

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Fyziologie živočichů



Bc. Andrea Halászová

**Vyhodnocení biologické účinnosti pilotní instalace biodynamického
osvětlení v domě seniorů**
**Evaluation of Biological Efficiency of Pilot Installation of Biodynamic
Lighting in a Retirement Home**

Diplomová práce

Školitel: doc. RNDr. Zdeňka Bendová, Ph.D.

Praha 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou diplomovou 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, _____

Bc. Andrea Halászová

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce doc. RNDr. Zdeňce Bendové, Ph.D. za odborné vedení a velkou dávku trpělivosti a ochoty, které mi věnovala při sepisování této práce. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Mgr. Evě Fárkové, Ph.D., bez které by se neobešel sběr veškerých dat, ale také za to, že mi byla přátelskou i odbornou podporou během celého výzkumu. Nemalé díky patří také Mgr. Kateřině Skálové, která mi pomohla vyhodnotit získaná data. Velké díky patří i personálu Domova seniorů TGM v Berouně za spolupráci na celém výzkumu, firmě Spectrasol, která se na realizaci podílela, a hlavně všem participantům, bez nichž by tato studie nemohla vzniknout. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat mé rodině a přátelům za neutuchající podporu, sílu a zázemí, které mi během vypracování této práce poskytli.

Abstrakt

V přírodě lze sledovat mnoho dějů, které se pravidelně s jistou periodou opakují. Děje s periodou přibližně 24 hodin jsou označovány jako cirkadiánní, a v organismu jich existuje celá řada, včetně nejvýraznějšího – rytmu spánku a bdění. Cirkadiánní rytmus je synchronizován zejména světlem a můžeme tak hovořit o vlivu světla na fungování celého organismu. V dnešní době, kdy trávíme velkou část dne pod umělým osvětlením, nám často chybí dostatek přirozeného denního světla, zajišťující správnou synchronizaci. To je ještě patrnější na populaci starších osob, žijících v sociálních zařízeních. V poslední době se však začíná objevovat speciální, tzv. biodynamické osvětlení, které napodobuje přirozené světelné podmínky a do jisté míry tak může kompenzovat nedostatek přirozeného denního světla a omezovat škodlivé účinky nočního světla. V rámci této studie jsme instalovali biodynamické osvětlení v Domově seniorů TGM v Berouně a chtěli jsme, pomocí dotazníků a měření cirkadiánních markerů, zjistit jeho účinnost a vliv na cirkadiánní rytmus klientů Domova seniorů TGM. Zjistili jsme, že instalované biodynamické osvětlení pozitivně ovlivnilo nejen některé cirkadiánní ukazatele, ale také náladu a zajistilo klientům vyšší komfort a bezpečnost pohybu a orientace v noci. Otevřeli jsme tak prostor pro další výzkum fyziologického významu kvalitního osvětlení a přinesli nový pohled na možnosti, jak přispět ke zlepšení funkcí cirkadiánního systému, kognitivního výkonu a spánku obyvatel sociálních zařízení, ale i ke zkvalitnění životních podmínek, nejen v sociálních zařízeních.

klíčová slova: cirkadiánní systém, světelná synchronizace, melatonin, aktigrafie, kognitivní funkce, senioři

Abstract

Many actions we observe in nature show some kind of regularity, therefore we call them rhythms. Rhythms with a period of approximately 24 hours, so called circadian rhythms, can be distinguished in many physiological processes, with the sleep-wake cycle being one of the most prominent ones. Light is the main exogenous circadian synchronizer and thanks to the circadian rhythm influence on physiological function, it's also often spoken about an influence of light on the entire organism. Nowadays, when we spend most of the day indoors under artificial light, we often suffer from a lack of natural daylight and its synchronizing potential. This is even more prominent in elderly population living in nursing homes and in other social facilities. Lately, a new type of lighting, so called biodynamic, has been introduced. Biodynamic lighting can simulate changes in natural light conditions throughout the day and therefore partially compensate for the lack of natural daylight we suffer from, and also minimize risks of the night light. In this study we aimed to test changes in the circadian system of seniors living in the Retirement Home of TGM in Beroun using questionnaires and circadian markers. We have shown a positive effect of the installed biodynamic lighting on our participants' circadian markers and mood, but also on their life comfort and better safety and orientation during the night. With our study we have opened a new field for further research on physiological effects of a good quality lighting and its potential to improve circadian functionality, cognitive performance and sleep quality. Together with these findings we have also shown a new way to improve life conditions not only in social facilities.

keywords: circadian system, photic synchronization, melatonin, actigraphy, cognitive function, seniors

Obsah

Seznam použitých zkratk	1
Úvod	3
1. Literární přehled	4
1.1. Cirkadiánní systém	4
1.2. Molekulární mechanismus řízení cirkadiánních hodin	6
1.3. Světelná synchronizace	8
1.4. Vliv světla na kognitivní výkon	10
1.5. Melatonin	10
1.5.1. Syntéza melatoninu	11
1.5.2. Funkce melatoninu	12
1.6. Chronotyp	14
1.7. Změny cirkadiánního rytmu spojené se stárnutím	15
1.7.1. Melatonin a stáří	16
1.8. Biodynamické osvětlení	17
2. Cíle diplomové práce	21
3. Materiál a metody	22
3.1. Základní informace	22
3.2. Dotazníková šetření	22
3.2.1. MEQ	22
3.2.2. PSQI	22
3.2.3. ACE-R	23
3.2.4. DAD-CZ	23
3.2.5. GDS	24
3.3. Aktigrafie	24
3.3.1. Denní spánek	25
3.3.2. Relativní amplituda (RA)	25
3.3.3. Mezidenní stabilita (IS)	26
3.3.4. Efektivita spánku	26
3.4. Melatoninový profil	26
3.4.1. Odběr vzorků slin pro stanovení melatoninového profilu	26
3.4.2. Radioimunologická esej	27
4. Statistické zpracování dat	31
5. Výsledky	32

5.1. Dotazníková šetření	32
5.1.1. MEQ	32
5.1.2. PSQI	33
5.1.3. ACE-R	34
5.1.4. DAD-CZ	38
5.1.5. GDS	39
5.2. Aktigrafie	40
5.2.1. Denní spánek	40
5.2.2. Relativní amplituda (RA)	42
5.2.3. Mezdenní stabilita (IS)	43
5.2.4. Efektivita spánku	44
5.3. Stanovení rytmu melatoninu	45
5.3.1. Noční hladina melatoninu	47
5.3.2. Denní hladina melatoninu	48
5.3.3. Amplituda rytmu melatoninu	49
6. Diskuse	51
6.1. Dotazníková šetření	51
6.1.1. Chronotyp	52
6.1.2. Kvalita spánku	52
6.1.3. Kognice	52
6.1.4. Soběstačnost	54
6.1.5. Nálada	54
6.2. Aktigrafie	55
6.2.1. Denní spánek	55
6.2.2. Relativní amplituda	56
6.2.3. Mezdenní stabilita	57
6.2.4. Efektivita spánku	57
6.3. Rytmus melatoninu	58
6.3.1. Křivka melatoninu	58
6.3.2. Noční hladina melatoninu	58
6.3.3. Denní hladina melatoninu	59
6.3.4. Amplituda rytmu melatoninu	59
Závěr	62
Seznam použité literatury	63
Internetové zdroje	71

Seznam použitých zkratk

Název zkratky	Popis
AA-NAT	arylalkylamin-N-acetyltransferáza
Ab	protilátka (angl. Antibody)
ACE-R	Addenbrookský kognitivní test (angl. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised)
Ag, Ag*	antigen, radioaktivně značený antigen
AVP	arginin vazopresin
bHLH	proteinový motiv basic helix-loop-helix
<i>bmal1</i>	z anglického Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (hodinový gen)
BMAL1	proteinový produkt <i>bmal1</i>
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CKI ϵ/δ	z anglického Casein kinase 1 epsilon/delta
CKI ϵ/δ	gen pro CKI ϵ/δ
<i>clock</i>	z anglického Circadian locomotor output circuit kaput (hodinový gen)
CLOCK	proteinový produkt <i>clock</i>
CREB	z anglického cAMP response element binding protein
<i>cry</i>	krytochrom (angl. Cryptochrome) (hodinový gen)
CRY	proteinový produkt <i>cry</i>
DAD	Dotazník soběstačnosti
FBXL3	z anglického F-box/LRR-repeat protein 3
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GDS	Geriatrická škála deprese (angl. Geriatric Depression Scale)
ipRGC	vnitřně fotosenzitivní gangliové buňky sítnice (angl. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells)
IMC	pregangliová jádra intermediolaterálního sloupce hrudní míchy
LTP	z anglického Long-term potentiation
MCTQ	Mnichovský dotazník chronotypu (angl. The Munich Chronotype Questionnaire)

MEQ	Dotazník ranních a večerních typů (angl. The Morningness/Eveningness Questionnaire)
MMSE	Krátký test kognitivních funkcí (angl. Mini Mental State Exam)
MT ₁ , MT ₂ , MT ₃	melatoninový receptor
PACAP	z anglického Pituitary adenylate cyclase-activating peptide
PKA	proteinkináza A
PER	proteinový produkt <i>per</i>
<i>per</i> , <i>per2</i> , <i>per3</i>	z anglického Period (hodinový gen)
PSQI	Dotazník Pittsburské univerzity o kvalitě spánku (angl. Pittsburgh Sleep Quality Index)
PVN	paraventriculární jádro hypothalamu
REV-ERB- α	jaderný receptor NRD1D1 (angl. Nuclear receptor subfamily 1 group D member 1)
<i>rev-erb-α</i>	gen pro jaderný receptor NRD1D1
RHT	retinohypothalamický trakt
RIA	radioimunologická esej
ROR	z anglického RAR Related orphan receptor
<i>ror</i>	gen pro ROR
SCG	sympatická cervikální ganglia
SCN	suprachiasmatická jádra hypothalamu
VIP	vazoaktivní intestinální peptid

Úvod

V přírodě existuje řada dějů, které se pravidelně opakují. Děje, které se opakují s periodou přibližně 24 hodin, se označují jako cirkadiánní rytmy. Tyto rytmy jsou řízeny střídáním světla a tmy a patří mezi ně například rytmus spánku a bdění, ale i řada dalších fyziologických procesů. Aby bylo nastavení těchto rytmů správné a fungovaly v souladu se střídáním dne a noci, je nutné, aby byly synchronizovány s prostředím. Nejvýznamnějším vnějším synchronizátorem je světlo, hlavně jeho modrá složka, na kterou je cirkadiánní systém nejcitlivější.

Moderní společnost, která tráví většinu dne uvnitř budov a pod umělými zdroji osvětlení, trpí chronickým nedostatkem přirozeného denního světla. Nedochozí tak k dostatečné synchronizaci cirkadiánních rytmů se solárním cyklem a projevují se tak, či vznikají některé zdravotní potíže, jako jsou například poruchy spánku nebo obezita. Zároveň se v noci hojně vystavujeme světelnému záření v modrém spektru, zejména při užívání přístrojů s displeji, vyzařujícími modré světlo, což potlačuje noční tvorbu melatoninu – hormonu, který je nezbytný pro udržení kvalitního spánku.

K poruchám cirkadiánní regulace jsou zvláště náchylní starší lidé, žijící v sociálních zařízeních, jako jsou domovy seniorů. Ve stáří totiž přirozeně dochází k oslabení cirkadiánních rytmů a kvalitní světelná synchronizace může tento deficit do značné míry kompenzovat. Avšak způsob života seniorů tomu nenapomáhá, neboť venku tráví tyto lidé obvykle jen velmi omezenou dobu a večer používají silné světlo s nevhodným spektrálním složením. Často se tak u nich projevují některé příznaky desynchronizace, jako jsou zmíněné poruchy spánku nebo zhoršení kognitivního výkonu. Právě proto je důležité u této skupiny dbát na kvalitu osvětlení, aby mohly být kompenzovány neblahé dopady nedostatku přirozeného světla a s tím spojené desynchronizace.

V rámci této studie bylo instalováno speciální biodynamické osvětlení do vybraných pokojů a dalších prostor Domova seniorů TGM v Berouně. Naší hypotézou bylo, že ve dne by mohlo do jisté míry kompenzovat zmíněný nedostatek denního světla, zlepšit tak kognitivní výkon nebo náladu a zároveň v noci, kdy je ve zdroji světla potlačena modrá složka světelného spektra, která by potlačovala produkci melatoninu, zlepšit kvalitu spánku. Tuto hypotézu jsme ověřovali porovnáním některých cirkadiánních markerů u kontrolní a testované skupiny seniorů a také pomocí dotazníkového šetření.

1. Literární přehled

Organismy žijící na Zemi jsou nuceni neustále se přizpůsobovat proměnlivému prostředí. Některé změny nastávají pravidelně a s jistou periodicitou se opakují. Nejvýraznějším jevem je střídání dne a noci v důsledku rotace Země kolem své osy. Aby organismy dokázaly účinně čelit nástrahám v přírodě v důsledku střídání dne a noci, byly nuceny si vyvinout vnitřní mechanismus, tzv. cirkadiánní systém, který jim umožňuje tyto změny prostředí účinně předvídat a adaptovat se na ně.

1.1. Cirkadiánní systém

Pravidelných cyklů v chování a fungování živočichů si všímali lidé již ve starověkém Řecku. Průlomové pozorování však uskutečnil v 18. století francouzský badatel Jean Jacques D'Ortous De Mairan, který prováděl pokusy s rostlinou *Mimosa pudica*. Zjistil, že i když umístí rostlinu do temné krabice, kde k ní nebude mít žádný přístup světlo, budou její listy pokračovat v pravidelném 24hodinovém rytmu, kdy se budou otevírat a zavírat. Nevědomky tak sledoval její cirkadiánní rytmus.

