2007). Primary and secondary features of Parkinson's disease improve with strategic exposure to bright light: a case series study. *Chronobiology international*, 24(3), 521-537.

Wright, K. P., Hughes, R. J., Kronauer, R. E., Dijk, D. J., & Czeisler, C. A. (2001). Intrinsic near-24-h pacemaker period determines limits of circadian entrainment to a weak synchronizer in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(24), 14027-14032.

Yoo, S. H., Yamazaki, S., Lowrey, P. L., Shimomura, K., Ko, C. H., Buhr, E. D., Sieppka, S., M., Hong, H., K., Oh, W., J., Yoo, O., J., Takahashi, J., S., & Menaker, M. (2004). PERIOD2: LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(15), 5339-5346.

Yujnovsky, I., Hirayama, J., Doi, M., Borrelli, E., & Sassone-Corsi, P. (2006). Signaling mediated by the dopamine D2 receptor potentiates circadian regulation by CLOCK: BMAL1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(16), 6386-6391.