

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Barbora Zeithamlová

Cirkadiánní regulace spánku a spánková deprivace
Circadian sleep regulation and sleep deprivation

Bakalářská práce

Školitelka: Mgr. Kamila Weissová

Praha, 2020

Poděkování

Ráda bych poděkovala své školitelce Mgr. Kamile Weissové za vstřícnost, ochotu a trpělivost. A stejně tak své rodině a všem, kteří mě podporovali.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou 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, 10. 1. 2020

Podpis

ABSTRAKT

Cirkadiánní systém má za úkol generovat cirkadiánní rytmy a sloužit jako vnitřní hodiny člověka. Toho dosahuje prostřednictvím molekulárního mechanismu autonomních transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček, kterých se účastní i tzv. hodinové geny. Cirkadiánní rytmy regulují načasování fyziologických a behaviorálních procesů, kam patří také spánek. Spánek je důležitý pro správné fungování lidského organismu. Vlivem desynchronizace cirkadiánního rytmu vznikají disturbance spánku, které ohrožují psychický i fyzický stav člověka. Jedním z příkladů je spánková deprivace neboli nedostatek potřebného množství spánku. Krom jejích negativních vlivů na člověka byl zaznamenán i pozitivní vliv při léčbě příznaků unipolární deprese. Studie předpokládají, že deprivace způsobuje reset cirkadiánního systému a napravuje tak abnormální fungování vnitřních hodin. Účinky mají pouze krátkého trvání, ukazuje se však, že by se mohly dát stabilizovat díky kombinování léčby spánkovou deprivací s dalšími terapeutickými metodami. Pro to je však klíčové přesně porozumět mechanismu, který při terapii spánkovou deprivací zapříčiňuje daný pozitivní efekt.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmus, hodinové geny, spánek, spánková deprivace, unipolární deprese

ABSTRACT

The circadian system is designed to generate circadian rhythms and serve as the human inner clock. This is achieved through the molecular mechanism of autonomous transcriptional-translational feedback loops, in which so-called clock genes are involved. Circadian rhythms regulate the timing of physiological and behavioral processes, including sleep. Sleep is important for the proper functioning of the human organism. As a result of desynchronization of circadian rhythm, disturbances of sleep arise which threaten the mental and physical state of man. One of the examples is sleep deprivation which is defined as a lack of necessary amount of sleep. Besides its negative effect on human health, there had been also reported positive effect in the treatment of symptoms in patients with unipolar depression. Other studies suggest that deprivation causes a reset of the circadian system, correcting the abnormal functioning of the internal clock. These effects have only a short duration, but it appears that they could be stabilized by combining sleep deprivation therapy with other therapeutic approaches. However, it is crucial to understand the exact mechanism that causes the positive effect in sleep deprivation therapy.

Key words: circadian rhythm, clock genes, sleep, sleep deprivation, major depressive disorder

Obsah

1	Úvod	1
2	Cirkadiánní regulace spánku.....	2
2.1	Cirkadiánní rytmus a jeho role v lidském organismu	2
2.1.1	Vnitřní cirkadiánní hodiny	2
2.1.2	Molekulární mechanismus vnitřních hodin	6
2.2	Dynamika spánku a bdění	8
2.2.1	Indukce spánku a bdění v mozku	9
3	Spánek a spánková deprivace	13
3.1	Spánek a jeho role v lidském organismu	13
3.1.1	Spánkový cyklus.....	13
3.1.2	Melatonin a jeho význam	15
3.2	Spánková deprivace.....	16
3.2.1	Příčiny a dopady chronické spánkové deprivace.....	16
3.2.2	Vliv spánkové deprivace na mechanismus cirkadiánních hodin	17
3.2.3	Možnost využití akutní spánkové deprivace v klinické praxi.....	19
4	Závěr	21
5	Seznam použité literatury	22
5.1	Zdroje textu	22
5.2	Zdroje obrázků.....	30

Seznam použitých zkratek:

5-HT = serotonin (5-hydroxytryptamin)

ARAS = vzestupný retikulární aktivační systém

AVP = arginin vasopresin

Bmal1 = brain and muscle Arnt-like protein-1

CK1 δ = kasein kináza 1 delta

CK1 ϵ = kasein kináza 1 epsilon

CLOCK = circadian locomotor output cycles kaput

CNS = centrální nervová soustava

CR = calretinin

Cry1/2 = Cryptochrome gene 1/2

DMH = jádro dorzomediálního hypothalamu

DR = dorzální raphe

dSPZ = dorzální SPZ

EEG = elektroencefalografie

eVLPO = „rozšířená“ ventrolaterální preoptická oblast

FASPS = syndrom zpožděné fáze spánku (z angl. familial advanced sleep phase disorder)

Gal = galanin

GHT = genikulohypothalamická dráha

GRP = gastrin-releasing peptide

IGL = intergenikulární lístky

LC = locus coeruleus

LDT = laterodorzální tegmentum

LH = laterální hypothalamus

MD = afektivní poruchy

MCH = melanin koncentrující hormon

NPAS2 = neuronal PAS domain protein 2

NREM = non-REM fáze spánku

ORX = orexiny (hypocretiny)

PeF = perifornické jádro

Per1/2/3 = Period gene 1/2/3

PP1 = proteinová fosfatáza 1

PPT = pedunkulopontinní oblast

REM = (z angl.) „rapid eye movement“ fáze spánku

RHT = retinohypothalamická dráha

SCN = suprachiasmatická jádra

SD = spánková deprivace

SPZ = subparaventrikulární zóna hypothalamu

SWA = pomalovlnná aktivita (z angl. slow wave sleep)

TMN = tuberomammilární jádro

TSD = terapie pomocí spánkové deprivace

UD = unipolární deprese (angl. major depressive disorder)

VIP = vasoactive intestinal polypeptide

VLPO = ventrolaterální preoptická oblast

vPAG = ventrální periakveduktální šedá hmota

vSPZ = ventrální SPZ

1 Úvod

Tato práce pojednává o cirkadiánním systému, jeho zapojení v regulaci spánkového cyklu a o spánkové deprivaci.

Cirkadiánní systém funguje jako vnitřní hodiny člověka a řídí načasování důležitých fyziologických i behaviorálních procesů. Hlavní řídicí jednotkou jsou suprachiasmatická jádra, která komunikují s periferními oscilátory za pomoci neuro-humorálních signálů. Prostřednictvím těchto specializovaných tkání se vnitřní čas člověka synchronizuje s vnějším prostředím, což umožňuje adaptaci na okolní podmínky. Rytmicitu oscilátorů zajišťuje molekulární mechanismus autonomních transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček.

Cirkadiánní složka se podílí na načasování a trvání spánku. Spánek je velmi důležitý pro správné fungování lidského organismu. Zajišťuje například metabolickou homeostázu a optimalizuje tvorbu paměťových stop.

Desynchronizací cirkadiánního rytmu dochází tudíž i k disturbancím spánkového cyklu, což má negativní dopady na lidské zdraví. Příkladem disturbance je spánková deprivace, tedy nedostatek potřebného množství spánku, který se negativně promítá do fyzického i psychického stavu člověka.

Ukazuje se však, že akutní spánková deprivace má pozitivní efekt na příznaky některých afektivních poruch. Tato práce se zaměřila především na poruchu zvanou unipolární deprese. Účinky spánkové deprivace mají jen krátkou dobu trvání. Synergií s dalšími léčebnými metodami by se ale v budoucnu snad dalo docílit jejich stabilizace.

Spekuluje se o tom, že terapeutický účinek spánkové deprivace u pacientů s unipolární depresí spočívá v resetování jejich abnormálně fungujících vnitřních hodin. Pozitivní vliv je často vyrušen započatím dalšího spánkového cyklu, kdy dochází k obnově nežádoucích změn. Mechanismus tohoto procesu však není přesně znám a je proto třeba podrobit jej dalšímu zkoumání.

Cílem této práce je zrekapitulovat mechanismy cirkadiánní regulace s důrazem na řízení a průběh spánku, objasnit princip spánkové deprivace a poukázat na její možné využití v klinické praxi (konkrétně při léčbě unipolární deprese).

2 Cirkadiánní regulace spánku

2.1 Cirkadiánní rytmus a jeho role v lidském organismu

Doba, za kterou se Země jednou otočí kolem své osy vůči Slunci, se nazývá solární den a trvá 24 hodin. Pravidelná rotace Země vede k 24hodinovému rytmu, kdy dochází ke střídání světla a tmy.

Cirkadiánní rytmus vznikl jako evoluční přizpůsobení na tyto pravidelně se měnící přírodní podmínky. Danou adaptaci lze sledovat nejen u člověka, ale i u mnoha jiných organismů, třeba i tak rozdílných, jako jsou bakterie nebo rostliny. Cirkadiánní rytmy udávají vnitřní tempo a pomáhají řídit načasování fyziologických procesů a chování (Bhadra et al., 2017; Jagannath et al., 2017).

Cirkadiánní perioda neodpovídá přesné délce 24hodinového dne na Zemi, což vyplývá z názvu, jenž je vytvořen spojením latinských slov „circa“ (= okolo) a „dies“ (= den). Právě proto je nutné cirkadiánní hodiny neustále sjednocovat s vnějšími podmínkami na Zemi (Czeisler et al., 1999; Jagannath et al., 2017).

2.1.1 Vnitřní cirkadiánní hodiny

Cirkadiánní systém je uspořádán hierarchicky, hlavní řídicí jednotka se u savců nachází v suprachiasmatických jádrech (SCN), která jsou uložena v hypothalamu. SCN se skládají z více než dvaceti tisíc neuronů. Jedná se o párový orgán vejcovitého tvaru, který je uložen ventrolaterálně od třetí komory v anteriorním hypothalamu a dorzálně na hranici optických chiasmat. Jsou tzv. endogenním generátorem rytmu, který slouží k co nejpřesnějšímu monitorování času a spolupracuje s dalšími exogenními a endogenními podněty (Rusak a Zucker, 1979; Clark, 2015; Pacheco-Bernal et al., 2019).

Cirkadiánní rytmus je tedy endogenního původu. Jako synchronizátor periodicity slouží organismu tzv. „zeitgeber“. Zeitgeber lze definovat jako okolní podmínky, které se vyskytují v pravidelných intervalech – jsou tudíž exogenními udavateli času a cirkadiánní systém se díky nim sladí s vnějším prostředím (Aschoff, 1960; Aschoff a Pohl, 1978). K synchronizaci cirkadiánních rytmů využívají savci zejména světelné podněty přijímané retinou (Bernard et al., 2007). Cirkadiánní systém je však citlivý i k nesvětelným

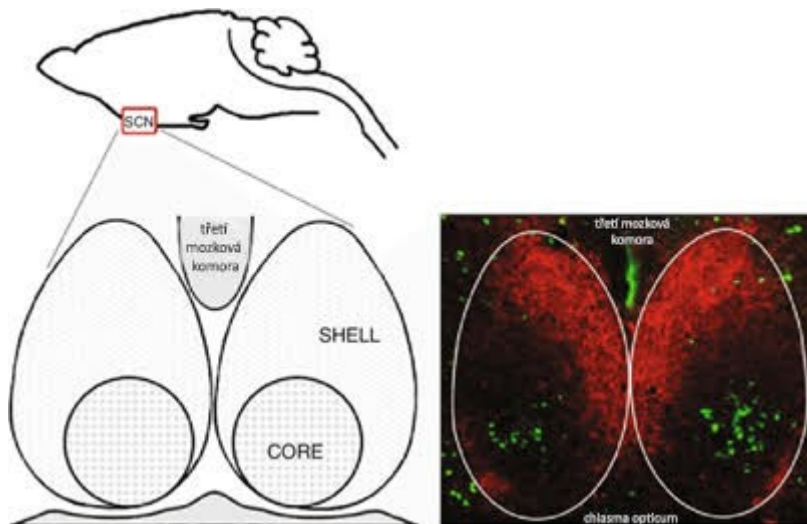
podnětům, ačkoliv jsou v porovnání pravděpodobně relativně slabými synchronizátory (Klerman et al., 1998).