Věda, která se zabývá fyziologickými změnami organismu v čase, se nazývá chronobiologie. Velký rozmach chronobiologie nastal ve 20. století. Díky zdokonalování výzkumných nástrojů, a zejména rozvoji molekulárních a biochemických metod, mohl být popsán i molekulární mechanismus fungování cirkadiánního rytmu. Za otce moderní chronobiologie jsou považováni Jürgen Aschoff, Colin Pittendrigh a Franz Halberg. Franz Halberg se zasloužil o pojmenování této vědy a zavedl pojem *cirkadiánní*, který se stal nedílnou součástí slovníku chronobiologů.

Cirkadiánní rytmy mají periodu přibližně 24 hodin, tedy jeden den (označení z latinského *circa* = přibližně, *dien* = den). Byly pozorovány téměř u všech forem života na Zemi, od prokaryotních organismů, přes rostliny až po živočichy, včetně člověka.

Cirkadiánní rytmy sehrávají ve fungování a fyziologii všech organismů velmi důležitou roli. O tom, jaký význam má cirkadiánní systém pro organismus, svědčí i to, že s cirkadiánní periodou probíhá v organismu řada životně důležitých procesů. U člověka patří rytmus spánku a bdění mezi ty nejvýraznější, nicméně cirkadiánní rytmus můžeme pozorovat i u řady dalších dějů, například v kolísání tělesné teploty v průběhu dne (Bailey and Heitkemper, 2001), ve vylučování mnoha hormonů a metabolismu (Boden et al., 1996;

Ruiter et al., 2003; Yannielli et al., 2007; Bass, 2012), ale i na úrovni regulace buněčného cyklu a exprese genů (Bass, 2012).

Ve všech tkáních existuje velké množství genů exprimovaných v cirkadiálním rytmu (Yan et al., 2008), což potvrzuje skutečnost, že vliv cirkadiálního systému je pro organismus zcela nepostradatelný a poruchy tohoto systému mají dopad na celý organismus. Cirkadiální deregulace je spojená s celou řadou nemocí, od metabolických poruch jako diabetes mellitus, obezity nebo metabolického syndromu (Roenneberg et al., 2012; Koopman et al., 2017), kardiovaskulárních onemocnění (Akerstedt et al., 1984), až po poruchy spánku či zhoršení kognitivního výkonu (Wittmann et al., 2006; Patrick et al., 2017).

Cirkadiální rytmy jsou nastavovány hlavním pacemakerem, tzv. centrálními vnitřními hodinami, biologickými hodinami či centrálním oscilátorem, který se u člověka (a obecně u savců) nachází v suprachiasmatických jádrech hypothalamu (SCN) (Pittendrigh, 1960; Ralph et al., 1990). Jedná se o párovou strukturu předního hypothalamu, ležící nad *chiasma opticum*. Je tvořena rozsáhlou sítí asi 10 000 vysoce synchronizovaných neuronů po každé straně 3. mozkové komory a tvoří hlavní oscilátor.

Hlavní oscilátor vysílá informaci o nastavení fáze cirkadiálního rytmu k periferním oscilátorům, které se nachází ve většině tělních buněk a orgánech, například v játrech, srdci, střevech, ledvinách či svalech (Peek et al. 2012). Cirkadiální rytmus tak má centrální i periferní charakter (Reppert and Weaver, 2002).

Populace neuronů SCN není homogenní. Rozeznáváme dvě subpopulace neuronů, v dorsomediální části tzv. „shell“ a ve ventrolaterální části tzv. „core“, a to na základě neuropeptidů, které tyto neurony produkují, a dále podle neuronálních drah, jakými jsou inervovány (Moore, 1996). Neurony v dorsomediální části jsou inervovány z kortexu, limbického systému, mozkového kmene a dalších jader hypothalamu a produkují AVP (arginin vazopresin), který bývá považován za jeden z hlavních výstupů SCN (Kalsbeek et al., 2010) klíčových pro udržení síly cirkadiálního rytmu a jeho amplitudy (Maywood et al., 2006). Oproti tomu neurony ventrolaterální oblasti SCN, produkující VIP (vazoaktivní intestinální peptid), jsou inervovány drahami vedoucími z retiny, thalamu a raphe a zajišťují vzájemnou synchronizaci neuronů v SCN (Maywood et al., 2006).

1.2. Molekulární mechanismus řízení cirkadiálních hodin

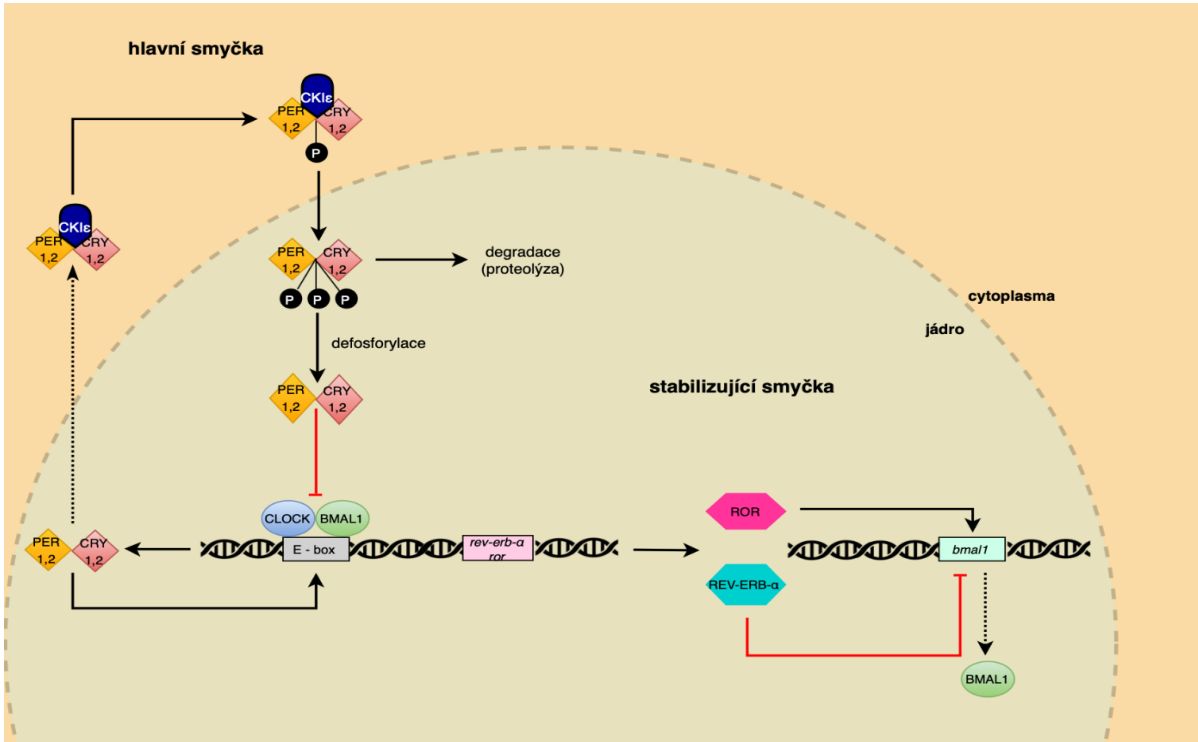
Molekulární mechanismus generování cirkadiálních rytmů je evolučně konzervován a funguje na obdobném principu i u nižších organismů a rostlin (Reppert a Weaver, 2002). Na generování cirkadiálního rytmu mají zásadní podíl hodinové geny, jejichž exprese je díky autoregulační zpětnovazebné transkripčně-translační smyčce řízena vlastními proteinovými produkty (obrázek č. 1). Hodinových genů již bylo popsáno několik. Mezi těmi, které formují hlavní zpětnovazebnou smyčku, patří *clock* (Aronson et al., 1994), *bmal1*, *period (per)* a *kryptochrom (cry)* (Sangoram et al., 1998; Yu et al., 2002).

Hodinové geny *per* a *cry* obsahují ve svém promotoru specifickou sekvenci CACGTG, označovanou jako E-box. Na E-box genů *per* a *cry* se váže přes bHLH doménu komplex CLOCK-BMAL1, který působí jako aktivátor a spouští tak jejich expresi (Gekakis et al., 1998; Ripperger and Schibler, 2006). Časem narůstá koncentrace proteinových produktů PER a CRY v cytoplazmě, začínajících vytvářet heterodimery, které později působí jako negativní regulátory zpětnovazebné smyčky (Gekakis et al., 1998; Sangoram et al., 1998; Kume et al., 1999). K PER v heterodimeru PER-CRY se váže kináza CK1 ϵ/δ , která ho na FAS doméně fosforyluje (Toh et al., 2001). Heterodimer PER-CRY přechází zpět do jádra, kde přes CRY blokuje transkripci *per* a *cry* aktivovanou komplexem CLOCK-BMAL1 (Gekakis et al., 1998). S narůstajícím množstvím heterodimeru PER-CRY v jádru dochází k jeho opětovné degradaci, represe přes komplex CLOCK-BMAL1 je ukončena a může opět začít transkripce *per* a *cry* regulovaná komplexem CLOCK-BMAL1 (Griffin et al., 1999; Kume et al., 1999). Celý tento cyklus trvá přibližně 24 hodin; ráno je v jádru jen velmi nízká koncentrace PER a CRY, tudíž probíhá transkripce *per* a *cry*, s nástupem večera se zvyšuje koncentrace CRY a PER a během noci je tedy jejich transkripce inhibována (Bass, 2012).

Sekundární stabilizující smyčka reguluje hladinu BMAL1, čímž je modulována hlavní smyčka. Komplex CLOCK-BMAL1 aktivuje totiž i geny *rev-erb-a* a *ror*, jejichž proteinové produkty REV-ERB- α a ROR zpětně regulují expresi *bmal1*. REV-ERB- α působí jako represor, ROR jeho expresi aktivuje (Guillaumond et al., 2005). Tímto způsobem je zajištěna autoregulace celé zpětnovazebné smyčky.

Je nezbytné podotknout, že k těmto rytmickým oscilacím v hladině hodinových genů nedochází pouze v centrálním oscilátoru v SCN, ale i v periferních oscilátorech, které

se nachází ve většině buněk. Cirkadiální systém tak tvoří hierarchický systém, jenž je tvořen hlavním oscilátorem v SCN a periferními oscilátory ve většině orgánů.



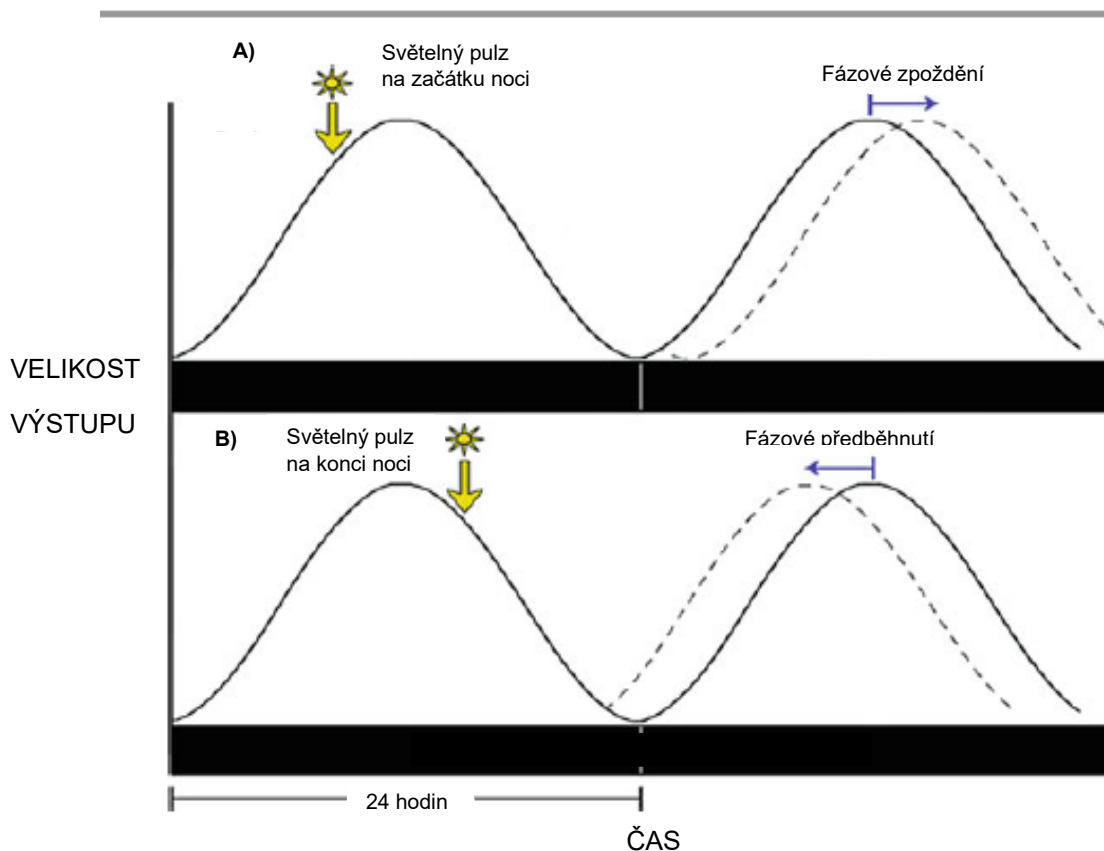
Obrázek č. 1: Molekulární mechanismus řízení savčích cirkadiálních hodin – Molekulární podstatu vytváření cirkadiálních oscilací v expresi hodinových genů lze shrnout do hlavní a stabilizující transkripčně translační zpětnovazebné smyčky. Proteinový komplex CLOCK-BMAL1 působí jako aktivátor a vazbou na E-box v promotoru genů *per* a *cry* spouští jejich expresi. Vznikající proteiny PER a CRY vytváří heterodimer PER-CRY, na ten se váže kináza CKIε/δ, která ho fosforyluje. Tento komplex přechází do jádra, kde zpětně blokuje transkripci *per* a *cry* aktivovanou CLOCK-BMAL1. S narůstajícím množstvím heterodimeru PER-CRY v jádře dochází k jeho opětovné degradaci, je ukončena represe přes komplex CLOCK-BMAL1, transkripce *per* a *cry* je opět aktivována a uzavírá se tím hlavní regulační smyčka. Stabilizující smyčka reguluje hladinu BMAL1 a tím tedy i hlavní smyčku. Komplex CLOCK-BMAL1 totiž kromě transkripce *per* a *cry* aktivuje i geny *rev-erb-a* a *ror*, jejichž proteinové produkty REV-ERB-α a ROR zpětně regulují expresi *bmal1* – REV-ERB-α působí jako represor, ROR jeho expresi aktivuje (upraveno, přeloženo podle Gallego and Virshup, 2007).

Genetický mechanismus udržuje v chodu vnitřní hodiny a generuje cirkadiální oscilace s periodou, která je mírně odlišná od 24 hodin. Pro nastavení správné fáze cirkadiálního rytmu a přesné, 24hodinové periody, je nezbytná jeho synchronizace s vnějším časovým cyklem. Ta je zajištěna různými podněty z prostředí, které jsou souhrnně označovány jako *zeitgeber* (Aschoff, 1954). Mezi vnější synchronizátory patří pravidelně se opakující pohybová aktivita, příjem potravy, sociální interakce, a zejména střídání světla a tmy, které působí jako nejsilnější vnější synchronizátor. Nejlépe

pozorovatelným projevem cirkadiánního rytmu je rytmus spánku a bdění, u kterého je velmi zjevné jeho spřažení se solárním cyklem.

1.3. Světelná synchronizace

Pro správné nastavení tzv. fáze cirkadiánního rytmu je nezbytné světlo. Světelná synchronizace se děje tzv. fázovými posuny cirkadiánních oscilací vnitřních hodin tak, aby zůstaly v souladu s cyklem světla a tmy. Pro grafické vyjádření těchto fázových posunů se používá fázově rezponzivní křivka, díky které je možné zobrazit posun fáze cirkadiánního rytmu v porovnání s předešlými cykly. Pokud je organismus vystaven pulzu světla na začátku noci, dojde ke zpoždění fáze cirkadiánního rytmu a naopak, při vystavení světlu na konci noci před začátkem světelné periody dojde k předběhnutí fáze rytmu, jak naznačuje zjednodušený obrázek č. 2. V případě, že máme organismus ve stálé tmě a vystavíme ho světelnému pulzu v průběhu jeho tzv. subjektivního dne, nedojde k žádnému fázovému posunu (Khalsa et al., 2003).



Obrázek č. 2: Schématické znázornění fázových posunů po světelném pulzu na začátku a na konci subjektivní noci – Křivky znázorňují a porovnávají fázový posun cirkadiánního rytmu mezi dvěma dny. Po vystavení organismu světelnému pulzu na začátku subjektivní noci dochází k fázovému zpoždění rytmu oproti

předešlému dni (A). Naopak, při vystavení světelnému pulzu ke konci noci a brzy ráno, se fáze rytmu předběhne a cirkadiánní hodiny se zrychlí (B) (upraveno, přeloženo podle Evans and Silver, 2016).

Fyziologický mechanismus synchronizace světlem je poměrně dobře popsán. V sítnici se kromě tyčinek a čípků, které se podílí na utváření vizuálního obrazu a jsou citlivé na různé vlnové délky světla, nachází i specializované světelné receptory, gangliové buňky (ipRGC, z angl. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell) (Berson et al., 2002). Tyto buňky produkují ftopigment melanopsin (Provencio et al., 2000; Hattar et al., 2002) a ukazuje se, že jejich hlavní funkcí je synchronizace centrálních oscilátorů v SCN (Bass, 2012).

Hlavní drahou, kterou je vedena informace o světle do SCN, je retinohypothalamický trakt (RHT), který je tvořen axony ipRGC (Gooley et al., 2001). Informace o intenzitě, délce trvání i spektrálním složení světla dopadajícího na sítnici je tak přenesena ze sítnice přímo do SCN. Ukazuje se, že melanopsin produkovaný v gangliových ipRGC buňkách, je nejcitlivější na světlo kratších vlnových délek kolem 480 nm (Newman et al., 2003). Ačkoliv buňky ipRGC sbírají informace také z tyčinek a čípků, tato vlastnost melanopsinu posouvá citlivost celého cirkadiánního systému do oblasti tzv. modrého světla.

Hlavními neurotransmitery RHT jsou glutamát a PACAP (Hannibal et al., 2000), které tak hrají klíčovou roli v nastavení a posunu cirkadiánní fáze (Hannibal et al., 1997; Mintz et al., 1999).

Na molekulární úrovni dochází k fázovým posunům díky regulaci exprese hodinového genu *per1* a *per2*. Po světelné stimulaci se vylévá glutamát z RHT a spouští kaskádu vnitrobuněčných procesů vedoucích k fosforylaci CREB (cAMP response element binding protein). Tento transkripční faktor potom spouští transkripci *per* z místa CRE v promotoru *per1* a *per2* v době, kdy je jejich hladina nízká, a mění tak dynamiku celé zpětnovazebné smyčky. To je hlavní příčinou vzniku fázových posunů (Gau et al., 2002).

Světlo tedy hraje hlavní roli v synchronizaci vnitřních hodin a nepřímo tak ovlivňuje i řadu procesů, které jsou regulovány výstupy z SCN. Mezi ty nejvýraznější patří rytmus spánku a bdění nebo rytmus v produkci melatoninu či kortizolu. Světlo v noci také velmi rychle potlačuje noční hladinu melatoninu a poslední studie také poukazují i na významný přímý vliv světla na kognitivní výkon.

1.4. Vliv světla na kognitivní výkon

Jak již bylo řečeno, informace o světle se dostává z retiny skrz RHT, který je tvořen axony ipRGC, do SCN a podílí se tak na světelné synchronizaci. IpRGC ovšem inervují i další části mozku, mezi nimi i amygdalu či laterální habenulu, a touto cestou světlo reguluje kognici a náladu (Hattar et al., 2006; LeGates et al., 2012, 2014; Fernandez et al., 2018).

Tým amerických vědců popsal ve studii z roku 2018 neuronální dráhu, kterou dochází k přímému ovlivnění nálady a kognitivního výkonu. Rozlišili subpopulaci ipRGC, vedoucích do SCN, u kterých ovšem téměř nebyl exprimován gen pro transkripční faktor *Brn3b*, zatímco v jiné populaci ipRGC tento gen exprimován byl. Autoři tak nastínili mechanismus regulace dalších funkcí mozku, jako je pupilární reflex (Chen et al., 2011), světlem bez vlivu na synchronizaci centrálních hodin. V dalším experimentu odhalili strukturu dorzálního thalamu – perihabenulární jádro, kam projikují ipRGC přímo ze sítnice a které řídí některá centra nálady. Touto cestou pak tedy dochází k na SCN nezávislým, světlem vyvolaným změnám nálady (Fernandez et al., 2018).

Studie z roku 2010 ukázala na přímý vliv zeleného, a zejména modrého světla na vnímání emocí a nálady (Vandewalle et al., 2010). V této studii tým vědců pomocí magnetické rezonance sledoval odpověď mozku na hlasové stimuly, vyvolávající emoce, zatímco byli participanti vystavováni pulzům modrého a zeleného světla. Zjistili, že modré světlo vyvolalo, v porovnání se zeleným světlem, větší zapojení a aktivaci mozkových struktur, spojených s vnímáním a zpracováním emocí, jako je hipokampus, amygdala a hypothalamus (Vandewalle et al., 2010). Jiný experiment dokazuje vliv světla a projekce z ipRGC na LTP (long-term potentiation) v hipokampu, která je základním principem učení. Myši, které byly vystaveny takovému světelnému režimu, kdy se po 3,5 hodinách střídaly světlo a tma, vykazovaly výrazně nižší schopnost se učit a také hipokampální LTP byla výrazně potlačena (Fernandez et al., 2018). Byly provedeny i experimenty zjišťující vliv přímo modrého světla na paměť člověka. Ukázalo se, že již minutové každodenní působení modrého světla o vlnové délce 475–480 nm má pozitivní vliv na kognitivní výkon (Tonetti and Natale, 2019).

1.5. Melatonin

SCN generuje cirkadiánní rytmy, které synchronizuje s vnějším, solárním cyklem. Tyto cirkadiánní oscilace se potom přenáší do organismu a ovlivňují celou řadu fyziologických

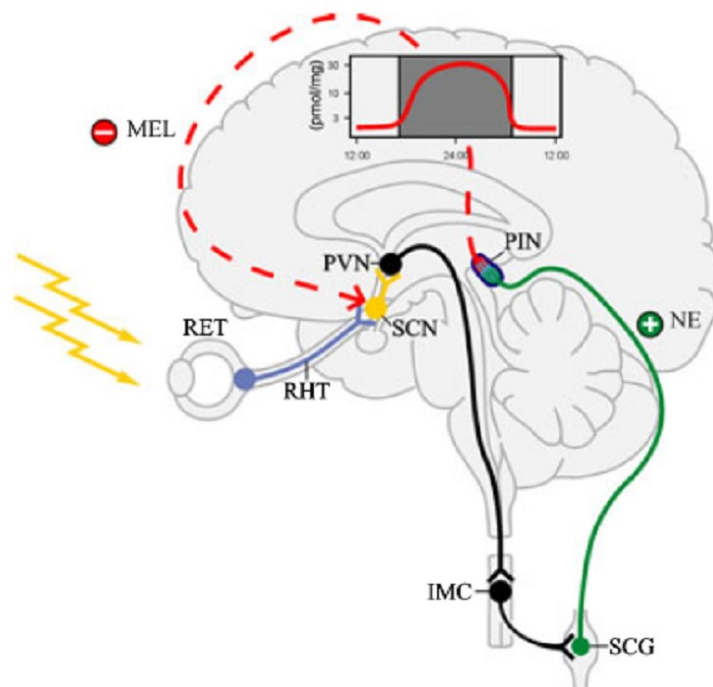
procesů, včetně kognitivních funkcí. Děje se tak prostřednictvím množství neuronálních a humorálních stimulů, z nichž je nejlépe prozkoumaný melatonin.

Melatonin je hormon, jehož hlavním místem produkce je u savců, včetně člověka, epifýza (šišinka, pineální žláza), respektive pinealocyty, buňky epifýzy (Kleitman, 1963). Syntéza melatoninu je kontrolována centrálními hodinami v SCN, je tedy taktéž synchronizována s cyklem světla a tmy. U zdravého člověka produkce melatoninu začíná večer a maxima dosahuje v noci. Nejnižší hladiny bývají naopak měřitelné ráno po probuzení a během dne je koncentrace melatoninu v krvi udržována na relativně nízkých hodnotách. S nástupem večera je produkce melatoninu opět spuštěna a celý cyklus se opakuje.

1.5.1. Syntéza melatoninu

Biosyntéza melatoninu probíhá z L-tryptofanu. Ten je v prvním kroku enzymaticky přeměněn na serotonin, serotonin je přeměněn enzymem AA-NAT (arylalkylamin-N-acetyltransferáza) na 5-hydroxypentanamin, který je v posledním kroku přeměněn hydroxyindol-o-methyltransferázou na melatonin. Z klíčový enzym této reakce bývá považována AA-NAT, ačkoliv některé studie její klíčový význam v cirkadiánní regulaci produkce melatoninu zpochybňují (Liu and Borjigin, 2005). Hladina AA-NAT je regulována signály z SCN tak, aby se zvyšovala s nástupem noci a během světelné periody byla naopak velmi nízká (Klein et al., 1971).

Samotná syntéza AA-NAT je modulována adrenergně působením noradrenalinu (Klein et al., 1971) na β 1-adrenergní receptory pinealocytů. Aktivací adrenergních receptorů se zvýší hladina cAMP, cAMP aktivuje proteinkinázu A (PKA), která poté fosforyluje transkripční faktor CREB, jenž pak spouští transkripci genu pro AA-NAT (Maronde and Stehle, 2007). K tomuto procesu dochází pouze po signalizaci z SCN v noci, a pouze pokud se organismus nachází ve tmě. Přes GABAergní synapse (Kalsbeek et al., 1996) je signál z SCN přenesen přes paraventriculární jádro hypothalamu (PVN), pregangliová jádra intermediolaterálního sloupce hrudní míchy a sympatická cervikální ganglia (SCG) do epifýzy (obrázek č. 3) (Tecler-Mesbah et al., 1999). Zde pak dojde výlevem noradrenalinu, k aktivaci dráhy biosyntézy melatoninu ze serotoninu pomocí AA-NAT a dalších enzymů.