Hlavní funkcí endogenního cirkadiánního oscilátoru je řízení správného načasování fyziologických i behaviorálních rytmů organismu (Schwartz a Klerman, 2019). Roli SCN jako endogenního cirkadiánního oscilátoru potvrdili již v roce 1972 Stephan a Zucker v animálním experimentu, kdy laboratorní myši provedli bilaterální léze v oblasti SCN. Po tomto zákroku došlo u myši k nevratnému vymizení 24hodinového rytmu pro pitný režim a pohybovou aktivitu (Stephan a Zucker, 1972). Ve stejném roce Moore a Lenn na myším modelu demonstrovali existenci přímého spojení mezi retinou a SCN. Prostřednictvím autoradiografických metod vyznačili cestu vedoucí z gangliových buněk retiny až k dendritickým buňkám neuronů SCN (Moore a Lenn, 1972).

SCN jsou jádra složená z několika neuronálních subpopulací definovaných specifickými neurotransmitery, které produkují (Yuan et al., 2018). Podoblasti, ze kterých se SCN skládají, nazýváme „core“ a „shell“. Core se nachází v oblasti nad chiasma opticum a shell do značné míry obklopuje core (viz obrázek č. 1). Subpopulace core přijímá primární i sekundární světelné podněty z aferentních drah, kdežto subpopulace shell čerpá informace z nesvětelných podnětů (Leak a Moore, 2001).

Neurony SCN v oblasti core jsou zodpovědné za produkci gastrin-releasing peptide (GRP) a vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Oblast shell je tvořena z neuronů vylučujících calretinin (CR) a arginin vasopresin (AVP) (Leak a Moore, 2001).

Produkce GRP, VIP, CR a AVP je stimulována přímo světelnými signály z retiny a to přes tzv. retinohypothalamicou dráhu (RHT). Toto spojení umožňuje světelnou synchronizaci vnitřních hodin s vnějším prostředím (Abrahamson a Moore, 2001; Yuan et al., 2018).



Obrázek č. 1: Uspořádání buněčných subpopulací core a shell v SCN savců. Neuropeptidy byly identifikovány za pomoci imunocytochemické techniky. Červená barva značí buňky AVP a vymezuje podoblast shell. Zeleně jsou zbarveny buňky obsahující calbidin, které značí podoblast core. Část buněk s calbidinem je rozptýlena i těsně mimo SCN, velmi málo jich je v oblasti barvení AVP buněk. Mezi levou a pravou stranou SCN se nachází třetí mozková komora, pod SCN je umístěno chiasma opticum. Převzato a upraveno z (Evans a Silver, 2015).

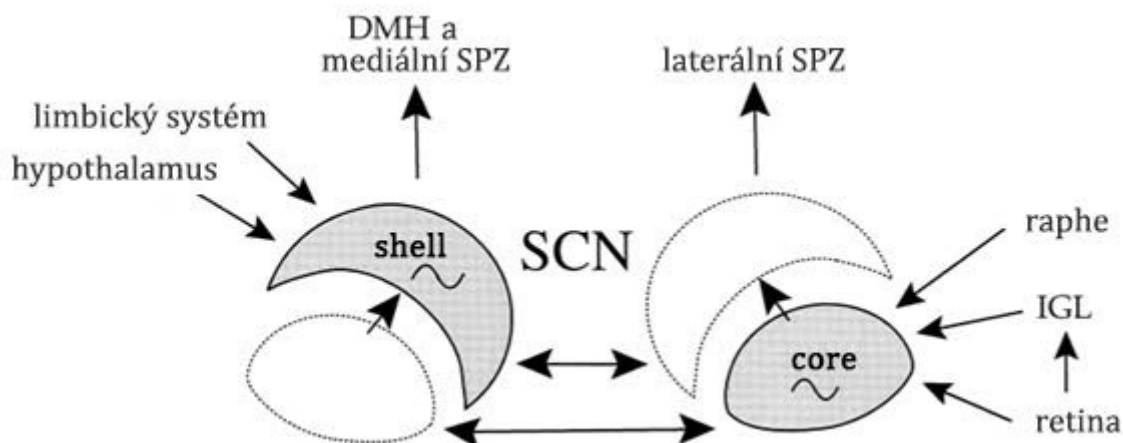
Existují tři důležitá aferentní spojení, která přinášejí informace do SCN (pro schematické zobrazení vstupních drah SCN viz obrázek č. 2). Informace z těchto tří cest přijímá buněčná subpopulace core. Nejdůležitějším spojením je již zmíněná RHT, dalšími dvěma jsou dráha genikulohypothalamická (GHT) a dráha rapheální. Subpopulace shell přijímá vstupy především z dalších jader hypothalamu a z částí limbického systému. Do SCN vedou cesty přibližně z dalších třiceti pěti oblastí a jejich aktivita se dále promítá do patnácti oblastí mozku. (Leak et al., 1999; Morin, 2013).

RHT je hlavní synchronizační dráhou SCN. Jedná se o monosynaptické spojení mezi retinou a SCN. Na retině dochází účinkem světla ke stimulaci vnitřních gangliových buněk, což vede k výlevu glutamátu na její synapsi. Axony gangliových buněk retiny vedou přes chiasma opticum přímo do SCN, která hustě inervují. Vstupují však i do sousedních oblastí, jako je přední oblast hypothalamu (subparaventrikulární část), retrochiasmatická oblast a laterální oblast hypothalamu (Ding et al., 1994; Moore et al., 1995; Dai et al., 1998; Berson et al., 2002).

Další významnou vstupní dráhou do SCN je GHT. Signální molekulou této dráhy je neuropeptid Y. Neurony tvořící GHT propojují intergenikulární lístky (IGL) a SCN. Přes tuto dráhu dochází k nepřímé světelné synchronizaci SCN (Shibata a Moore, 1993).

Třetí aferentní spojkou je dráha rapheální, která do SCN vede nesvětelné signály ze středního mozku přes mediální rapheální jádra. Rapheální dráha je tvořena serotoninergními neurony (Yamakawa a Antle, 2010).

Klíčovou eferentní drahou z SCN je dráha vedoucí do subparaventriculární zóny hypothalamu (SPZ) (pro schematické zobrazení výstupních drah SCN viz obrázek č. 2). Z této oblasti je řízena řada hodinami kontrolovaných rytmů. SPZ lze funkčně rozdělit na ventrální (vSPZ) a dorzální (dSPZ) podoblast. Pro rytmy spánku a pohybové aktivity je důležitá vSPZ, zatímco dSPZ je zodpovědná za přenos informací, podle kterých jsou monitorovány rytmy tělesné teploty. SPZ dále rozdělujeme na oblast laterální a mediální. Dráhy vedoucí z core SCN poskytují informace laterální části SPZ a shell SCN je posílá mediální části. Buněčná subpopulace shell má současně projekce i do jádra dorzomediálního hypothalamu (DMH). DMH má eferentní dráhy vedoucí do oblastí souvisejících se spánkovými cykly, SCN se tudíž přes něj zapojuje do jejich cirkadiánní regulace (Leak et al., 1999; Chou et al., 2003; Vujovic et al., 2015).

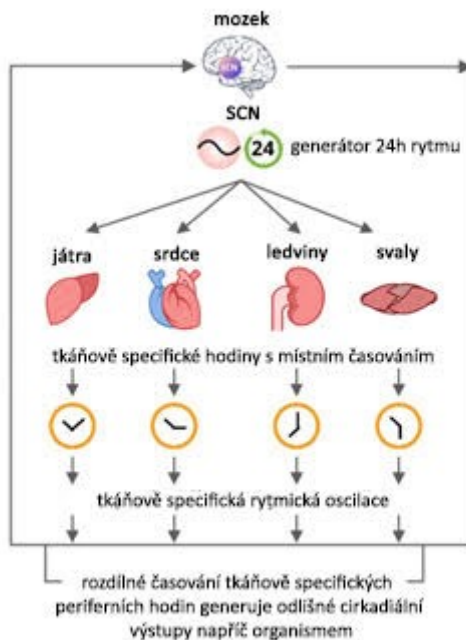


Obrázek č. 2: Organizace aferentních, eferentních a lokálních drah v rámci SCN. Subpopulace core přijímá vstupy z raphe, IGL a retiny a projikuje do laterální SPZ. Subpopulace shell přijímá vstupy z částí limbického systému a dalších jader hypothalamu a projikuje do DMH a mediální SPZ. Jádra SCN mezi sebou komunikují. Převzato a upraveno z (Leak et al., 1999).

Významnou výstupní dráhou ze SCN je i polysynaptická dráha spojující SCN a epifýzu (viz 3.1.2 Melatonin a jeho význam) (Larsen et al., 1998).

SCN jako centrální cirkadiánní hodiny kontrolují skupinu tzv. periferních oscilátorů. Tyto oscilátory jsou schopné samostatně udržovat vlastní cirkadiánní rytmus, ale pro správné fungování celého cirkadiánního systému jsou závislé na synchronizačních neuro-

humorálních signálech přicházejících z centrálních hodin. (Bartness et al., 2001; Vujovic et al., 2008). Mezi významné periferní oscilátory patří např. plíce, játra, srdce, ledviny nebo kosterní svaly (Yamazaki et al., 2000; Peirson et al., 2006). Fáze periferních vnitřních hodin je tkáňově specifická (viz obrázek č. 3) (Chowdhury et al., 2019).



Obrázek č. 3: Schéma zobrazující centrální cirkadiální hodiny (SCN) a tkáňově specifické periferní hodiny. Primární rytmické oscilace z SCN jsou pomocí neuro-humorálních signálů přenášeny k periferním oscilátorům. Periferní hodiny si zachovávají vlastní fázové nastavení. Převzato a upraveno z (Chowdhury et al., 2019).

2.1.2 Molekulární mechanismus vnitřních hodin

Podstatou fungování vnitřních hodin je molekulární mechanismus. Tento mechanismus funguje na principu autonomních transkripčně-translačních zpětnovazebných smyček, kterých se účastní tzv. hodinové geny (viz obrázek č. 4) (Pacheco-Bernal et al., 2019).