Obrázek č. 3: Dráha syntézy melatoninu – Informace o světle dopadajícím na sítnici je RHT přenesena do SCN, odtud je signál přenesen přes PVN, pregangliová jádra intermediolaterálního sloupce hrudní míchy, SCG do epifýzy, kde je pak výlevem noradrenalinu spuštěna syntéza melatoninu (podle Mo 2014).

Zkratky: RET – retina, RHT – retinohypothalamický trakt, SCN – suprachiasmatická jádra hypothalamu, PVN – paraventriculární jádro hypothalamu, IMC – pregangliová jádra intermediolaterálního sloupce hrudní míchy, SCG – sympatická cervikální ganglia, NE – noradrenalin, PIN – epifýza, MEL – melatonin.

1.5.2. Funkce melatoninu

Melatonin přenáší informaci z SCN o tom, že se organismus nachází ve tmě a v noční fázi denního cyklu, do celého organismu. Odráží tedy současné nastavení cirkadiálního systému, a zejména v experimentech prováděných na lidech tak bývá hojně využíván jako cirkadiální marker.

Savčí melatoninové receptory MT_1 , MT_2 a MT_3 se nachází v řadě tkání (Pandiperumal et al., 2008), včetně SCN (Weaver et al., 1993). Jedná se o vysoce afinitní receptory, které spadají do rodiny receptorů spřažených s G-proteiny (Reppert, 1997) a jejich aktivací je spuštěna signalizační kaskáda vedoucí k regulaci fosforylací, iontové rovnováhy (působením na iontové kanály) či uvolňování neurotransmiterů (Pandiperumal et al., 2008).

Melatonin dokáže kromě působení na periferní tkáň také zpětně regulovat cirkadiální hodiny přímo v SCN (Gillette and Tischkau, 1999) a ovlivňovat neuronální

aktivitu SCN (Starkey et al., 1995). K tomu dochází prostřednictvím MT_1 receptorů, které inhibují aktivitu SCN. Působením melatoninu přes MT_2 receptory dochází k posunu a nastavení fáze cirkadiálních hodin (Liu et al., 1997). Exogenně podaný melatonin v časných večerních hodinách dokáže indukovat fázové předběhnutí cirkadiálních oscilací, navodit spánek a zlepšit jeho kvalitu. Naopak při jeho podání ráno fázi cirkadiálních rytmů zpožďuje. Melatonin tak bývá užíván jako chronobiotikum pro léčbu některých poruch spánku, pro lepší cirkadiální synchronizaci nevidomých nebo jako prevence jet lagu při cestování přes více časových pásem (Lewy et al., 1992; Arendt and Skene, 2005; Gubin et al., 2006).

Další funkce melatoninu spočívají v jeho schopnosti regulovat množství fyziologických funkcí a procesů. Periodicky reguluje tělesnou teplotu a jeho hypotermní efekt napomáhá navození spánku a zlepšení jeho kvality (Cagnacci et al., 1992; Shilo et al., 2000; Gubin et al., 2006). Řada studií potvrzuje i vliv melatoninu na kardiovaskulární systém. Pokles krevního tlaku v nočních hodinách v závislosti na zvýšené noční hladině melatoninu či po podání exogenního melatoninu byl pozorován u žen i u mužů (Arangino et al., 1999; Cagnacci et al., 2005). Melatonin také pozitivně ovlivňuje imunitní systém (Maestroni, 1993), inhibuje růst nádorových buněk (Blask et al., 2002), působí neuroprotektivně (Skaper et al., 1999) a již dlouhou dobu jsou známy jeho antioxidační účinky (Tan, 1993).

Díky pleiotropním účinkům melatoninu má narušení jeho rytmu dalekosáhlé dopady na celý organismus. Regulace syntézy melatoninu v závislosti na světelných podmínkách a fázi cirkadiálního rytmu díky signalizaci z SCN byla již diskutována výše. Je také nutné zdůraznit, že cirkadiální systém (respektive melanopsin v ipRGC) je nejcitlivější právě na modrou složku světla. Efekt modrého světla spočívá v utlumení funkce AA-NAT, potlačení produkce melatoninu, k čemuž u lidí přirozeně dochází během dne, a je tak zajištěno správné nastavení produkce melatoninu v závislosti na denní době. Pokud k tomu ovšem dochází večer a v noci (sledováním televize a užíváním zařízení s displejem, vyzařujícím značné množství modrého světla či užíváním nevhodného umělého osvětlení), má to za následek supresi noční produkce melatoninu. To narušuje nejen správné fungování cirkadiálního systému, ale má to také přímé dopady na řadu již zmíněných fyziologických funkcí.

1.6. Chronotyp

Cirkadiánní rytmus má délku periody přibližně 24 hodin, nicméně v lidské populaci existuje jistá individuální variabilita. Někteří lidé mají cirkadiánní periodu delší, jejich hodiny se tedy neustále lehce opožďují, jiní mají periodu naopak kratší a jejich vnitřní hodiny se tak předbíhají. V důsledku toho někteří lidé vstávají brzy ráno a cítí se čilí již v dopoledních hodinách, jiní lidé naopak chodí spát až pozdě v noci. Tyto individuální rozdíly v nastavení cirkadiánního rytmu a v preferenci načasování aktivit v průběhu dne a noci označujeme jako chronotyp.

V populaci lidí rozlišujeme tři základní chronotypy – ranní, večerní a nevyhraněný. Zástupci ranního chronotypu jsou často označováni jako skřivani a jsou charakterističtí tím, že se ráno brzy probouzí a večer naopak uléhají dříve ke spánku než lidé s večerním chronotypem, kteří bývají označováni jako sovy. Třetí skupinu tvoří zástupci nevyhraněného chronotypu, jejichž vnitřní cirkadiánní perioda se blíží nejvíce 24 hodinám.

Vznik chronotypu je podmíněn mnoha faktory vnějšími, ale i genetickými (např. hypofosforylace hodinového genu *per2* v důsledku mutace *CKIe* vyvolává zkrácení endogenní periody, což je typické pro zástupce ranního chronotypu (Toh et al., 2001)). Jiná studie hovoří o možné asociaci chronotypu a polymorfismu genu *per3*. Dlouhá alela genu *per3* byla prokázána u lidí s ranním chronotypem, naopak kratší alela s večerním chronotypem (Archer et al., 2003). Chronotyp tedy není možné považovat za čistě subjektivní preferenci načasování aktivit a spánku během dne. Je totiž nutné brát v potaz řadu dalších faktorů, jak vnějších, tak vnitřních, které podmiňují vznik chronotypu, a chápat tak chronotyp i jako biologickou podstatu individuálních rozdílů v preferenci načasování denních aktivit.

Ve společnosti odpovídá rozložení chronotypů Gaussově křivce (Roenneberg et al., 2004), avšak děti a starší osoby jsou častěji zástupci ranního chronotypu. Během dospívání mají adolescenti spíše večerní chronotyp a během středního věku převládá nevyhraněný chronotyp, který je také ve společnosti zastoupen nejhojněji (Wittmann et al., 2006; Roenneberg et al., 2007). Chronotyp je tedy během života proměnlivý v závislosti na věku (Park et al., 2002), ale i třeba na pohlaví, kdy ženy bývají častěji zástupkyněmi ranního chronotypu (Adan and Natale, 2002; Roenneberg et al., 2004).

Metody pro určení chronotypu existují jak objektivní, například aktigrafie, analýza rytmické exprese hodinových genů ve vzorcích tkáně, stanovení křivky melatoninu ze slin nebo krve či monitorování teploty, tak subjektivní. K nejčastěji využívaným subjektivním metodám patří dotazníky.

Jedním z nich je dotazník publikovaný Olovem Östbergem a Jamesem A. Hornem v roce 1976, nazývaný *Morningness/Eveningness Questionnaire*, zkráceně MEQ, který na základě 19 otázek určí subjektivní preferenci chronotypu a klasifikuje jej na chronotyp výrazně ranní, spíše ranní, nevyhraněný, spíše večerní a výrazně večerní (Horne and Ostberg, 1976).

Dalším hojně užívaným dotazníkem pro určení chronotypu je dotazník Tilla Roenneberga a jeho týmu, *Munich Chronotype Questionnaire* (MCTQ), který vyhodnocuje chronotyp na základě údajů o tom, jak se člověk chová během volných a pracovních dní a poskytuje tak odlišný přístup pro hodnocení a chápání chronotypu (Roenneberg et al., 2003).

Náhledů na chápání chronotypu, jakožto cirkadiánní preference, je tedy více. Výše je zmíněno, že se chronotyp v průběhu života mění s tím, že ve stáří se chronotyp zpravidla posouvá k ranním typům. Nicméně nejen chronotyp, ale i celý cirkadiánní systém podléhají během života mnoha změnám, které pak bývají patrné a dobře měřitelné ve stáří.

1.7. Změny cirkadiánního rytmu spojené se stárnutím

Se změnami ve fungování cirkadiánního rytmu během stárnutí je spojováno celkové snížení amplitudy cirkadiánního rytmu, dezorganizace cirkadiánního systému či zkrácení endogenní periody (Zhou et al., 2003; Harper et al., 2005).

Vliv na oslabení cirkadiánního systému mohou mít mnohé faktory spojené se stárnutím. S přibývajícím věkem dochází např. ke změnám ve světločivném aparátu oka. V důsledku přirozeně se rozvíjejícímu zažloutnutí čočky (Kessel et al., 2011), zmenšení průsvitu zornice (Winn et al., 1994), redukci počtu světločivných buněk sítnice (La Morgia et al., 2010) nebo šedému zákalu a dalším onemocněním oka, je výrazně omezena kapacita a schopnost oka vnímat světelné podmínky (Yan a Wang 2016) a přenášet signál do SCN. Tím je oslaben vliv světla jako významného synchronizátoru cirkadiánního rytmu a jeho úloha v regulaci produkce melatoninu. Další příčiny mohou spočívat ve strukturálních změnách v SCN. Byl pozorován například úbytek neuronů produkujících AVP, s tím

spojený celkový úbytek neuropřenašečů v SCN a následné snížení dráždivosti neuronů SCN a oslabení cirkadiálního rytmu (Roozendaal et al. 1987; Hofman a Swaab 1994).

Vedle přirozených patofyziologických procesů spojených se stárnutím je nutné přihlížet též k životnímu stylu starších osob. Zejména ti, kteří žijí v sociálních zařízeních, totiž často tráví velkou část dne pod umělým osvětlením, jehož intenzita ani zdaleka nedosahuje synchronizačního potenciálu (Mishima et al., 2001; Sinoo et al., 2011). Dalším problémem je noční osvětlení, kvůli kterému nevzniká příliš výrazný rozdíl mezi dnem a nocí, jenž je pro správné nastavení vnitřních hodin velmi důležitý. Toto, ve spojení se snížením funkce oka, komplikuje kvalitní světelnou synchronizaci cirkadiálního pacemakeru v SCN a v důsledku i celého organismu.

1.7.1. Melatonin a stáří

V důsledku nedostatečné synchronizace centrálních hodin dochází také ke změnám v rytmu produkce melatoninu. V první řadě dochází ke zkrácování endogenní periody a tím k předbíhání fáze cirkadiálního rytmu, díky čemuž je možné pozorovat časnější nástup večerní produkce melatoninu (Zhou et al., 2003), který však dosahuje maxima až později v noci (Duffy et al., 2002). To má za následek celkovou desynchronizaci produkce melatoninu se spánkovým režimem. Mění se tedy načasování produkce melatoninu a zároveň, ačkoliv je množství melatoninu u různých jedinců velice variabilní a individuální, je pozorován značný pokles noční hladiny melatoninu (Zhao et al., 2002), který může být zesílen také vysokou hladinou nočního světla např. v domovech seniorů. Do kontrastu s tím se ovšem dostává zvýšená denní hladina melatoninu (Zhou et al., 2003), která může vyplývat také z nedostatečného denního osvětlení. Z toho důvodu mohou trpět starší lidé únavou během dne, sníženým kognitivním výkonem a horší pozorností, protože se budí v čase, kdy ještě nedošlo ke snížení hladiny melatoninu v organismu a nejsou tak fyziologicky připravení k výkonu.

Pokles produkce melatoninu může mít i přímé patofyziologické příčiny. Během stárnutí totiž dochází ke kalcifikaci mnoha orgánů, včetně epifýzy. Vědci se tedy domnívají, že kalcifikace epifýzy významně ovlivňuje její funkčnost a podílí se tak také na poklesu melatoninu (Kunz et al., 1999).