Do této skupiny řadíme geny tzv. primární transkripčně-translační zpětnovazebné smyčky, mezi které patří *Period 1/2/3* (*Per1*, *Per2*, *Per3*), *Cryptochrome 1/2* (*Cry1*, *Cry2*), *circadian locomotor output cycles kaput* (*Clock*), *brain and muscle Arnt-like protein-1* (*Bmal1*) a poměrně nedávno objevený gen *Chrono* (Goriki et al., 2014). Důležitou roli v primární transkripčně-translační zpětnovazebné smyčce hraje i *kasein kináza 1 epsilon* (*CK1ε*). Proteiny CLOCK a BMAL1 fungují jako aktivátory a PER a CRY fungují jako represory. V primární smyčce pozitivní elementy CLOCK a BMAL1 vytvářejí heterodimer,

váží se v jádře na tzv. E-box sekvenci genů *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1* a *Cry2* a spouští tím jejich transkripci. Negativní zpětné vazby je poté docíleno vznikem PER:CRY heterodimeru, jenž se z cytoplasmy translokuje zpět do jádra a potlačí další vlastní transkripci navázáním se na komplex CLOCK:BMAL1 (Hardin, 2004; Ko a Takahashi, 2006; Shimba et al., 2011; Chowdhury et al., 2019). V předním mozku savců byl dále popsán transkripční faktor neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2), který dokáže nahradit funkci hodinového genu CLOCK (Reick et al., 2001; Debruyne et al., 2007).

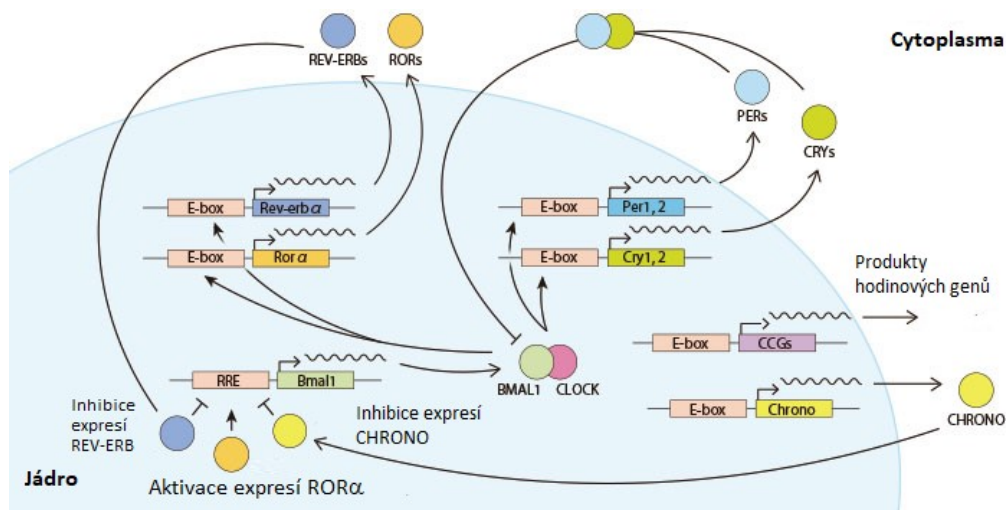
Pro funkci druhé regulační smyčky jsou zásadní tzv. retinoic acid-related orphan nuclear receptors, protein ROR α a jaderný receptor *Rev-erba*. *Rev-erba*, který je hlavním regulačním prvkem při procesu cyklické transkripce *Bmal1*. Heterodimer CLOCK:BMAL1 spouští aktivaci transkripce *Rev-erba* i *Rora*. Transkribované elementy poté vedou kompetiční boj o místo v promotoru *Bmal1*, kde se váží na „retinoic acid-related orphan receptor response elements“. Navázáním se mohou regulovat expresi *Bmal1*; ROR α ji aktivuje, REV-ERB α potlačuje. Právě díky jejich protikladnému působení dochází k cirkadiánní oscilaci proteinů BMAL1 (Preitner et al., 2002; Sato et al., 2004; Ko a Takahashi, 2006).

Mechanismus autoregulačních zpětnovazebných smyček je funkční podstatou molekulárních cirkadiánních hodin, protože dokončení jednoho cyklu trvá 24 hodin. Přesnost periody je zajišťována především posttraslačními modifikacemi, jako je ubikvitinace a fosforylace (Ko a Takahashi, 2006).

Důležitým faktorem je aktivita zde zmíněné CK1 ϵ a rovněž *kasein kináza 1 delta* (CK1 δ). Genetické mutace v těchto kinázách mají u savců za následek zkrácení cirkadiánní periody a u lidí pravděpodobně souvisejí s výskytem syndromu zpožděné fáze spánku (z angl. familial advanced sleep phase disorder, FASPS) (Xu et al., 2005; Wilkins et al., 2007). Fenotyp člověka s FASPS se vyznačuje brzkým probouzením a časným usínáním (Jones et al., 1999).

CK1 ϵ a CK1 δ fosforylují proteiny PER, zatímco proteinová fosfatáza 1 (PP1) je defosforyluje. Fosforylace a defosforylace tak reguluje stabilitu proteinu PER a tím i dynamiku molekulárního hodinového mechanismu. Rovnováha mezi CK1 δ/ϵ a PP1 tudíž určuje i délku vnitřní periody (Ko a Takahashi, 2006; Wilkins et al., 2007; Lee et al., 2011).

Dalším regulačním faktorem je gen *Chrono*, který potlačuje tvorbu komplexu CLOCK:BMAL1 (Anafi et al., 2014).



Obrázek č. 4: Molekulární mechanismus cirkadiálních hodin. Obrázek popisuje primární a sekundární transkripčně-translační smyčku. V primární smyčce se v jádře exprimuje gen *Bmal1* a *Clock*, jejich proteinové produkty tvoří heterodimer a aktivují transkripci *Per* a *Cry*. *PER* a *CRY* se jako heterodimer z cytoplasmy translokují zpět do jádra a inhibují *BMAL1:CLOCK*. Tímto způsobem inhibují vlastní transkripci. Sekundární smyčku tvoří *REV-ERBα* a *RORα*. *REV-ERBα* inhibuje expresi *Bmal1* a *RORα* ji aktivuje. Protein *CHRONO* působí na *BMAL1* jako represor. Převzato a upraveno ze stránky (MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD., 9. 12. 2019).

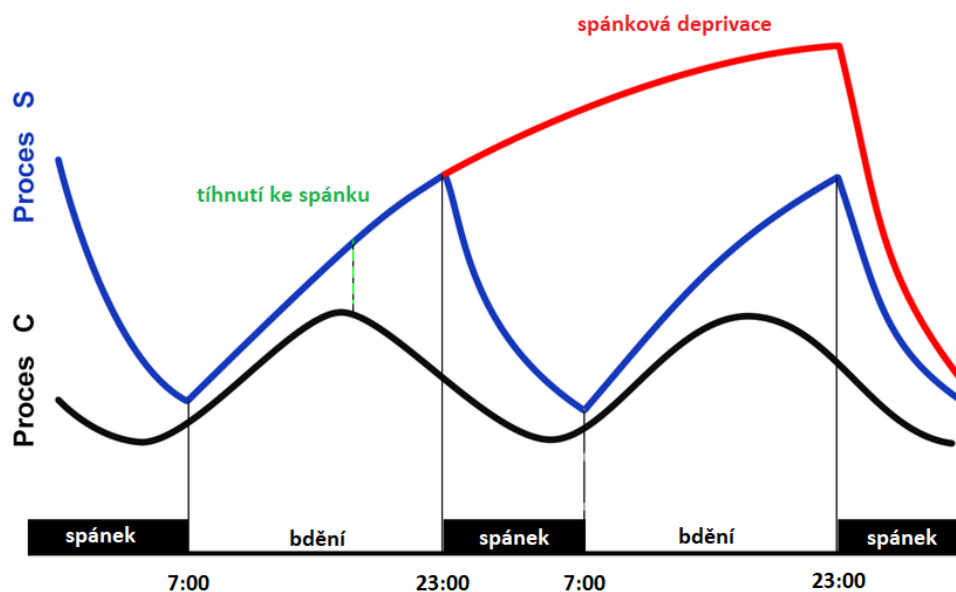
2.2 Dynamika spánku a bdění

Dynamika spánku a bdění je popisována pomocí dvouprocesového modelu, který zobrazuje interakci tzv. cirkadiálního procesu C a homeostatického procesu S (viz obrázek č. 5). Složka S od probuzení stoupá a postupně u člověka zvyšuje náchylnost ke spánku, během spánku naopak klesá. Složka C osciluje nezávisle na předchozím spánku a nutkání ke spánku se v pravidelných intervalech zvyšuje a snižuje. Upravuje tak prahové hodnoty: H pro zahájení a L pro ukončení spánkové epizody. Spánek nastává, když se složka S dostane k horní prahové hodnotě H. Probuzení se dostaví ve chvíli, kdy se naopak složka S přiblíží k dolní prahové hodnotě L (Daan et al., 1984; Achermann a Borbely, 2003).

Důležitou roli ve spánkové dynamice hraje i melatonin. Melatonin ve větším množství zvyšuje spavost a snižuje tělesnou teplotu. Bylo zjištěno, že podání melatoninu ve správný

čas může pomoci s nespavostí nebo s rychlejší adaptací na přelet mezi časovými pásmy (jet lag) (Borbely et al., 1999; Edwards et al., 2000; Cajochen et al., 2003).

Subjektivní vnímání míry ospalosti je modulovatelné i rozličnými necirkadiánními faktory. Mezi tyto faktory patří např. okolní teplota, světelné podmínky, příjem potravy, pohybová aktivita, enviromentální hluk, motivace, stres či stimulační látky (kofein aj.). Vystavování se těmto vnějším vlivům může následně vést ke změnám spánkové dynamiky (Goel et al., 2013).



Obrázek č. 5: Dvouprocesový model spánkové regulace. Proces S je znázorněný modrou křivkou a značí homeostatický růst náchylnosti ke spánku, proces C vyobrazený černě představuje cirkadiánní složku a pravidelně osciluje. Červená křivka znázorňuje spánkovou deprivaci, tedy nedostatek potřebného množství spánku. Rozdíl mezi složkou S a C stanovuje míru tíhnutí ke spánku, která je vyobrazena zeleně. Převzato a upraveno z (Patanaik, 2015).

2.2.1 Indukce spánku a bdění v mozku

Pro probuzení je zásadní aktivace vzestupného retikulárního aktivačního systému (ARAS) (viz obrázek č. 6-A). ARAS v průběhu bdění využívá především činnost neuronů monoaminergních jader nacházejících se v mozkovém kmeni, kam řadíme locus coeruleus (LC), tuberomammilární jádro (TMN) a dorzální raphe (DR). LC produkuje noradrenalin, TMN histamin a DR serotonin neboli 5-hydroxytryptamin (5-HT). Tyto neurotransmitery obecně v centrální nervové soustavě (CNS) působí jako excitační neurotransmitery

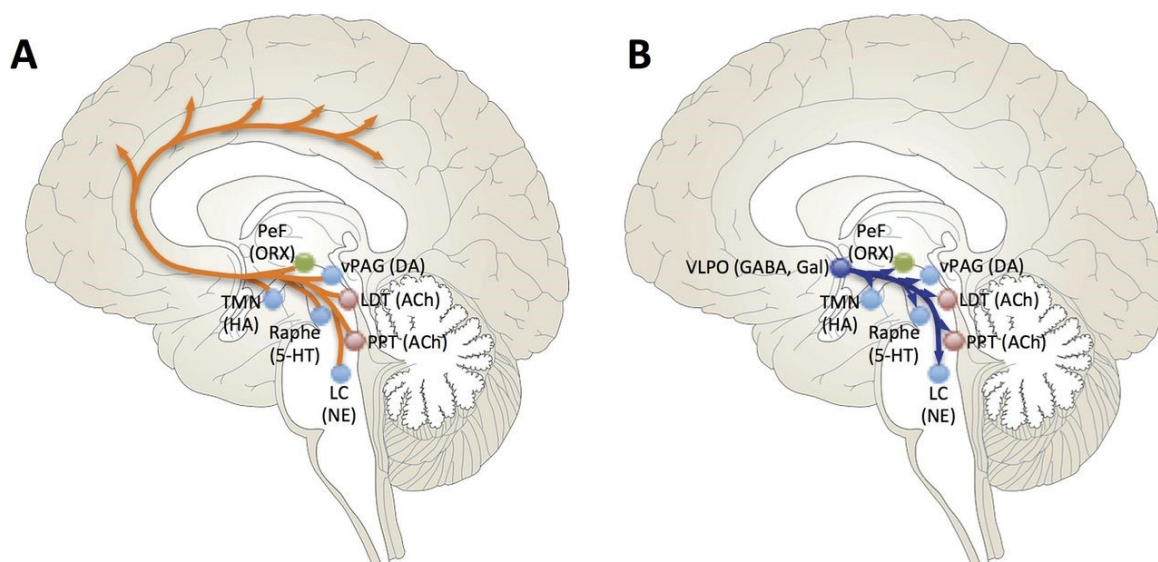
a podporují tak bdělost CNS. ARAS dále využívá i cholinergní neurony jader v pedunkulopontinní oblasti (PPT) a laterodorzálním tegmentu (LDT) (Wijdicks, 2019).

K iniciaci spánku je nutná inhibice ARAS (viz obrázek č. 6-B). Ukazuje se, že klíčovou úlohu v navození spánku hraje zejména ventrolaterální preoptická oblast (VLPO). Z VLPO vychází především GABAergní projekce do jader ARAS; tedy do TMN, LC i DR. To vede k inhibici excitačních neurotransmiterových drah, a tudíž k celkovému útlumu CNS (Sherin et al., 1996; Gallopin et al., 2000; Steininger et al., 2001).

Bdělý stav je podporován i populací dopaminergních neuronů, které se nacházejí ve ventrální periakveduktální šedé hmotě (vPAG). Tyto neurony projikují do hlavních částí mozku odpovídajících za spánkový cyklus a podílejí se na indukci bdění. Informace přijímají od mediální prefrontální kůry, VLPO, hypocretinových neuronů, LDT a LC (Lu et al., 2006).

Pro udržování stavu bdělosti jsou též důležité orexigenní (hypocretinové) neurony laterálního hypothalamu (LH). Tyto neurony se nacházejí v dorzálním hypothalamu a perifornickém jádru (PeF). Obsahují neuropeptidy zvané orexiny neboli hypocretiny (ORX). Struktura ORX, jejich akumulace ve váčcích axonů i excitační účinek na hypothalamické neurony poukazuje na to, že v CNS pravděpodobně fungují jako neurotransmitery. Populace neuronů produkující ORX projikuje do velké části mozku. Nej hustší extrahypothalamickou projekcí je dráha vedoucí do LC. Jejich neuronální projekce dále vedou do všech monoaminergních jader zapojených v ARAS (LC, TMN a DR) i do LDT. Hypocretinové neurony jsou přímo inhibovány GABAergními neurony. Zvýšená aktivita GABAergních neuronů vede ke snížení aktivity hypocretinových neuronů a přispívá tak ke stabilizaci a udržení spánku (Peyron et al., 1998; Li et al., 2002).

V LH se nachází i populace neuronů produkujících melanin koncentrující hormon (MCH). Neurony produkující MCH jsou aktivní během spánku. Jejich prudká aktivace na začátku tzv. „rapid eye movement“ (REM) fáze spánku způsobila u laboratorních myší prodloužení epizody REM, kdežto non-REM (NREM) fáze spánku zůstala stejná. Aktivaci MCH neuronů zprostředkovala GABA inhibováním histaminergních neuronů TMN. Je tedy možné, že neurony s MCH udržují REM fázi spánku prostřednictvím inhibice drah navozujících v mozku stav bdělosti (Jego et al., 2013).



Obrázek č. 6: Mozkové dráhy a jejich projekce regulující spánek a bdění. **(A)** Vzestupné kortikální aktivační dráhy podílející se na bdělém stavu. Noradrenergická dráha z locus coeruleus (LC), cholinergní neurony v pedunkulopontinní oblasti (PPT) a laterodorzálním tegmentu (LDT), serotoninergní neurony dorzálních rapheálních jader (DR), dopaminergní neurony ventrální periakvedukální šedé hmoty (vPAG), hypocretinové neurony perifornického jádra (PeF) a histaminergní neurony tuberomammilárního jádra (TMN). **(B)** Schéma neuronálních projekcí z VLPO aktivních především během spánku. Přenos zprostředkovávají především inhibiční neurotransmitery GABA a galanin (Gal). Obě dráhy jsou ovlivňované z laterálního hypothalamu. Převzato a upraveno z (Carley a Farabi, 2016).

Neuronové vzruchy VLPO byly na myším modelu během spánku pozorovány již v roce 1998. Neurony byly v tu dobu oproti bdělému stavu silně aktivovány, a to ve fázi REM i NREM. Intenzita aktivity těchto neuronů odrážela hloubku spánku. Rychlost přenosu se od přechodu z lehkého do hlubokého NREM spánku výrazně zvyšovala (Szymusiak et al., 1998).

Později se ukázalo, že právě GABAergní a galaninerční neurony VLPO jsou zodpovědné za navození spánku. Oregigenní neurony LH naopak udržují bdělý stav (Saper et al., 2001).

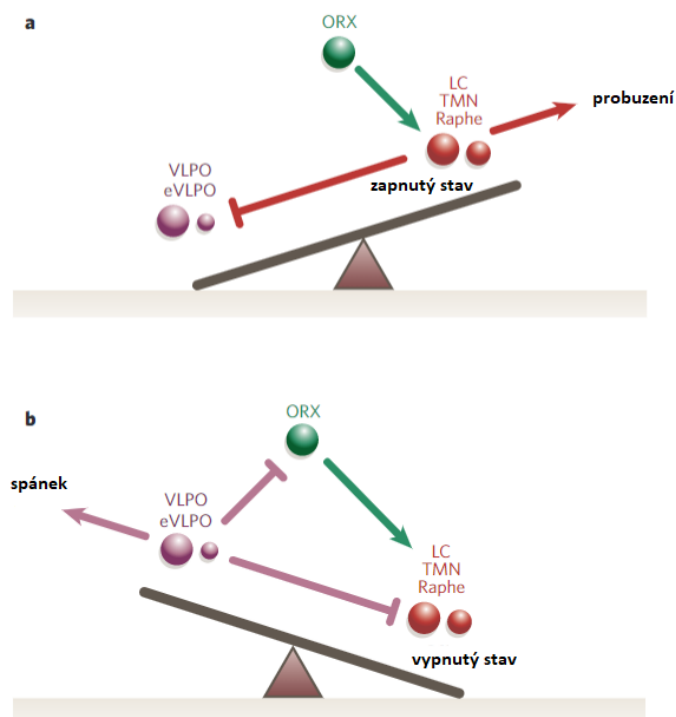
VLPO produkci ORX během spánku blokuje přímo, orexinové neurony po probuzení inhibují VLPO nepřímě. Stimulují totiž aktivitu monoaminergních jader (LC, TMN a DR), která jsou součástí ARAS a interagují s VLPO oboustrannou inhibicí. Ve stavu bdělosti monoaminergní jádra svou prudkou aktivitou utlumují VLPO a tím podporují svůj vliv na lidský organismus. Naopak během spánku VLPO prudkým potlačením mediátorů bdělosti

zabraňuje vlastní inhibici a podobným způsobem posiluje vlastní působení (Saper et al., 2001; Saper et al., 2010).

Přepínání mezi bdělým stavem a stavem spánku popisuje tzv. „flip-flop“ model (viz obrázek č. 7). Daný model popisuje interakce jednotlivých elementů, které umožňují rychlé a ostré přechody mezi těmito stavy (Saper et al., 2010).

Nesprávné fungování prvků flip-flop modelu způsobuje destabilizaci v jeho chování. Destabilizace vniká například u stresem vyvolané insomnie (nеспavosti), kde se předpokládá, že je VLPO vlivem cirkadiálního i homeostatického tlaku plně aktivováno, je však neschopné potlačit ARAS, jelikož ten je intenzivně excitován limbickým systémem (Cano et al., 2008).

Dalším příkladem narušení rovnováhy je narkolepsie. Studie naznačují, že je vývoj poruchy zapříčiněn trvalým nedostatkem ORX z důvodu autoimunitní destrukce orexigenních neuronů. ORX poté dostatečně neexcitují monoaminergní jádra. U lidí často hrají roli v rozvoji narkolepsie enviromentální faktory (Nishino et al., 2000).



Obrázek č. 7: Schematický diagram „flip-flop“ modelu. **(a)** Zapnutý stav monoaminergních jader během bdění. Aktivní monoaminergní jádra (LC, TMN a raphe) inhibují VLPO a snižují tím inhibici ORX i vlastních buněk. Neurony VLPO nemají pro ORX receptory, proto se ORX neurony podílí

primárně na posílení aktivity monoaminergních jader. **(b)** Vypnutý stav monoaminergních jader během spánku. Prudký nárůst aktivity neuronů VLPO inhibuje monoaminergní jádra a snižuje tím vlastní inhibici. VLPO rovněž potlačuje aktivitu ORX neuronů a zabraňuje tak stimulaci jader, jejichž aktivita by mohla průběh spánku narušit. Takovéto interakce mezi VLPO a monoaminergními jádry vytváří klasický model flip-flop přepínače, který se vyznačuje ostrými přechody mezi jednotlivými stavy a relativní nestabilitou. ORX tento systém pomáhají stabilizovat. Zkratka eVLPO znamená „rozšířená“ ventrolaterální preoptická oblast. Převzato a upraveno z (Saper et al., 2005).

3 Spánek a spánková deprivace

3.1 Spánek a jeho role v lidském organismu

Zjednodušeně můžeme spánek definovat jako přirozený samoregulační a lehce vratný stav organismu, jenž je charakterizován sníženou dobrovolnou motorickou aktivitou, sníženou citlivostí na vnější podněty a stereotypním držením těla (Fuller et al., 2006).

Skutečnost, že se spánek evolučně zachoval u všech živočišných druhů poukazuje na to, že jeho funkce je pro ně životně důležitá. Studie odhalily klíčovou roli spánku v zajišťování metabolické homeostázy. Během spánku dochází k 60% nárůstu intersticiální tekutiny (tj. tkáňový mok), čímž se výrazně zvyšuje konvektivní výměna tkáňového moku s mokem mozkomíšním. To by potenciálně mohlo zvyšovat míru odstraňování odpadních produktů, které se v bdělé CNS hromadí (Xie et al., 2013).