Stárnutí má tedy značný vliv na cirkadiální systém. Dochází k přirozeným změnám, které ovlivňují vnitřní hodiny a jejich synchronizaci, velký podíl má ovšem i kvalita

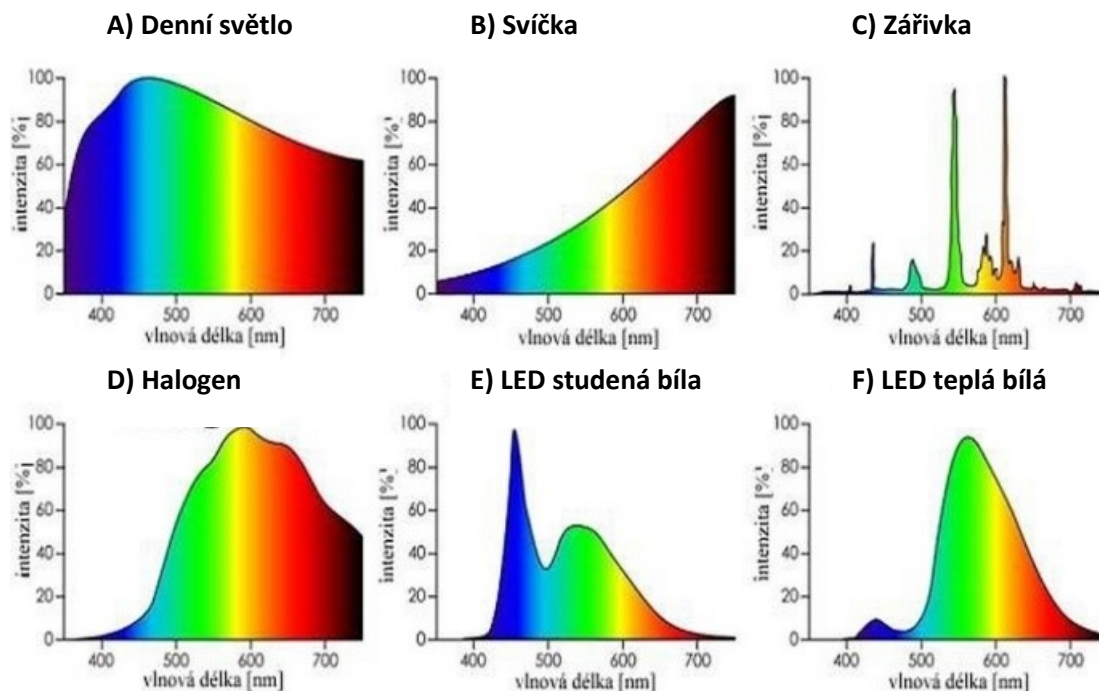
osvětlení, kterému jsou starší osoby vystavovány. Díky kvalitnímu osvětlení během dne je totiž možné potlačit důsledky nedostatku přirozeného světla a může tak dojít ke zlepšení celkového stavu a funkčnosti cirkadiánního systému.

1.8. Biodynamické osvětlení

Přirozené světelné podmínky jsou během dne proměnlivé. Ráno má světlo jinou intenzitu než večer, mění se též jeho spektrální složení. Přirozené denní světlo má rovnoměrně zastoupené všechny části světelného spektra, s mírným zvýšením v modré oblasti (obrázek č. 4A). Právě modrá část spektra je důležitá pro udržení bdělosti a dobrou synchronizaci cirkadiánního systému, neboť na ni SCN reaguje nejcitlivěji. Modrá část spektra také efektivněji potlačuje produkci melatoninu během dne. Oproti tomu přirozené osvětlení užívané v noci, kterým byl dlouhou dobu v evoluci člověka oheň, neobsahuje modrou část spektra vůbec, naopak je významně zastoupeno dlouhovlnné červené záření (obrázek č. 4B). Díky tomu je v přirozených podmínkách zajištěn výrazný kontrast mezi dnem a nocí. Modrá složka světla přítomná v denním světle vybuzuje organismus potlačením produkce melatoninu, naopak v noci je díky nepřítomnosti modrého světla produkce melatoninu podporována a udržena. A právě tento kontrast v obsahu modrého světla mezi dnem a nocí spolu se změnami v intenzitě světla udržuje správné fungování cirkadiánního systému.

V dnešní době však většinu dne trávíme ve vnitřních prostorech izolováni od dostatečného denního světla a také v noci se vystavujeme umělému osvětlení, které má v mnohých případech nevhodné spektrální složení. Běžně dostupné světelné zdroje, jak je patrné z obrázku č. 4, nespĺňují parametry osvětlení vhodného pro správnou synchronizaci centrálních hodin. Pro osvětlení velkých veřejných prostor, jako jsou kancelářské prostory, nemocnice, sociální zařízení nebo školy, bývají instalovány zářivky (obrázek č. 4C). Jejich intenzita je v porovnání s denním světlem celkově nižší a světelné spektrum je poměrně chudé. Nejhojněji je zastoupena zelená a žlutá část spektra, naopak v červené a modré části jsou hodnoty minimální. Halogenových zdrojů je celá řada, na obrázku č. 4D je zobrazeno spektrální složení jednoho typu halogenových žárovek, které má velmi nízký obsah modré složky. Tyto zdroje jsou však poměrně neekonomické, a jsou vytlačovány dalším typem osvětlení, které bývá hojně využíváno v domácnostech, a to LED osvětlením. Okem rozeznatelný je rozdíl mezi teplou a studenou bílou LED žárovkou (obrázek č. 4E, 4F). Studená LED žárovka emituje velmi ostré studené bílé světlo, teplá bílá LED žárovka světlo teplejší a jemnější. Nicméně ani jedna z variant nemůže nahradit, jak je patrné

z obrázku, přirozené denní světlo. Studené bílé světlo má velmi vysoký vrchol v modré části spektra a téměř postrádá složky světla s delšími vlnovými délkami (z červené části spektra). U teplého bílého LED osvětlení je modrá složka potlačená, výrazně je zastoupená zelená a žlutá část spektra.

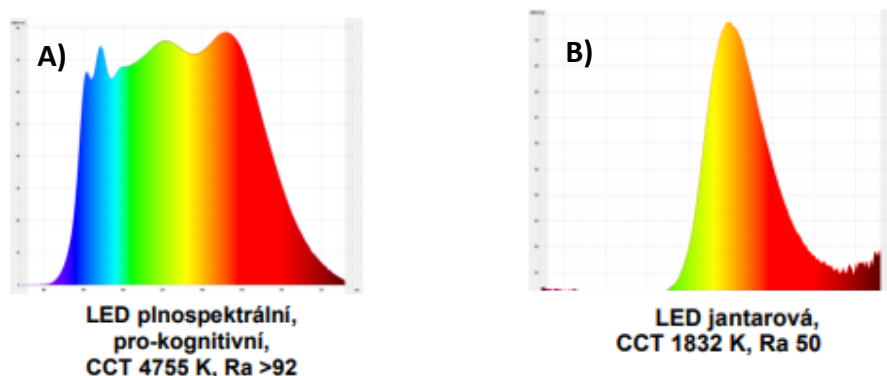


Obrázek č. 4: Světelné spektrum přirozených i běžných umělých zdrojů světla – Světelné spektrum běžně dostupných umělých typů osvětlení má v porovnání s denním spektrem velmi neúplné a nespojité spektrum. **A)** Denní světlo: Spektrum je spojité, a zejména v modré oblasti světelného spektra je poměrně intenzivní, zároveň je zde ale hojně zastoupeno celé viditelné světelné spektrum. **B)** Svíčka: Svíčka (oheň), jakožto příklad typického přirozeného nočního osvětlení, má modrou složku velmi chudě zastoupenou, díky tomu oheň jen velmi málo ovlivňuje produkci melatoninu během noci, světlo červené dlouhovlnné je zastoupeno velmi hojně. **C)** Zářivka: Spektrum tohoto umělého zdroje světla je nespojité, s výraznými vrcholy v zelené a žluté části světelného spektra. Zejména absence krátkovlnného světla jej činí nevhodným typem osvětlení pro denní použití. **D)** Halogen: Světelné spektrum halogenových typů osvětlení má velmi chudou zejména krátkovlnnou část spektra, stejně jako zářivka tak není vhodným denním osvětlením. Nízký obsah modré složky je kompenzován, v porovnání se svíčkou, pro noční použití velkou intenzitou a negativně tak ovlivňuje produkci melatoninu. **E)** LED studená bílá: Světelné spektrum není spojité, zejména v jeho krajních oblastech, výrazný vrchol v modré oblasti negativně ovlivňuje, hlavně ve večerních hodinách, produkci melatoninu. **F)** LED teplá bílá: Na pohled bývá tento typ osvětlení vcelku příjemný, nicméně ani spektrum tohoto světelného zdroje není pro použití příliš vhodný. Spektrum je nespojité, nejhodnější je zastoupena zelená složka, dlouhovlnná i krátkovlnná oblast spektra je opět chudá (převzato z časopis Světlo, dostupné z <http://www.odbornecasopisy.cz/svetlo/clanek/dopad-led-osvetleni-na-lidsky-organismus--2660/>, autor: Kristýna Sousedíková [cit.22.6.2021]).

Umělé osvětlení, pod kterým trávíme většinu dne, je tedy z biologického hlediska nevhodné. Jak bylo již řečeno výše, pro správnou synchronizaci biologických hodin je klíčovým aspektem jak intenzita a spektrální složení světla, tak i kontrast mezi dnem a nocí.

A právě u seniorů žijících v sociálních zařízeních bývá toto velkým problémem (Sinoo et al., 2011), navíc v kombinaci s horší synchronizací a funkčností cirkadiálního systému.

V posledních letech se stále častěji hovoří o novém typu umělého osvětlení, tzv. biodynamickém osvětlení. Toto osvětlení je speciálně upraveno tak, aby co nejlépe imitovalo přirozené proměnlivé světelné podmínky v průběhu dne. V této studii bylo využito biodynamické osvětlení vyráběné firmou Spectrasol (obrázek č. 5), které bylo instalováno v Domově seniorů TGM v Berouně, u vybraných klientů Domova a v některých společných prostorách budovy.



Obrázek č. 5: Světelné spektrum biodynamického osvětlení firmy Spectrasol – **A)** LED plnospektrální pro-kognitivní osvětlení využívané pro denní svícení. Spektrum je spojité, s důrazem na modrou a zelenou oblast světelného spektra, podobnost s denním světlem je více než 91 %. **B)** LED jantarové osvětlení zajišťuje noční orientační osvětlení. Díky jeho spektrálnímu složení, kde je potlačena modrá složka světelného spektra, nemá negativní vliv na noční produkci melatoninu (zdroj: firma Spectrasol s.r.o, nepublikované obrázky).

Instalované osvětlení pro denní svícení, nazývané „Pro-kognitivní“, celkem věrně kopíruje přirozené sluneční spektrum (obrázek č. 5A, 4A). Ačkoliv se jedná o typ LED osvětlení, jeho teplota chromatičnosti se pohybuje kolem 4700 K, což odpovídá doporučené teplotě chromatičnosti denního interiérového osvětlení, které se pohybuje v rozmezí 4500–5000 K (to je odvozeno z hodnot teploty chromatičnosti denního světla (6500–5000 K), redukováném podle principu Krujthofova diagramu, tzn. upraveného pro nižší interiérovou osvětlenost). Díky rovnoměrnému zastoupení světla vlnových délek ve střední oblasti spektra je jeho index podání barev více než 91, to znamená více než 91% podobnost vidění barevného obrazu s přirozeným denním světlem. Jak je vidět na obrázku č. 5A, velký důraz je kladem na jeho modrou složku, aby si světlo zachovalo přirozený

silný synchronizační potenciál. Díky tomu by mělo osvětlení během dne podporovat bdělost, pozornost a kognitivní výkon.

Pro osvětlení večer a v noci bylo využito speciální LED osvětlení jantarové barvy, které má zcela potlačenou modrou světelnou složku. Jeho spektrum je tak velmi podobné spektru ohně (obrázek č. 5B, 4B). Díky svému spektrálnímu složení může ve večerních hodinách podporovat přípravu organismu ke spánku a podpořit produkci melatoninu, a to při zachování světelných podmínek dostatečných pro bezpečnou orientaci v prostoru.

Osvětlení v této studii bylo designováno tak, aby se dokázalo automaticky přizpůsobit části dne, tedy aby přes den bylo využito „Pro-kognitivní“ světlo, s večerem začala být postupně tlumena modrá složka světla a večer a v noci bylo využito zmíněné LED osvětlení jantarové barvy. Tak mohou být simulovány přirozené světelné podmínky a vytvořen potřebný kontrast mezi dnem a nocí, který je klíčový pro správnou synchronizaci a fungování cirkadiálního systému.

2. Cíle diplomové práce

Cílem studie bylo zhodnocení biologické účinnosti pilotní instalace biodynamického osvětlení v Domově seniorů TGM v Berouně. V rámci pilotní instalace bylo firmou Spectrasol s.r.o. vyměněno osvětlení v 6 pokojích včetně předsíní a koupelen, v hlavní jídelně/společenské místnosti, ve dvou sesternách, v dílně a na jedné chodbě. Cílem této práce bylo porovnat markery funkce cirkadiánního systému (aktigrafie a rytmus melatoninu) a psychického a kognitivního výkonu klientů Domova Seniorů před a po výměně osvětlení.

3. Materiál a metody

3.1. Základní informace

Studie se účastnilo 19 subjektů (11 žen, 8 mužů) ve věku 76–98 let, z nichž 11 patřilo do experimentální a 8 do kontrolní skupiny. Experiment proběhl celkem ve třech fázích a každá proběhla podle obdobného schématu, detailně popsaného níže – tedy odběr vzorku slin pro stanovení křivky melatoninu, aktigrafické měření po dobu cca jednoho měsíce a v poslední řadě série dotazníků, šetřících kvalitu spánku, spánkové návyky, chronotyp, kognitivní výkon, samostatnost nebo náladu. První fáze proběhla v listopadu 2019, tedy před instalací nového osvětlení, začátkem prosince 2019 došlo k výměně osvětlení u experimentální skupiny. Druhá fáze proběhla v únoru 2020 a třetí fáze v listopadu 2020. V průběhu studie nedodržovali účastníci žádný speciální režim.

3.2. Dotazníková šetření

V každé ze tří fází dostali všichni účastníci k vyplnění sérii dotazníků, zaměřujících se na chronotyp, kvalitu spánku, kognitivní funkce a náladu. Dotazníky vyplňovali účastníci většinou pod vedením administrátora z řad výzkumného týmu.