Pro lidský organismus je spánek také klíčovým optimalizátorem tvorby paměťových stop. Upevnění nově získaných informací závisí na procesu učení i na načasování spánku (Diekelmann a Born, 2010).

3.1.1 Spánkový cyklus

Spánek se vyznačuje cyklickým střídáním dvou fází: REM a NREM (viz obrázek č. 8). Perioda cyklu u člověka činí asi 90 až 100 minut. První epizoda REM fáze je krátká a objevuje se zhruba po 70 minutách NREM fáze spánku. Po ní nastává začátek dalšího cyklu a znovu nastupuje NREM epizoda. Další REM fáze je již delší a trvá okolo 30 minut (Dement a Kleitman, 1957; McCarley, 2007).

Označení REM vychází z anglické zkratky „rapid eye movement“, tedy „rychlý pohyb očí“, jenž se právě ve fázi REM vyskytuje. REM spánek provází také vysoká mozková aktivita,

potlačení svalového tonu a vytváření snů. NREM spánek se projevuje sníženou neuronální aktivitou, myšlenkový obsah je na rozdíl od snění obvykle nevizuální (McCarley, 2007).

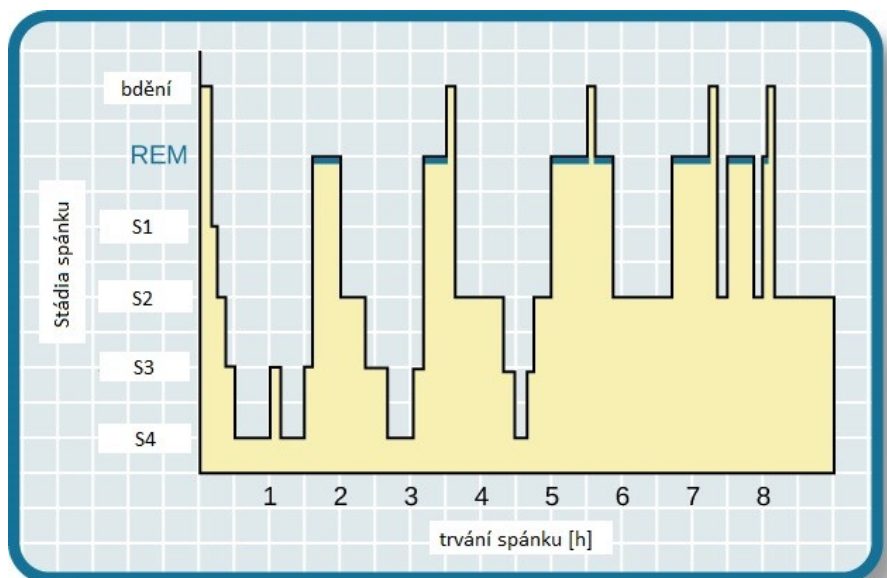
NREM fáze je rovněž typická výskytem spánkových vřeten, K-komplexů a také pomalovlnnou aktivitou (z angl. slow wave sleep, SWA). Při NREM fázi je klíčové zejména zapojení thalamu a mozkové kůry. NREM spánek je důležitý pro udržení správně fungujících fyziologických i kognitivních procesů. Při této fázi pravděpodobně dochází i k tzv. synaptickému pruningu, který zapříčiňuje snižování počtu vytvořených synapsí, které souvisí se vznikem paměťových stop (de Andrés et al., 2011).

Ke sledování mozkové činnosti při těchto rytmicky se střídajících fázích spánku se používá metoda zvaná elektroencefalografie (EEG). Aktivita mozku při spánku či bdění se odráží na zastoupení jednotlivých mozkových vln (Roohi-Azizi et al., 2017).

Na základě frekvence identifikujeme čtyři druhy rytmů: **beta rytmus** (13 – 35 Hz) přítomný v bdělém stavu při otevřených očích či ve fázi REM; **alfa rytmus** (7 – 13 Hz) sledovaný za bdělé relaxace; **theta rytmus** (4 – 7 Hz) vyskytující se v ospalosti, při usínání či při činnostech, kdy není mozek příliš aktivní; **delta rytmus** (0 – 4 Hz) objevující se při velmi nízkých činnostech mozku a v hlubokém spánku. Lze identifikovat i vlny gama (30 – 100 Hz) a Mu (8 – 13 Hz) (Roohi-Azizi et al., 2017).

V roce 1957 Dement a Kleitman rozdělili NREM spánek dle výsledků EEG na čtyři stádia (S1 – S4). S1 se vyznačovalo nízkým napětím s nepravidelnou frekvencí; v S2 se při nízkém napětí zapojila spánková vřetena a K-komplexy; během S3 se objevovaly delta vlny a S4 bylo tvořeno téměř výhradně velkými delta vlnami. S3 a S4 se v některých studiích spojují v jedno stádium hlubokého spánku, kde kortikální a thalamické mechanismy generují delta SWA. EEG během REM fáze je podobné EEG během bdění, typická je tedy přítomnost vln beta (Dement a Kleitman, 1957; Williams et al., 1964; de Andrés et al., 2011; Roohi-Azizi et al., 2017).

Délka a intenzita spánku je výrazně ovlivňována jeho předchozí ztrátou (Akerstedt a Gillberg, 1986).



Obrázek č. 8: Hypnogram schematicky zobrazující střídání fází REM a NREM (S1 – S4) během trvání spánku v jednotkách hodin [h]. Převzato a upraveno ze stránky (Spielman et al., 28. 12. 2019).

3.1.2 Melatonin a jeho význam

Činnost cirkadiánního systému se promítá do fyziologie i chování savců. Provázán je s ním rovněž cyklus spánku a bdění. Spánek se u lidí obvykle objevuje během subjektivní noci, kdy se snižuje tělesná teplota a syntetizuje melatonin (Archer et al., 2014). K produkci melatoninu dochází v epifýze, jeho tvorba je řízená vnitřními hodinami a vykazuje tak cirkadiánní rytmus. Svého maxima melatonin dosahuje během subjektivní noci a v průběhu dne jsou jeho hladiny minimální. Polysynaptická dráha z SCN vede přes jádra paraventriculárního hypothalamu a přes cervikální ganglion v prodloužené míše až do epifýzy. Studie ukázaly, že aktivita epifýzy moduluje v SCN citlivost ke světlu (Arendt, 1998; Larsen et al., 1998; Guadarrama-Ortiz et al., 2014).

Biosyntéza melatoninu začíná u aktivního transportu aminokyseliny tryptofan do epifýzy. Hydroxylací a dekarboxylací se z tryptofanu stává 5-HT. 5-HT je v epifýze převeden na N-acetylserotonin pomocí arylalkylamin N-acetyltransferázy. Navázáním methyl skupiny z S-adenosylmethioninu na hydroxy skupinu N-acetylserotoninu následně vzniká melatonin (neboli N-acetyl-5-methoxytryptamin). Daný přenos probíhá prostřednictvím enzymu hydroxyindol-O-methyltransferázy. Tento enzym se v epifýze nachází ve vysoké koncentraci (Axelrod a Weissbach, 1960; Klein, 1999).

Produkovaný melatonin má i zpětný účinek na aktivitu SCN. V SCN byly identifikované melatoninové receptory MT1 a MT2. Vazba melatoninu na MT1 vede k inhibici nervové aktivity SCN a vazba na MT2 inhibuje fázové posuny cirkadiálního rytmu centrálních hodin (Dubocovich, 2007).

Sekrece melatoninu obvykle probíhá za tmy. Doba sekrece hormonu do krevního oběhu tudíž reflektuje délku dané noci. Díky zprávám o konkrétní fotoperiodě dne v dlouhodobém měřítku melatonin pomáhá uspořádat savčí sezónní rytmy (Arendt, 1998).

Bylo prokázáno, že světelná stimulace naopak sekreci melatoninu potlačuje. Také se ukazuje, že u člověka je pro potlačení sekrece melatoninu zapotřebí mnohem vyšší intenzity světla než u ostatních savců (Lewy et al., 1980).

Ukazuje se, že podání exogenního melatoninu u lidí způsobuje strhávání cirkadiálních rytmů, snižuje tělesnou teplotu a vyvolává přechodnou ospalost. Toho lze potenciálně využít při léčbě poruch spánku či cirkadiálního systému. Úspěšná léčba melatoninem byla zaznamenána při pásmové nemoci (jet lag), desynchronizaci vlivem práce ve směnném provozu nebo u cyklických poruch spánku některých slepých pacientů (Arendt, 1998; Dubocovich, 2007).

3.2 Spánková deprivace

Spánková deprivace (SD) je výsledek nedostatku potřebného množství spánku. Jak akutní, tak chronická SD má dopad na kvalitu spánku i na fungování vnitřních hodin člověka. Dlouhodobější omezování spánku v kombinaci s narušováním cirkadiálního rytmu negativně ovlivňuje fyzické i psychické zdraví (Buxton et al., 2012; McHill et al., 2014).

Akutní totální SD značí zamezení spánku po dobu alespoň jedné noci. Částečná SD je charakterizována zkrácením celkové doby spánku v porovnání s obvyklou délkou během 24hodinové periody (Kohansieh a Makaryus, 2015).

3.2.1 Příčiny a dopady chronické spánkové deprivace

V roce 1997 Dinges et al. provedli experiment, kdy byl šestnáctičlenné skupině dospělých omezen spánek na čtyři až pět hodin denně po dobu jednoho týdne. Tento spánkový dluh vedl při neurobehaviorálním měření bdělosti ke statisticky robustním změnám. Během

doby experimentu se u lidí zvýšil stres a mentální vyčerpanost. Rovněž se dostavila zvýšená míra subjektivní ospalosti, zmatení, napětí a celkového narušení nálady. Časové profily těchto změn byly obecně konzistentní (Dinges et al., 1997).

Tato i jiné studie ukázaly, že SD má u člověka značný vliv na jeho náladu, kognitivní a motorický výkon. Částečná SD má větší negativní dopad na náladu a kognitivní výkon než krátkodobá či dlouhodobější totální SD (Pilcher a Huffcutt, 1996).

Dále bylo zjištěno, že deficit kognitivní výkonnosti po chronickém omezení spánku na šest či méně hodin za noc je roven dvěma nocím totální SD. I takto mírné dlouhodobé omezování spánku tedy může u zdravého dospělého člověka velmi narušit ostrážitost neurobehaviorálních funkcí (Van Dongen et al., 2003).

Účinky SD se tudíž prokazatelně v čase kumulují a na nedostatek spánku si nelze zvyknout. To přináší dnešní společnosti problémy, jelikož zejména kvůli sociálním a ekonomickým faktorům se ve světě SD značně rozšířila. Lidé nyní spí dokonce o 25 % méně, než se spalo před sto lety. Chronická SD je zároveň nejčastější příčinou nadměrné ospalosti přes den (Mahowald, 2000). To může být nebezpečné například v době řízení, kdy SD snižuje ostrážitost a schopnost udržet stabilní polohu a rychlost při jízdě (Lenne et al., 1998).