3.2.1. MEQ

Dotazník ranních a večerních typů (MEQ, *Morningness/Eveningness Questionnaire*) bývá využíván pro určení chronotypu na základě subjektivní preference načasování různých aktivit v průběhu dne. Skládá se z 19 otázek a odpověď na každou z nich je volena ze 4 možností, které jsou různě bodově hodnoceny. Podle celkového bodového skóre je pak určen chronotyp jako výrazně ranní (70–86 bodů), spíše ranní (59–69 bodů), nevyhraněný (42–58 bodů), spíše večerní (31–41 bodů), nebo výrazně večerní (16–30).

3.2.2. PSQI

Dotazník Pittsburské univerzity o kvalitě spánku (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*) slouží k vyhodnocení kvality spánku a spánkových návyků pacienta na základě jeho subjektivního hodnocení. Sestává se z otázek, týkajících se času usínání a probouzení, doby spánku, problémů s usínáním a nočním probouzením, ale také subjektivního hodnocení kvality spánku a míry odpočinku. Každá odpověď je bodově (0–3 body) ohodnocena

(většinou podle četnosti, s jakou se daný jev u pacienta objevuje) a podle skórovacího klíče je vypočteno celkové skóre. Nižší skóre odpovídá subjektivně lepší kvalitě spánku.

3.2.3. ACE-R

Addenbrookský kognitivní test (ACE-R, *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised*) se řadí mezi neuropsychologické testy a v klinické praxi se využívá například k vyšetření kognitivních poruch u pacientů trpících demencí. Sestává se z 18 otázek a úkolů, uspořádaných do pěti tematických celků, testujících pozornost a orientaci, paměť, slovní produkci, jazyk a zrakově-prostorové schopnosti. Každá otázka bývá podle kvality provedení bodově ohodnocena a součtem všech bodů lze získat ACE-R skóre s maximem dosažitelných bodů 100.

Zkrácená verze testu ACE-R, tvořená pouze vybranými otázkami, se využívá pro výpočet skóre MMSE (*Mini Mental State Exam*), které slouží, stejně jako ACE-R, ke zjištění kognitivních funkcí a orientačnímu určení stupně demence. Otázky pro výpočet skóre MMSE jsou v testu ACE-R označeny, maximální skóre v MMSE je 30.

3.2.4. DAD-CZ

Dotazník soběstačnosti se využívá k hodnocení vykonávání běžných denních aktivit u pacientů s Alzheimerovou nemocí. Na rozdíl od ostatních zmíněných dotazníků, tento dotazník nevyplňuje pacient, ale osoba, která pacienta dobře zná a dokáže posoudit, jak daný člověk funguje v běžném životě. Nejčastěji to tedy bývá ošetřovatel nebo pečovatel, v našem případě se jednalo o pečovatelky Domova seniorů TGM v Berouně.

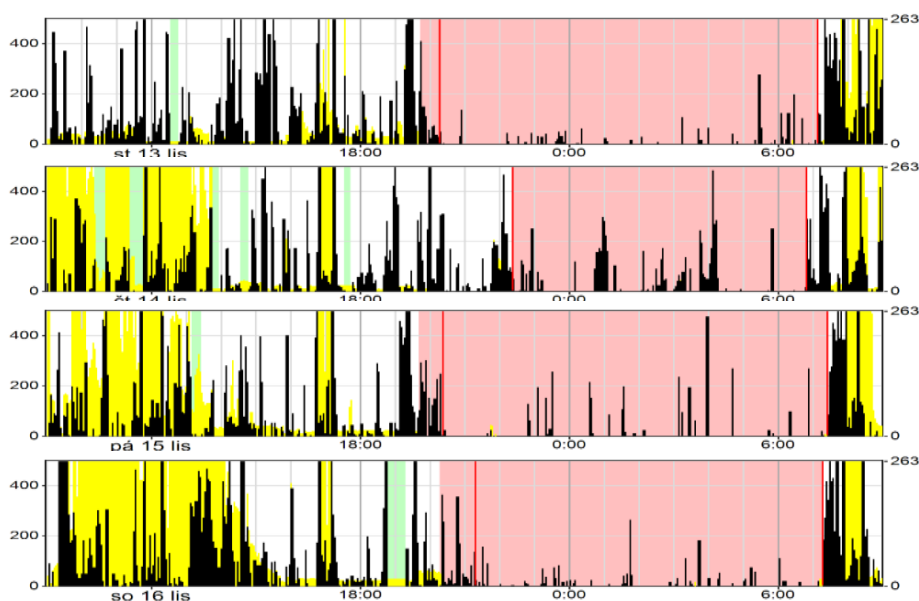
Dotazník je tvořen 40 otázkami, které zjišťují, které běžné aktivity je pacient schopen vykonávat (hygiena, oblékání, kontinence, příprava jídla a jedení, užívání léků, orientace v prostředí, trávení volného času a péče o finance a domácnost). Osoba, která dotazník vyplňuje, hodnotí, zda byl pacient v posledních dvou týdnech danou aktivitu schopen vykonat, a vybírá vždy ze tří odpovědí – ANO (pokud pacient aktivitu vykonal bez pomoci a bez připomenutí), NE (pacient aktivitu sám od sebe nevykonal vůbec nebo ji vykonal s připomenutím nebo s pomocí) a NELZE URČIT. Za každou kladnou odpověď je započítán bod a výsledné skóre je určeno v procentech, jako podíl kladných odpovědí z odpovědí, kde byla jednoznačná odpověď (tedy ANO nebo NE), maximum je tedy 100 %.

3.2.5. GDS

Geriatrická škála deprese (GDS, *Geriatric Depression Scale*) se používá ke zjišťování deprese u seniorů. Plná verze dotazníku, kterou jsme použili v našem výzkumu (verze GDS-15), sestává z 15 otázek, které zjišťují, jak se vyšetřovaná osoba cítila v posledním týdnu. Každá otázka má dvě možné odpovědi ANO/NE. Pro každou otázku je zvýrazněná odpověď, která může reflektovat, že daná osoba trpí depresí. V případě, že pacient zvolí tuto odpověď, je do celkového skóre započítán jeden bod. Celkový počet bodů tedy odpovídá hodnotící škále deprese s tím, že s rostoucím počtem bodů (více než šest bodů) je podezření na depresi větší.

3.3. Aktigrafie

Aktigrafie patří mezi hojně užívané metody, sloužící k objektivnímu sledování cirkadiánního rytmu ve spánku a bdění a míry aktivity subjektu. Na rozdíl od biochemických metod se jedná o poměrně levnou a nenáročnou objektivní metodu, vhodnou pro použití v dlouhodobých studiích. Měření je zajištěno malým zařízením – aktigrafem, který je umístěn na zápěstí nedominantní ruky subjektu. Díky akcelerometru dokáže aktigraf snímat pohybovou aktivitu subjektu a pomocí speciálního softwaru, fungujícího na základě matematických modelů, je možné monitorovat, zda měřená osoba spala nebo byla v bdělém stavu, ale i vyhodnocovat některé cirkadiánní parametry nebo spánkové návyky dané osoby. Aktigrafy mohou být také vybaveny světelným senzorem, díky němuž je možné získat přesnější informaci o režimu subjektu. Grafickým výstupem aktigrafického měření je aktogram (obrázek č. 6).



Obrázek č. 6: Reprezentativní aktogram – Aktogram je grafickým výstupem aktigrafického měření, tedy monitorování aktivity. Na obrázku představuje každý ze čtyř řádků jeden den. Černé čáry zobrazují intenzitu fyzické aktivity a pohyb měřeného subjektu, zeleně jsou vyznačeny tzv. napy (denní spánek). Žlutá barva v aktogramu znázorňuje světlo, jež bylo zaznamenáno světelným senzorem umístěným přímo v aktigrafu, světle červeně je vyznačena spánková perioda s tím, že červené čáry byly do obrázku přidány automaticky vyhodnocovacím softwarem MotionWare (CamNtech) a označují čas usnutí a probuzení monitorovaného subjektu.

V naší studii jsme pro měření použili aktigrafy typu MotionWatch 8 (CamNtech Ltd.) s přednastaveným vzorkováním 30s epochy s využitím detektoru intenzity světla. Účastníci experimentu nosili aktigraf v každé fázi vždy přibližně 30 dní. Získaná data jsme analyzovali pomocí softwaru MotionWare (CamNtech). Z aktogramu jsme odstranili úseky, kdy je zřejmé, že účastník aktigraf nenosil, dále jsme označili úseky, kdy účastník spal a vybrali jsme úseky v průběhu dne, kdy byl subjekt neaktivní nebo spal (označeno jako denní spánek). Program díky této hrubé analýze dokázal vyhodnotit, jak pravidelný rytmus spánku a bdění subjekt má, jak dlouho trvá, než večer usne, kolik a jak dlouhá denní zdřímnutí během dne má, relativní amplitudu rytmu a pravidelnost v porovnání mezi ostatními dny a řadu dalších. Pro další analýzu jsme si vybrali níže popsané parametry, neboť je považujeme za klíčové pro sledování změny ve fungování cirkadiánního rytmu vlivem změny osvětlení.

3.3.1. Denní spánek

Denní spánek či denní zdřímnutí označují periody během dne, kdy zkoumaná osoba podle aktigrafického záznamu nevykazovala žádnou nebo pouze velmi mírnou fyzickou aktivitu. Vyhodnocení denního spánku je prováděno pomocí softwaru subjektivně, podle uvážení hodnotící osoby a v kontextu celkové denní aktivity subjektu. V tomto výzkumu byl kritériem pro denní spánek časový úsek s žádnou nebo velmi nízkou aktivitou delší než 5 minut.

3.3.2. Relativní amplituda (RA)

RA odráží rozdíl v maximální a minimální aktivitě, zaznamenané aktigrafem. Reflektuje tedy rytmus aktivity v průběhu dne. Tato hodnota byla stanovena automaticky softwarem MotionWare a nabývá hodnot 0 až 1 s tím, že maximum nabývá hodnotu 1 a značí velkou RA.

3.3.3. Mezigenní stabilita (IS)

Parametr IS (z angl. Interdaily Stability) byl automaticky stanoven použitým softwarem MotionWare a ukazuje, jak velké jsou rozdíly v intenzitě a načasování aktivity a spánku v porovnání s ostatními monitorovanými dny. Díky tomu je možné porovnávat denní rytmus, podle něhož měřený subjekt funguje, a sledovat tak, jak moc je tento rytmus pravidelný. IS je hodnocena na škále 0 až 1, kdy hodnota 1 znamená identický rytmus v rámci měřené časové periody.

3.3.4. Efektivita spánku

Poslední parametr, který jsme použili pro hodnocení aktigrafických dat, je efektivita spánku. Udává, kolik z času, označeného jako spánková perioda, subjekt skutečně spal a nebyl vzhůru. Tento parametr byl opět vypočítán softwarem MotionWare a je udáván v procentech.

3.4. Melatoninový profil

Rytmus melatoninu v našem experimentu sloužil zejména jako cirkadiánní marker. Monitorováním jeho hladiny v průběhu dne je možné získat vcelku přesnou informaci o nastavení a o fungování cirkadiánního systému subjektu. Hladina melatoninu během dne kolísá. Je řízena z SCN, jehož fáze je řízena světelnými podmínkami, a také je přímo ovlivněna světlem, efektivněji světlem bohatým na modrou složku. V ideálním případě jsou během dne hladiny melatoninu velmi nízké, s nástupem večera jeho hladina roste a v noci je jeho hladina nejvyšší. Hladinu melatoninu je možné měřit jak v krvi, tak ze slin, v naší studii jsme měřili hladinu melatoninu ve slinách.

3.4.1. Odběr vzorků slin pro stanovení melatoninového profilu

Vzorky slin pro stanovení hladiny melatoninu byly odebírány v průběhu 24 hodin vždy ve tříhodinových intervalech (tabulka č. 1). Od každého subjektu jsme tedy získali v každé fázi 9 bodů, ze kterých byl následně stanoven melatoninový profil.

	Čas odběru								
skupina 1	12:00	15:00	18:00	21:00	00:00	03:00	06:00	09:00	12:00
skupina 2	12:30	15:30	18:30	21:30	00:30	03:30	06:30	09:30	12:30
skupina 3	13:00	16:00	19:00	22:00	01:00	04:00	07:00	10:00	13:00

Tabulka č. 1: Časové schéma pro odběry vzorků – Jednotliví účastníci studie byli rozděleni do 3 skupin na základě toho, v jakých pokojích bydleli. V tabulce jsou uvedeny časové body, kdy jednotlivé odběry vzorků slin probíhaly. Rozdělení do skupin, a tudíž i čas odběru vzorku v každém časovém bodě, byly zachovány ve všech 3 fázích experimentu tak, aby byly zachovány co nejpodobnější podmínky. V souhrmných grafech jsou však časy odběrů vztaheny k času odběru u první skupiny.

V průběhu odběrového dne dodržovali všichni účastníci již od rána dietní omezení, tzn. nekonzumovali banány, rajčata, nepili kávu, černý čaj a alkoholické nápoje, nežvýkali žvýkačku a nepoužívali zubní pastu. Dále půl hodiny před každým odběrem nejedli ani nepili.

Noční odběry probíhaly ve tmě, aby nedošlo k ovlivnění hladiny melatoninu. V každém časovém bodě byly vzorky slin (cca 2 ml) odebrány do plastových zkumavek a ihned po odběru zmrazeny a zabaleny do hliníkové fólie až do chvíle stanovení koncentrace melatoninu, aby nedošlo ke světelné degradaci obsaženého melatoninu.

Vzorky byly poté analyzovány pomocí radioimunologické eseje (RIA) a byl stanoven melatoninový profil.