Studie rovněž naznačují, že celosvětový nárůst prevalence cukrovky a obezity by mohl souviset právě s tím, že v posledních dvou až třech dekadách se rozvinul behaviorální trend chronického zkracování spánku. To v dlouhodobém měřítku mimo jiné vyvolává změny metabolismu glukózy či dysregulace v neuroendokrinní kontrole chuti k jídlu. Ty poté vedou k nadměrnému příjmu potravy a snížení energetické spotřeby (Knutson et al., 2007).

3.2.2 Vliv spánkové deprivace na mechanismus cirkadiálních hodin

Ačkoliv spánek je stavem behaviorální inaktivity, jeho průběh je asociován s expresí mnoha genů uvnitř mozku. Počet známých genů, jejichž exprese se zvyšuje během spánku, je zhruba stejný jako počet genů, které se více exprimují v bdělém stavu (Cirelli et al., 2004).

Nedostatek spánku či jeho chybné načasování má značný negativní vliv na cirkadiální rytmy genové exprese v centrálních i periferních tkáních. U člověka vede omezení spánku

k 1,9% redukcii cirkadiálních transkriptů v krvi, spaní přes den způsobuje arytmiu u 97 % genů cirkadiálního rytmu. Významně se také snižuje cirkadiální regulace transkripce, translace a hodinových genů v jádrech periferních tkání, ačkoliv rytmus v SCN odchylky nevykazuje (Archer a Oster, 2015).

Při zkoumání vlivu totální SD na dvanáct mladých mužů se zjistilo, že během jedné probdělé noci byla potlačena exprese *Bmal1*, došlo k indukci genu pro tepelný šok a zvýšila se amplituda rytmické sekrece melatoninu. Další rytmické exprese hodinových genů s vysokou amplitudou (*Per1*, *Per2*, *Per3* a *Rev-erba*) však zůstaly beze změn. Tyto výsledky podporují hypotézu, že mechanismus hodinových genů v periferních oscilátorech je během akutní SD narušen (Ackermann et al., 2013).

Studie zaměřená na pozorování mozkové kůry myšího modelu zaznamenala po SD změny exprese genů zapojených v mechanismu cirkadiálních hodin. Rovněž se zjistilo, že během prvního spánku po SD došlo ke zvýšení delta vln na EEG během NREM fáze. Narůst vln se však lišil u kmenů různě náchylných k vlivům SD. Kortikální exprese hodinových genů byla úměrná zvýšení vln delta na EEG. U kmenu ARK/J, jenž má na SD nejprudší reakci, se dramaticky zvýšila exprese *Bmal1*, *Clock*, *Cry2*, *Npas2* a *CK1ε*. U kmenu DBA/2 vykazujícího na SD nejméně robustní odpověď buďto k žádným změnám nedošlo či se exprese zmíněných genů a genu *Cry1* snížila. Studie ukázala i to, že při genetické inaktivaci *Cry1* a *Cry2* se zachoval účinek SD, tudíž se zdají být v regulaci spánku přebytné (Wisor et al., 2008).

Další studie provedená na mozkové kůře laboratorních myší ukázala, že SD zapříčinila snížení vazebné aktivity NPAS2, ale i BMAL1 a CLOCK ke specifickým genům. K poklesu aktivity došlo při vazbě BMAL1 k promotoru *Per2*, vůči *Per1* a *Cry1* zůstala na stejné úrovni. Aktivita CLOCK k hodinovým genům *Per1*, *Per2* a *Cry1* nebyla ovlivněna. Na rozdíl od BMAL1 se tedy vazebná aktivita CLOCK vůči *Per2* nijak nesnížila. Ukázalo se, že SD rovněž přivodila výrazné snížení vazebné aktivity NPAS2 na chromatin *Per2*, nikoliv *Per1* a *Cry1*. Studie proto předpokládá, že SD způsobuje, že funkci CLOCK přebírá alternativní homolog NPAS2 a tvoří vazbu s BMAL1. Tím následně ovlivňuje transkripci *Per2*. Z výsledků lze vyvodit, že spánkový tlak, potažmo SD, mění vazebnou aktivitu transkripčních faktorů důležitých pro hodinové geny a vede ke změnám exprese *Per2*. SD tudíž přímo ovlivňuje molekulární mechanismus cirkadiálních hodin. Přesná dynamika vztahu mezi vazebnou aktivitou vůči *Per2* a expresí mRNA není plně objasněna, je však

možné, že by tato i některé jiné hlášené změny v periferních tkáních mohly být řízeny přímo spánkovými cykly (Mongrain et al., 2011).

Akutní SD nemění pouze expresi hodinových genů, ale mohla by pravděpodobně způsobovat i náhlé epigenetické remodelace cirkadiálních hodin. Jedna probdělá noc u člověka v nočním směnném provozu ovlivnila metylaci DNA a expresi mRNA klíčových hodinových genů (*Bmal1*, *Clock*, *Cry1* a *Per1*) v kosterním svalstvu a tukové tkáni. Ukázalo se, že akutní SD zvyšuje metylaci promotoru a snižuje transkripci cirkadiálních genů ve specifických tkáních. Došlo ke zvýšené methyloaci regionů regulujících transkripci *Per1* a *Cry1* v tukové tkáni a snížení genové exprese *Cry1* a *Bmal1* ve tkáni kosterních svalů. Výsledky naznačují, že akutní ztráta spánku mění regulaci hodinových genů, což je spojeno se škodlivými účinky na lidský metabolismus (Cedernaes et al., 2015).

3.2.3 Možnost využití akutní spánkové deprivace v klinické praxi

Narušení spánkového cyklu je jeden z nejčastějších problémů provázejících mnoho psychiatrických stavů, jako je deprese, schizofrenie či obsesivně kompulzivní porucha. Spekuluje se o tom, že tato disturbance by nemusela být pouze jejich příznakem, ale i jednou z příčin (Karatsoreos, 2014).

Abnormality v molekulárním mechanismu hodin narušují regulaci cirkadiálních rytmů a tím i emoční stav člověka. Právě to by mohlo způsobovat zmíněné disturbance spánkových cyklů a spouštět příznaky některých psychiatrických onemocnění. SD mění expresi hodinových genů a způsobuje tak desynchronizaci cirkadiálního systému a jeho abnormality (Charrier et al., 2017). Bylo zjištěno, že rovněž způsobuje změny nálad. Stupeň vlivu totální či částečné SD na tyto změny modifikují vnitřní cirkadiální preference daného jedince (Selvi et al., 2007). SD má vliv i na kognitivní funkce člověka. Všechny tyto skutečnosti by mohly korelovat s psychiatrickými stavy. Podrobné vysvětlení daných interakcí by se možná dalo použít k brzké detekci psychiatrických poruch či přímo k terapeutickým zásahům (Charrier et al., 2017).

Disturbance cirkadiálního rytmu lze pozorovat i u pacientů trpících afektivními poruchami (MD). Mezi tyto poruchy patří i onemocnění zvané major depressive disorder, česky unipolární deprese (UD). Bylo zjištěno, že existuje spojení mezi UD a dvěma markerovými haplotypy genů *Cry1* a *Npas2*. To naznačuje, že genetická citlivost lidského

organismu k UD (případně MD) by mohla souviset s variacemi specifických hodinových genů cirkadiálního systému (Soria et al., 2010).

Studie Rudolfa a Tölleho se v roce 1978 zabývala terapeutickým účinkem akutní SD na depresivní stavy. Celkem 40 subjektů hospitalizovaných s depresemi prodělalo totální SD v trvání jedné noci. Celkový index úrovně deprese se za den zlepšil v průměru o 22,6 %. Na příznaky endogenní deprese měla SD značný pozitivní vliv. Ten však většinou trval po omezenou dobu. Ojedinele došlo po jedné či více prodělaných SD i k úplnému zotavení (Rudolf a Tölle, 1978).

Dle studie z roku 1998 vykazuje příznivé reakce na totální SD přibližně 60 % pacientů trpících UD. Účinky však mají krátkou dobu trvání a spánek či zdřímnutí, které následují po SD, je mohou úplně vyrušit. Cílem je tudíž najít metodu, která by přispěla ke stabilizaci pozitivního efektu SD na UD. Při posouvání fáze spánku v průběhu celého týdne po prodělané totální SD se nálada stabilizovala u více jak 50 % pacientů. Ve vzorku čtyřiceti mužů trpících UD stabilizovalo fázové předbíhání v kombinaci s běžnou medikací náladu dokonce u asi 60 % pacientů (Albert et al., 1998).

Jiná studie se zabývala účinky částečné akutní SD, kdy byli pacienti drženi vzhůru mezi 2:00 a 21:00. Pokusy vedly k prudkému zlepšení nálady u 60 % pacientů s UD. U těch, kteří na léčbu reagovali, se zlepšila deprese, napětí, zmatení a vztek. Nálada se během dne stabilně zlepšovala, nejlepší byla v pozdním odpoledni a následně se opět začala zhoršovat. Pohybová aktivita se oproti té před SD zvýšila u všech pacientů. U pacientů se zlepšenou náladou byl však rozdíl signifikantní (Szuba et al., 1991).

Značná část pacientů s UD tedy reaguje na terapii pomocí spánkové deprivace (TSD). Chronoterapeutická intervence TSD výrazně a rychle (do 24 hodin) zlepšuje příznaky onemocnění. Jelikož lidé trpící UD mají abnormality v cirkadiální rytmicitě, což se promítá i do spánkových cyklů, nynější hypotéza je taková, že TSD způsobuje reset nefungujících vnitřních hodin a obnovuje správnou funkci cirkadiálního systému. Relaps depresivních stavů by mohl nastávat z důvodu obnovy abnormálních procesů hodin během následujícího spánkového cyklu, kdy se tělo zotavuje ze SD. Mechanismus resetování není zatím zcela znám, účinek TSD však poukazuje na to, že ústřední patofyziologický defekt by mohl u pacientů s UD tkvět právě ve změnách hodinových genů (Bunney a Bunney, 2013). Jak bylo však zmíněno, pozitivní efekt SD by se nejspíše mohl dát stabilizovat (např. pomocí medikace) a docílit tak dlouhodobějších výsledků.

Ve studii z roku 2019 genetická analýza jednak ukázala, že cirkadiální geny byly SD velmi ovlivněny a jednak odhalila vzorce, které naznačují, že se molekulární hodiny liší mezi pacienty reagujícími na TSD, pacienty, kteří nereagují a mezi kontrolním vzorkem zdravých jedinců. SD měla také četný účinek na dráhy zahrnuté v imunitních a zánětlivých odpovědích, například těch využívajících k signalizaci cytokiny (především interleukiny). Zejména u pacientů reagujících na TSD byla regulace značně zvýšená, u ostatních pacientů již méně. Úzký vztah mezi cirkadiálním, spánkovým a imunitním systémem tudíž evidentně souvisí s etiologií depresivních stavů (Foo et al., 2019).

4 Závěr

Tato práce shrnuje poznatky o cirkadiálním systému a mechanismech spánkové regulace. Zabývá se také spánkovou deprivací a jejím možným využitím v klinické praxi.

Vzhledem k tomu, že se v současné době chronická spánková deprivace značně rozšířila, možná rizika, která společnosti přináší je dle mého názoru třeba zdůraznit.