3.4.2. Radioimunologická esej

Radioimunologická esej (RIA) je metoda, která se používá pro kvantitativní stanovení koncentrace určitého antigenu, velmi často hormonů, ve sledovaném vzorku, v našem případě hormonu melatoninu. Princip spočívá v kompetici antigenu o imunochemickou vazbu na protilátku.

V analyzovaném vzorku se nachází neznámé množství antigenu (Ag, sledovaná koncentrace melatoninu). Po přidání specifické protilátky (Ab) a radioaktivně značeného antigenu (Ag*) dochází ke kompetici Ag* a Ag o vazbu na protilátku s tím, že s rostoucí koncentrací sledovaného antigenu ve vzorku klesá množství vytvořených komplexů Ag*-Ab. Množství komplexů je poté proměřeno na scintilačním spektrometru. Pro výpočet koncentrace antigenu ve vzorku je využita kalibrační křivka, tvořená roztoky o známé koncentraci antigenu.

Postup:

Pro stanovení hladiny melatoninu ze vzorků slin výše popsanou metodou RIA jsme použili kit Melatonin direct Serum/Plasma/Saliva RIA vyráběný firmou IBL International GmbH (RE29301).

Kit obsahoval následující chemikálie:

Melatonin ¹²⁵I-Tracer (lyofilizovaný tracer, melatonin značený nuklidem ¹²⁵I)

Melatonin Antiserum (lyofilizovaná specifická protilátka)

Precipitating Antiserum (precipitační roztok)

Standard A (roztok o známé koncentraci pro sestavení kalibrační křivky, tabulka č. 2)

Standard B–G (roztoky o známé koncentraci pro sestavení kalibrační křivky, tabulka č. 2)

Control 1+2 (kontrolní roztoky)

Assay Buffer (pufr)

Standard	Koncentrace melatoninu [pg/ml]
A	0
B	2,5
C	7,5
D	25
E	75
F	250
G	750

Tabulka č. 2: *Koncentrace melatoninu ve standardech* – Tabulka uvádí koncentraci melatoninu v jednotlivých roztocích standardů, označených písmeny A–G v pg/ml. Dané hodnoty byly uvedeny výrobcem IBL International GmbH.

Vzorky odebraných slin i standardní roztoky byly stanovovány ve dvou paralelních měřeních (tzv. v doubletech).

Vzorky slin jsme nechali při pokojové teplotě rozmrazit. Připravené prázdné zkumavky jsme řádně označili – dvě zkumavky jsme označili písmenem T (total, označení zkumavek pro celkovou radioaktivitu, tedy radioaktivitu čistého značeného melatoninu), dvě zkumavky jsme označili NSB (nespecifická vazba), jednu zkumavku jsme nadepsali B₀. Další zkumavky jsme označili písmeny pro příslušné standardy (B–G). Dále jsme nadepsali

zkumavky pro kontroly (Ctr 1 a Ctr 2) a také zkumavky pro vzorky odebraných slin (podle počtu vzorků 1 až příslušné číslo).

Napipetovali jsme po 20 μl Standardu A do zkumavek označených B₀, NSB a do zkumavek pro vzorky odebraných slin. Postupně jsme napipetovali 20 μl Standardů B–G do příslušných zkumavek a do zkumavek pro kontroly jsme napipetovali po 20 μl kontrolních roztoků vždy do příslušné zkumavky.

Dále jsme do zkumavek B₀, NSB a do zkumavek se standardy napipetovali 500 μl deionizované vody (dH₂O). Odebrané vzorky slin jsme zcentrifugovali (2500 x g na 10 minut) a napipetovali z každého vzorku 500 μl do zkumavek s čísly.

Do všech zkumavek kromě zkumavek T (total) jsme napipetovali 50 μl pufru a zvortexovali.

Z důvodu manipulace s radioaktivním materiálem jsme se pro následující kroky přesunuli do digestoře. Připravili jsme si roztok traceru přidáním 5,5 ml dH₂O k prášku traceru, jemně promíchali a nechali 15 minut stát. Po 15 minutách jsme do všech popsaných zkumavek, včetně T, napipetovali 50 μl traceru a promíchali na vortexu.

Následně jsme připravili roztok protilátky přidáním 6 ml dH₂O k prášku protilátky, opět nechali 15 minut stát. Nakonec jsme přidali 50 μl roztoku rozpuštěné protilátky do všech zkumavek kromě NSB a T a opět promíchali na vortexu.

Všechny zkumavky jsme zcentrifugovali (500 x g na 1 minutu), zakryli hliníkovou fólií a nechali v digestoři při pokojové teplotě (18–25 °C) inkubovat po dobu 16–24 hodin. Během inkubace docházelo ke kompetici značeného melatoninu a melatoninu ve vzorcích o vazbu na protilátku a tím k tvorbě komplexů.

Po inkubaci jsme do všech zkumavek kromě T napipetovali 500 μl precipitačního roztoku, promíchali na vortexu a nechali 15 minut inkubovat při pokojové teplotě (mezi 18–25 °C).

Po 15 minutách jsme postupně všechny zkumavky zcentrifugovali (3000 x g na 15 minut, teplota nesměla přesáhnout 25 °C) a opatrně z nich do nádoby s radioaktivním odpadem slili supernatant tak, aby na dně zkumavky zůstala pouze vytvořená sraženina (komplexy protilátky s navázaným značeným melatoninem). Opatrně jsme zkumavky vysušili vatovými tampónky a nechali cca 10 minut proschnout v digestoři.

Do všech zkumavek jsme napipetovali 150 μ l 0,85% roztoku NaOH, abychom rozpustili sraženinu. Nadepsali jsem si scintilační lahvičky stejně, jako jsme měli nadepsané zkumavky, a obsah zkumavek jsme přenesli do příslušně nadepsaných scintilačních lahviček. Do všech scintilačních lahviček jsme přidali 6 ml scintilačního roztoku. Lahvičky jsme nechali proměřit v gama scintilačním spektrometru, abychom získali hodnoty radioaktivního záření v jednotlivých lahvičkách.

Měřením v gama scintilačním spektrometru jsme tedy získali míru radioaktivního záření v jednotlivých vzorcích v jednotkách cpm (counts per minute). Tyto hodnoty byly srovnány se standardy a podle kalibrační křivky byly vypočteny koncentrace melatoninu v jednotlivých vzorcích.

4. Statistické zpracování dat

Získaná data dotazníkového šetření byla zanesena do tabulky v programu MS Excel, a poté statisticky a graficky zpracována v programu GraphPad Prism 8.

Rozdíly v každé fázi experimentu mezi skupinou kontrolní a experimentální byly hodnoceny pomocí nepárového t-testu, rozdíl byl považován jako signifikantní, pokud $p \leq 0,05$.

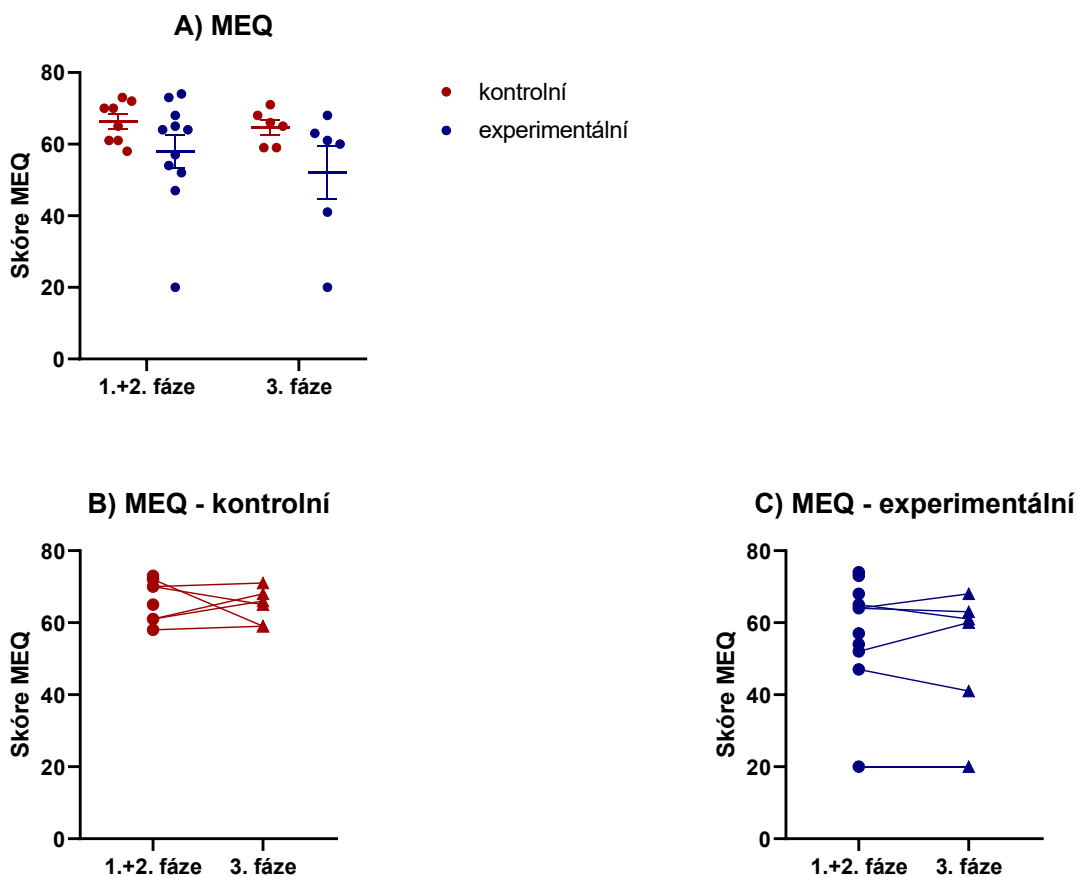
Rozdíly u každého jednotlivého participanta mezi jednotlivými fázemi studie v rámci skupiny byly hodnoceny párovým t-testem, jako statisticky významné byly považovány, pokud $p \leq 0,05$.

5. Výsledky

5.1. Dotazníková šetření

5.1.1. MEQ

Ačkoliv určení chronotypu účastníků studií se obvykle provádí pouze jednou, v naší studii jsme chronotyp určovali dvakrát. Jednou v průběhu první a druhé fáze, podruhé s ročním zpožděním při provádění fáze třetí. Protože třetí fáze se účastnilo pouze 12 (6 kontrolních a 6 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Obrázek č. 7A ukazuje rozložení chronotypu v populaci našich účastníků v první a druhé a třetí etapě. Obrázky č. 7B, 7C potom srovnávají výsledky MEQ účastníků v průběhu tří etap. Výsledky ukazují, že většina účastníků spadala v první a druhé fázi do kategorie ranních chronotypů (skóre MEQ 59–86), 5 účastníků (4 testovaní a 1 kontrolní) spadalo do kategorie nevyhraněného chronotypu (skóre MEQ 42–58) a pouze u 1 účastníka (testovaný) byl chronotyp podle skóre MEQ klasifikován jako večerní (31–16 bodů). Ve třetí fázi spadala většina účastníků opět do kategorie ranních chronotypů, pouze u 2 účastníků (testovaní) byl chronotyp klasifikován jako večerní. Párový t-test neprokázal významnou změnu chronotypu u jednotlivých osob mezi jednotlivými měřeními, ke změně chronotypu tedy v rámci experimentu u jednotlivých subjektů nedošlo.



Obrázek č. 7: Výsledky určování chronotypu účastníků studie pomocí dotazníku MEQ

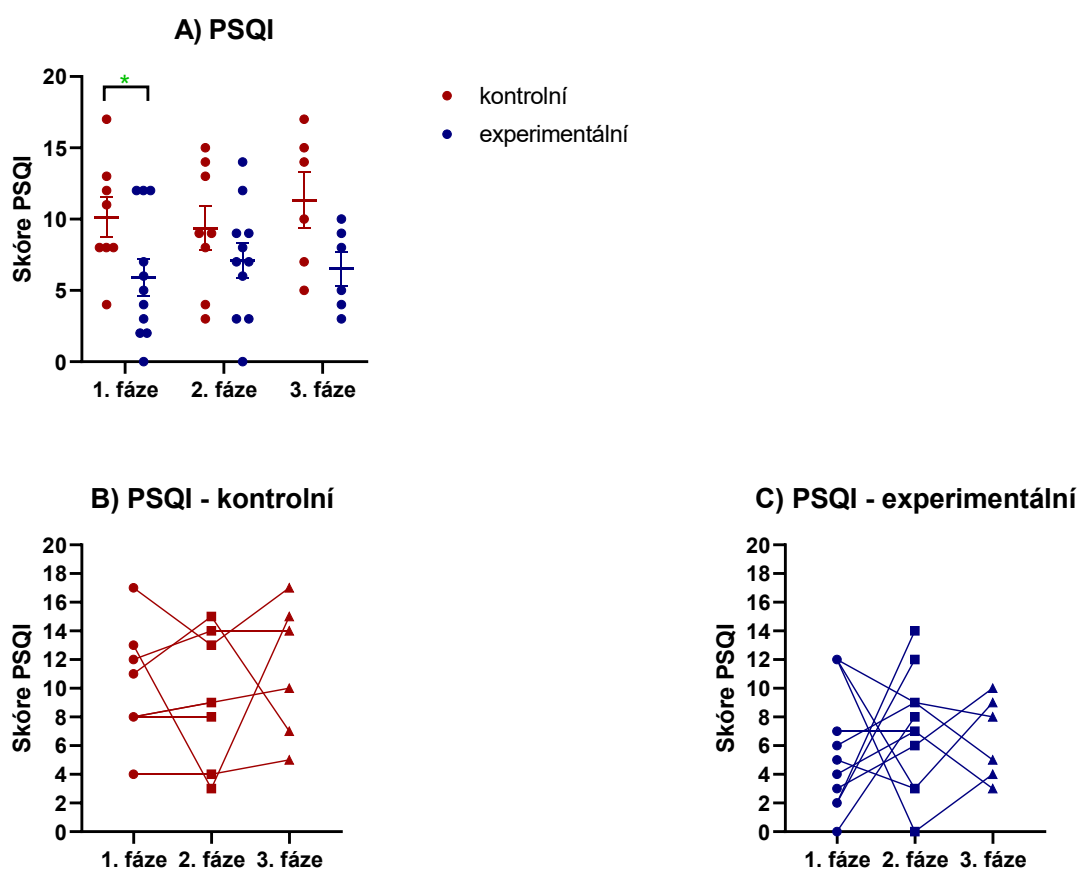
A) Bodová škála MEQ participantů v 1.+2. a 3. fázi studie, 1.+2. fáze: kontrolní (n=8), experimentální (n=11), ve 3. fázi: kontrolní (n=6), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM.