Oproti tomu akutní spánková deprivace vykazuje pozitivní efekt při léčbě afektivních poruch, jmenovitě u unipolární deprese. Předpokládá se, že spánková deprivace způsobuje reset cirkadiálního systému a odstraňuje tak jeho abnormality. Právě s abnormalitami vnitřních hodin jsou pravděpodobně dané poruchy provázány.

Tento kladný účinek má však omezeného trvání. Z toho důvodu je třeba provést další studie, které by měly za cíl daný efekt stabilizovat například synergií s jinými léčebnými metodami. Tak by se terapie spánkovou deprivací mohla trvale stát součástí klinické praxe. Rovněž je tedy nutné podrobně porozumět vlivům spánkové deprivace na lidský organismus, potažmo na mechanismus vnitřních cirkadiálních hodin.

Tato problematika se mi zdá aktuální a velmi významná, a proto bych se jí ráda věnovala během dalšího studia.

5 Seznam použité literatury

5.1 Zdroje textu

ABRAHAMSON, E. E. AND R. Y. MOORE Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Research*, Oct 2001, 916(1-2), 172-191.

ACKERMANN, K., R. PLOMP, O. LAO, B. MIDDLETON, et al. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiology International*, 2013, 30(7), 901-909.

ACHERMANN, P. AND A. A. BORBELY Mathematical models of sleep regulation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, May 2003, 8, S683-S693.

AKERSTEDT, T. AND M. GILLBERG SLEEP DURATION AND THE POWER SPECTRAL DENSITY OF THE EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Aug 1986, 64(2), 119-122.

ALBERT, R., A. MERZ, J. SCHUBERT AND D. EBERT Sleep deprivation followed by sleep phase advance therapy to stabilize the positive sleep-deprivation effect in depressive episodes. *Nervenarzt*, Jan 1998, 69(1), 66-69.

ANAFI, R. C., Y. LEE, T. K. SATO, A. VENKATARAMAN, et al. Machine Learning Helps Identify CHRONO as a Circadian Clock Component. *Plos Biology*, Apr 2014, 12(4), 18.

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

ARCHER, S. N. AND H. OSTER How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. *Journal of Sleep Research*, Oct 2015, 24(5), 476-493.

ARCHER, S. N., E. E. LAING, C. S. MOLLER-LEVET, D. R. VAN DER VEEN, et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Feb 2014, 111(6), E682-E691.

ASCHOFF, J. AND H. POHL PHASE RELATIONS BETWEEN a CIRCADIAN-RHYTHM AND ITS ZEITGEBER WITHIN RANGE OF ENTRAINMENT. *Naturwissenschaften*, 1978, 65(2), 80-84.

ASCHOFF, J. EXOGENOUS AND ENDOGENOUS COMPONENTS IN CIRCADIAN RHYTHMS. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1960, 25, 11-28.

AXELROD, J. AND H. WEISSBACH ENZYMATIC O-METHYLATION OF N-ACETYLSEROTONIN TO MELATONIN. *Science*, 1960, 131(3409), 1312-1312.

BARTNESS, T. J., C. K. SONG AND G. E. DEMAS SCN efferents to peripheral tissues: Implications for biological rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, Jun 2001, 16(3), 196-204. **

BERNARD, S., D. GONZE, B. CAJAVEC, H. HERZEL, et al. Synchronization-induced rhythmicity of circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *Plos Computational Biology*, Apr 2007, 3(4), 667-679.

BERSON, D. M., F. A. DUNN AND M. TAKAO Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, Feb 2002, 295(5557), 1070-1073.

BHADRA, U., N. THAKKAR, P. DAS AND M. P. BHADRA Evolution of circadian rhythms: from bacteria to human. *Sleep Medicine*, Jul 2017, 35, 49-61. **

BORBELY, A. A. AND P. ACHERMANN Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, Dec 1999, 14(6), 557-568.

BUNNEY, B. G. AND W. E. BUNNEY Mechanisms of Rapid Antidepressant Effects of Sleep Deprivation Therapy: Clock Genes and Circadian Rhythms. *Biological Psychiatry*, Jun 2013, 73(12), 1164-1171. **

BUXTON, O. M., S. W. CAIN, S. P. O'CONNOR, J. H. PORTER, et al. Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. *Science Translational Medicine*, Apr 2012, 4(129), 10.

CAJOCHEN, C., K. KRAUCHI AND A. WIRZ-JUSTICE Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, Apr 2003, 15(4), 432-437.

CANO, G., T. MOCHIZUKI AND C. B. SAPER Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *Journal of Neuroscience*, Oct 2008, 28(40), 10167-10184.

CEDERNAES, J., M. E. OSLER, S. VOISIN, J. E. BROMAN, et al. Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Sep 2015, 100(9), E1255-E1261.

CIRELLI, C., C. M. GUTIERREZ AND G. TONONI Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron*, Jan 2004, 41(1), 35-43.

CLARKE, I. J. Hypothalamus as an Endocrine Organ. *Comprehensive Physiology*, Jan 2015, 5(1), 217-253.

CZEISLER, C. A., J. F. DUFFY, T. L. SHANAHAN, E. N. BROWN, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, Jun 1999, 284(5423), 2177-2181.

DAAN, S., D. G. M. BEERSMA AND A. A. BORBELY TIMING OF HUMAN SLEEP - RECOVERY PROCESS GATED BY a CIRCADIAN PACEMAKER. *American Journal of Physiology*, 1984, 246(2), R161-R178.

DAI, J. P., J. VAN DER VLIET, D. F. SWAAB AND R. M. BUIJS Human retinohypothalamic tract as revealed by in vitro postmortem tracing. *Journal of Comparative Neurology*, Aug 1998, 397(3), 357-370.

DE ANDRES, I., M. GARZON AND F. REINOSO-SUAREZ Functional Anatomy of Non-REM Sleep. *Front Neurol*, Nov 2011. DOI 10.3389/fneur.2011.00070

DEBRUYNE, J. P., D. R. WEAVER AND S. M. REPPERT CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nature Neuroscience*, May 2007, 10(5), 543-545.

DEMENT, W. AND N. KLEITMAN CYCLIC VARIATIONS IN EEG DURING SLEEP AND THEIR RELATION TO EYE MOVEMENTS, BODY MOTILITY, AND DREAMING. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1957, 9(4), 673-690.

DING, J. M., D. CHEN, E. T. WEBER, L. E. FAIMAN, et al. RESETTING THE BIOLOGICAL CLOCK - MEDIATION OF NOCTURNAL CIRCADIAN SHIFTS BY GLUTAMATE AND NO. *Science*, Dec 1994, 266(5191), 1713-1717.

DIEKELMANN, S. AND J. BORN SLEEP The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, Feb 2010, 11(2), 114-126. **

DINGES, D. F., F. PACK, K. WILLIAMS, K. A. GILLEN, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 1997, 20(4), 267-277.

DUBOCOVICH, M. L. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*, Dec 2007, 8, S34-S42.

EDWARDS, B. J., G. ATKINSON, J. WATERHOUSE, T. REILLY, et al. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. *Ergonomics*, Oct 2000, 43(10), 1501-1513.

FOO, J., N. TRAUTMANN, C. STICHT, J. TREUTLEIN, et al. LONGITUDINAL TRANSCRIPTOME-WIDE GENE EXPRESSION ANALYSIS OF SLEEP DEPRIVATION TREATMENT INDICATES INVOLVEMENT OF CIRCADIAN GENES AND IMMUNE PATHWAYS. *European Neuropsychopharmacology*, Oct 2019, 29, S136-S136.

FULLER, P. M., J. J. GOOLEY AND C. B. SAPER Neurobiology of the sleep-wake cycle: Sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of Biological Rhythms*, Dec 2006, 21(6), 482-493.

GALLOPIN, T., P. FORT, E. EGGERMANN, B. CAULI, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature*, Apr 2000, 404(6781), 992-995.

GOEL, N., M. BASNER, H. Y. RAO AND D. F. DINGES Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance. *Chronobiology: Biological Timing in Health and Disease*, 2013, 119, 155-190. **

GORIKI, A., F. HATANAKA, J. MYUNG, J. K. KIM, et al. a Novel Protein, CHRONO, Functions as a Core Component of the Mammalian Circadian Clock. *Plos Biology*, Apr 2014, 12(4), 15.

GUADARRAMA-ORTIZ, P., R. RAMIREZ-AGUILAR, A. MADRID-SANCHEZ, C. CASTILLO-RANGEL, et al. Aging Process Entrainment: Suprachiasmatic Nucleus and Pineal Gland. *International Journal of Morphology*, Jun 2014, 32(2), 409-414.

HARDIN, P. E. Transcription regulation within the circadian clock: The E-box and beyond. *Journal of Biological Rhythms*, Oct 2004, 19(5), 348-360.

CHARRIER, A., B. OLLIAC, P. ROUBERTOUX AND S. TORDJMAN Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, May 2017, 18(5), 22.

CHOU, T. C., T. E. SCAMMELL, J. J. GOOLEY, S. E. GAUS, et al. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *Journal of Neuroscience*, Nov 2003, 23(33), 10691-10702.

CHOWDHURY, D., C. WANG, A. P. LU AND H. L. ZHU Understanding Quantitative Circadian Regulations Are Crucial Towards Advancing Chronotherapy. *Cells*, Aug 2019, 8(8), 22. **

JAGANNATH, A., L. TAYLOR, Z. WAKAF, S. R. VASUDEVAN, et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human Molecular Genetics*, Oct 2017, 26(R2), R128-R138. **

JEGO, S., S. D. GLASGOW, C. G. HERRERA, M. EKSTRAND, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nature Neuroscience*, Nov 2013, 16(11), 1637-1643.

JONES, C. R., S. S. CAMPBELL, S. E. ZONE, F. COOPER, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature Medicine*, Sep 1999, 5(9), 1062-1065.

KARATSOREOS, I. N. Links between circadian rhythms and psychiatric disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, May 2014, 8, 5.

KLEIN, D. C. Serotonin N-acetyltransferase - a personal historical perspective. *Melatonin after Four Decades: an Assessment of Its Potential*, 1999, 460, 5-16.

KLERMAN, E. B., D. W. RIMMER, D. J. DIJK, R. E. KRONAUER, et al. Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, Apr 1998, 274(4), R991-R996.

KNUTSON, K. L., K. SPIEGEL, P. PENEV AND E. VAN CAUTER The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, Jun 2007, 11(3), 163-178. **

KO, C. H. AND J. S. TAKAHASHI Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, Oct 2006, 15, R271-R277. **

KOHANSIEH, M. AND A. N. MAKARYUS Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *International Journal of Hypertension*, 2015, 5. **

LARSEN, P. J., L. W. ENQUIST AND J. P. CARD Characterization of the multisynaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *European Journal of Neuroscience*, Jan 1998, 10(1), 128-145.

LEAK, R. K. AND R. Y. MOORE Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *Journal of Comparative Neurology*, May 2001, 433(3), 312-334. **

LEAK, R. K., J. P. CARD AND R. Y. MOORE Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Research*, Feb 1999, 819(1-2), 23-32.

LEE, H. M., R. M. CHEN, H. KIM, J. P. ETCHEGARAY, et al. The period of the circadian oscillator is primarily determined by the balance between casein kinase 1 and protein phosphatase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Sep 2011, 108(39), 16451-16456.

LENNE, M. G., T. J. TRIGGS AND J. R. REDMAN Interactive effects of sleep deprivation, time of day, and driving experience on a driving task. *Sleep*, 1998, 21(1), 38-44.

LEWY, A. J., T. A. WEHR, F. K. GOODWIN, D. A. NEWSOME, et al. LIGHT SUPPRESSES MELATONIN SECRETION IN HUMANS. *Science*, 1980, 210(4475), 1267-1269.

LI, Y., X. B. GAO, T. SAKURAI AND A. N. VAN DEN POL Hypocretin/orexin excites hypocretin neurons via a local glutamate neuron - a potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron*, Dec 2002, 36(6), 1169-1181.

LU, J., T. C. JHOU AND C. B. SAPER Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *Journal of Neuroscience*, Jan 2006, 26(1), 193-202.

MAHOWALD, M. W. What is causing excessive daytime sleepiness? Evaluation to distinguish sleep deprivation from sleep disorders. *Postgraduate Medicine*, Mar 2000, 107(3), 108-+.

MCCARLEY, R. W. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Medicine*, Jun 2007, 8(4), 302-330. **

MCHILL, A. W., B. J. SMITH AND K. P. WRIGHT Effects of Caffeine on Skin and Core Temperatures, Alertness, and Recovery Sleep During Circadian Misalignment. *Journal of Biological Rhythms*, Apr 2014, 29(2), 131-143.

MONGRAIN, V., F. LA SPADA, T. CURIE AND P. FRANKEN Sleep Loss Reduces the DNA-Binding of BMAL1, CLOCK, and NPAS2 to Specific Clock Genes in the Mouse Cerebral Cortex. *Plos One*, Oct 2011, 6(10), 10.

MOORE, R. Y. AND N. J. LENN RETINOHYPOTHALAMIC PROJECTION IN RAT. *Journal of Comparative Neurology*, 1972, 146(1), 1-+.

MOORE, R. Y., J. C. SPEH AND J. P. CARD THE RETINOHYPOTHALAMIC TRACT ORIGINATES FROM a DISTINCT SUBSET OF RETINAL GANGLION-CELLS. *Journal of Comparative Neurology*, Feb 1995, 352(3), 351-366.

MORIN, L. P. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Experimental Neurology*, May 2013, 243, 4-20. **

NISHINO, S., B. RIPLEY, S. OVEREEM, G. J. LAMMERS, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, Jan 2000, 355(9197), 39-40.

PACHECO-BERNAL, I., F. BECERRIL-PEREZ AND L. AGUILAR-ARNAL Circadian rhythms in the three-dimensional genome: implications of chromatin interactions for cyclic transcription. *Clinical Epigenetics*, May 2019, 11, 13. **

PEIRSON, S. N., J. N. BUTLER, G. E. DUFFIELD, S. TAKHER, et al. Comparison of clock gene expression in SCN, retina, heart, and liver of mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Dec 2006, 351(4), 800-807.

PEYRON, C., D. K. TIGHE, A. N. VAN DEN POL, L. DE LECEA, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*, Dec 1998, 18(23), 9996-10015.

PILCHER, J. J. AND A. I. HUFFCUTT Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*, May 1996, 19(4), 318-326.

PREITNER, N., F. DAMIOLA, L. L. MOLINA, J. ZAKANY, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB alpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, Jul 2002, 110(2), 251-260.

REICK, M., J. A. GARCIA, C. DUDLEY AND S. L. MCKNIGHT NPAS2: An analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science*, Jul 2001, 293(5529), 506-509.

ROOHI-AZIZI, M., L. AZIMI, S. HEYSIEATTALAB AND M. AAMIDFAR Changes of the brain's bioelectrical activity in cognition, consciousness, and some mental disorders. *Med J Islam Repub Iran*, 2017, 31(53). DOI 10.14196/mjiri.31.53

RUDOLF, G. A. E. AND R. TOLLE SLEEP-DEPRIVATION AND CIRCADIAN-RHYTHM IN DEPRESSION. *Psychiatria Clinica*, 1978, 11(4), 198-212.

RUSAK, B. AND I. ZUCKER NEURAL REGULATION OF CIRCADIAN-RHYTHMS. *Physiological Reviews*, 1979, 59(3), 449-526. **

SAPER, C. B., P. M. FULLER, N. P. PEDERSEN, J. LU, et al. Sleep State Switching. *Neuron*, Dec 2010, 68(6), 1023-1042.

SAPER, C. B., T. C. CHOU AND T. E. SCAMMELL The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, Dec 2001, 24(12), 726-731. **

SATO, T. K., S. PANDA, L. J. MIRAGLIA, T. M. REYES, et al. a functional genomics strategy reveals rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron*, Aug 2004, 43(4), 527-537.

SELVI, Y., M. GULEC, M. Y. AGARGUN AND L. BESIROGLU Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *Journal of Sleep Research*, Sep 2007, 16(3), 241-244.

SHERIN, J. E., P. J. SHIROMANI, R. W. MCCARLEY AND C. B. SAPER Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, Jan 1996, 271(5246), 216-219.

SHIBATA, S. AND R. Y. MOORE NEUROPEPTIDE-Y AND OPTIC CHIASM STIMULATION AFFECT SUPRACHIASMATIC NUCLEUS CIRCADIAN FUNCTION IN-VITRO. *Brain Research*, Jun 1993, 615(1), 95-100.

SHIMBA, S., T. OGAWA, S. HITOSUGI, Y. ICHIHASHI, et al. Deficient of a Clock Gene, Brain and Muscle Arnt-Like Protein-1 (BMAL1), Induces Dyslipidemia and Ectopic Fat Formation. *Plos One*, Sep 2011, 6(9), 10.

SCHWARTZ, W. J. AND E. B. KLERMAN Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness. *Neurologic Clinics*, Aug 2019, 37(3), 475-+.

SORIA, V., E. MARTINEZ-AMOROS, G. ESCARAMIS, J. VALERO, et al. Differential Association of Circadian Genes with Mood Disorders: CRY1 and NPAS2 are Associated with Unipolar Major Depression and CLOCK and VIP with Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology*, May 2010, 35(6), 1279-1289.

STEININGER, T. L., H. GONG, D. MCGINTY AND R. SZYMUSIAK Subregional organization of preoptic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *Journal of Comparative Neurology*, Jan 2001, 429(4), 638-653.

STEPHAN, F. K. AND I. ZUCKER CIRCADIAN-RHYTHMS IN DRINKING BEHAVIOR AND LOCOMOTOR ACTIVITY OF RATS ARE ELIMINATED BY HYPOTHALAMIC-LESIONS. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1972, 69(6), 1583-+.

SZUBA, M. P., L. R. BAXTER, L. A. FAIRBANKS, B. H. GUZE, et al. EFFECTS OF PARTIAL SLEEP-DEPRIVATION ON THE DIURNAL-VARIATION OF MOOD AND MOTOR-ACTIVITY IN MAJOR DEPRESSION. *Biological Psychiatry*, Oct 1991, 30(8), 817-829.

SZYMUSIAK, R., N. ALAM, T. L. STEININGER AND D. MCGINTY Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Research*, Aug 1998, 803(1-2), 178-188.

VAN DONGEN, H. P. A., G. MAISLIN, J. M. MULLINGTON AND D. F. DINGES The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, Mar 2003, 26(2), 117-126.

VUJOVIC, N., A. J. DAVIDSON AND M. MENAKER Sympathetic input modulates, but does not determine, phase of peripheral circadian oscillators. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, Jul 2008, 295(1), R355-R360.

VUJOVIC, N., J. J. GOOLEY, T. C. JHOU AND C. B. SAPER Projections From the Subparaventricular Zone Define Four Channels of Output From the Circadian Timing System. *Journal of Comparative Neurology*, Dec 2015, 523(18), 2714-2737.

WIJDICKS, E. F. M. The Ascending Reticular Activating System. *Neurocritical Care*, Oct 2019, 31(2), 419-422.

WILKINS, A. K., P. I. BARTON AND B. TIDOR The Per2 negative feedback loop sets the period in the mammalian circadian clock mechanism. *Plos Computational Biology*, Dec 2007, 3(12), 2476-2486.

WILLIAMS, H. L., A. LUBIN, R. L. DALY, J. T. HAMMACK, et al. RESPONSES TO AUDITORY STIMULATION SLEEP LOSS + EEG STAGES OF SLEEP. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1964, 16(3), 269-&.

WISOR, J. P., R. K. PASUMARTHI, D. GERASHCHENKO, C. L. THOMPSON, et al. Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains. *Journal of Neuroscience*, Jul 2008, 28(28), 7193-7201.

XIE, L. L., H. Y. KANG, Q. W. XU, M. J. CHEN, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, Oct 2013, 342(6156), 373-377.

XU, Y., Q. S. PADIATH, R. E. SHAPIRO, C. R. JONES, et al. Functional consequences of a CKI delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, Mar 2005, 434(7033), 640-644.

YAMAKAWA, G. R. AND M. C. ANTLE Phenotype and function of raphe projections to the suprachiasmatic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, Jun 2010, 31(11), 1974-1983.

YAMAZAKI, S., R. NUMANO, M. ABE, A. HIDA, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, Apr 2000, 288(5466), 682-685.

YUAN, X. S., H. H. WEI, W. XU, L. WANG, et al. Whole-Brain Monosynaptic Afferent Projections to the cholecystinin Neurons of the Suprachiasmatic Nucleus. *Frontiers in Neuroscience*, Nov 2018, 12.

5.2 Zdroje obrázků

EVANS, J. AND R. SILVER The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body. *Neuroscience in the 21st Century*, Jan 2015, 1-49.*

CARLEY, D. W. AND S. S. FARABI Physiology of Sleep. *Diabetes Spectrum*, Feb 2016, 29(1), 5-9.

CHOWDHURY, D., C. WANG, A. P. LU AND H. L. ZHU Understanding Quantitative Circadian Regulations Are Crucial Towards Advancing Chronotherapy. *Cells*, Aug 2019, 8(8), 22. **

LEAK, R. K., J. P. CARD AND R. Y. MOORE Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Research*, Feb 1999, 819(1-2), 23-32.

MEDICAL & BIOLOGICAL LABORATORIES CO., LTD. | MBL Life Science (Japonsko). Dostupné na: <http://ruo.mbl.co.jp/bio/e/product/circadian/pickup/bmal1-clock-chrono.html> (9. 12. 2019)

PATANAIK, A. Vulnerability to sleep deprivation: a drift diffusion model perspective, Apr 2015. DOI 10.13140/RG.2.1.1201.9923.

SAPER, C. B., T. E. SCAMMELL AND J. LU Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, Oct 2005, 437(7063), 1257-1263. **

SPIELMAN, R. M., K. DUMPER, W. JENKINS, A. LACOMBE, M. LOVETT AND M. PERLMUTTER Stages of Sleep. *Psychology* [online], Dec 2014. Dostupné na: <https://opentextbc.ca/psychologyopenstax/chapter/stages-of-sleep/> (28. 12. 2019) *

Zdroje, ze kterých byl čerpán text i obrázky, jsou vyznačené tučně a jsou uvedené v obou seznamech. Knižní zdroje jsou označené jednou hvězdičkou (*), review jsou označená dvěma hvězdičkami (**).