B) a **C)** Grafy ukazují párová srovnání chronotypu u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.1.2. PSQI

Obrázek č. 8A ukazuje a srovnává skóre získané v dotazníku PSQI mezi kontrolní a testovanou skupinou v průběhu studie, na obrázcích č. 8B, 8C je pak vyneseno srovnání výsledků účastníků studie z kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu. Protože třetí fáze se účastnilo pouze 12 (6 kontrolních a 6 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Sebeuposuzovací dotazník kvality spánku odhalil, že experimentální skupina měla na počátku studie signifikantně nižší, tedy lepší skóre než skupina kontrolní (obrázek č. 8A; nepárový t-test $p=0,0459$; $t=2,153$; $df=17$). Ve druhé fázi se obě skupiny svým skóre částečně přiblížily, experimentální skupina dosáhla mírně

vyššího skóre v porovnání s fází první, celkově bylo u experimentální skupiny opět zjištěno nižší skóre než u skupiny kontrolní. Ve třetí etapě se snížilo (zlepšilo) skóre u testovaných participantů (obrázek č. 8C), u kontrolní skupiny naopak došlo k mírnému zvýšení (zhoršení) skóre (obrázek č. 8B), statistická významnost změn mezi fázemi v rámci každé skupiny nebyla párovým t-testem potvrzena.



Obrázek č. 8: Srovnání výsledků PSQI účastníků ve třech etapách studie

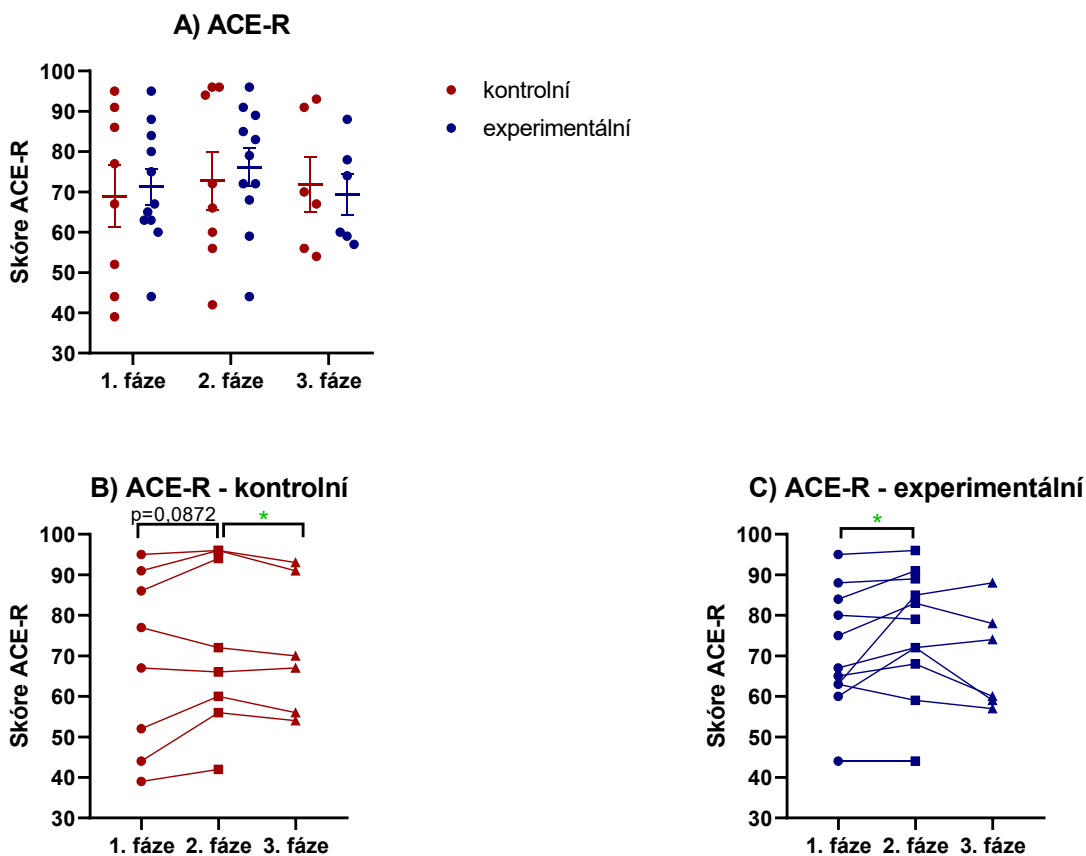
A) Znáznorňuje rozdíl v subjektivním hodnocení kvality spánku podle PSQI mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM, * vyznačuje $p \leq 0,05$ nepárovým t-testem.

B) a **C)** Grafy ukazují párová srovnání skóre získaného v subjektivním hodnocení kvality spánku dotazníkem PSQI u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.1.3. ACE-R

Na obrázku č. 9A je zobrazeno srovnání skóre, kterého dosáhli účastníci z kontrolní a experimentální skupiny v dotazníku kognitivních funkcí ve všech etapách studie. Na obrázcích 9B, 9C je vyneseno skóre, které získali naši participanté z kontrolní

a testované skupiny v průběhu všech fází experimentu. Protože třetí fáze se účastnilo pouze 12 (6 kontrolních a 6 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Data získaná v dotazníku ACE-R ukázala, že experimentální skupina dosáhla v první fázi celkově mírně vyššího skóre, s průměrným dosaženým skóre 71,27 bodu, v porovnání s kontrolní skupinou, která dosáhla průměrně 68,86 bodu (obrázek č. 9A). Ve druhé fázi došlo u obou skupin ke zvýšení, a tedy zlepšení, průměrného dosaženého skóre (obrázek č. 9B, 9C), u experimentální skupiny o 5 bodů (na 76,18 bodu) a u kontrolní skupiny o 4 body (na 72,75 bodu). Ve třetí fázi u kontrolní skupiny došlo k poklesu o 0,92 bodu, u testované skupiny bylo dosažené skóre v porovnání s druhou fází průměrně o 6,85 bodu nižší. Párový t-test odhalil u testované skupiny změnu ve skóre (zlepšení) ve druhé fázi v porovnání s první fází jako signifikantní (obrázek č. 9C; párový t-test $p=0,0491$; $t=2,239$; $df=10$). U kontrolní skupiny odhalil párový t-test nárůst mezi první a druhou fází na hranici signifikance (obrázek č. 9B, párový t-test $p=0,0872$) a rozdíl (zhoršení) mezi druhou a třetí fází jako signifikantní (obrázek č. 9B; párový t-test $p=0,0318$; $t=2,953$, $df=5$). Nepárový t-test neprokázal rozdíl mezi skupinami v žádné fázi jako signifikantní.



Obrázek č. 9: Srovnání dosaženého skóre v dotazníku ACE-R účastníků ve třech etapách studie

A) Znázorňuje rozdíl ve skóre dosaženém v dotazníku ACE-R mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM.

B) a C) Grafy ukazují párová srovnání v dosaženém skóre v dotazníku ACE-R u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu, * vyznačuje $p \leq 0,05$ párovým t-testem.

Vzhledem k tomu, že se dotazník ACE-R skládá z několika sekcí, testovali jsme také každou sekci zvlášť a zjišťovali změny ve skóre získaném v sekcích testujících paměť, pozornost a jazykové dovednosti. Na obrázku č. 10A je zachyceno srovnání výsledků kontrolní a experimentální skupiny v jednotlivých sekcích ve všech etapách experimentu. Ve druhé fázi získaly obě skupiny ve všech měřených sekcích vyšší počet bodů, ve třetí fázi naopak došlo k mírnému poklesu v počtu získaných bodů v jednotlivých sekcích u obou skupin. Obrázky č. 10B a 10C ukazují vývoj ve skóre v jednotlivých sekcích u obou skupin.

Paměť

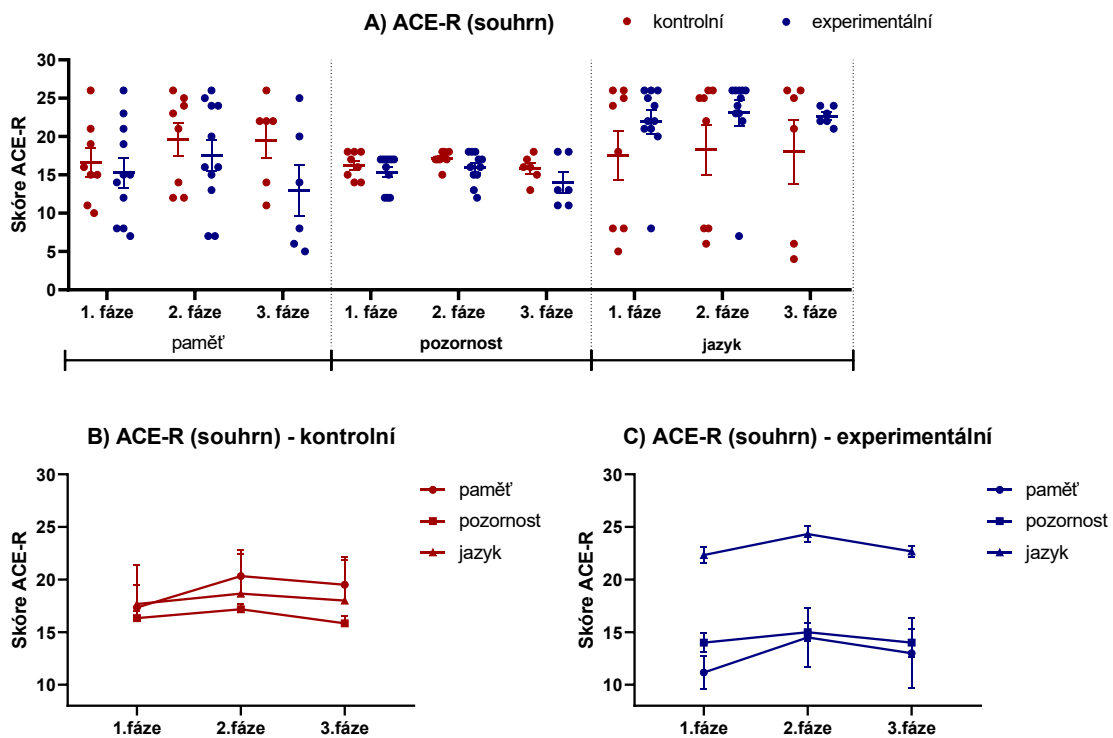
Výsledky ukázaly, že kontrolní skupina dosáhla ve všech třech fázích vyššího skóre v otázkách testujících paměť než skupina experimentální, nepárovým t-testem nebyl však prokázán statistický význam rozdílu v žádné etapě. Obě skupiny získaly ve druhé fázi vyšší počet bodů, testovaní účastníci průměrně o 2,27 bodu více, kontrolní participanti o 3,0 bodu více. Ve třetí fázi došlo u testovaných k poklesu průměrně o 4,55 bodu, u kontrolních byl pokles zanedbatelný. Vzhledem k tomu, že párový t-test neprokázal změny v žádné fázi jako signifikantní, je porovnání a vývoj získaného skóre v průběhu studie vyjádřeno na obrázcích č. 10B a 10C.

Pozornost

Podle získaných dat dosáhly obě skupiny celkově podobného počtu bodů v otázkách testujících pozornost ve všech fázích. Rozdíl mezi skupinami byl v první fázi 0,88 bodu, ve druhé fázi 1,21 bodu ve třetí fázi 1,83 bodu, kontrolní skupina získala ve všech etapách vyšší skóre než testovaní participanti. Nepárový t-test neodhalil v žádné etapě signifikantní rozdíl mezi skupinami. Vzhledem k tomu, že párový t-test neprokázal změny v žádné fázi jako signifikantní, je porovnání a vývoj získaného skóre v průběhu studie vyjádřeno na obrázcích č. 10B a 10C.

Jazykové dovednosti

Data ukázala, že testovaní participanti získali ve všech fázích vyšší počet bodů v otázkách testujících jazykové dovednosti než kontrolní účastníci. Rozdíl mezi oběma skupinami byl v průběhu studie téměř neměnný, v první fázi činil 4,41 bodu, ve fázi druhé 4,84 bodu a ve třetí fázi 4,67 bodu. To potvrdil i nepárový t-test, který neodhalil rozdíl mezi skupinami v žádné fázi jako statisticky významný. Obě skupiny získaly ve druhé fázi mírně vyšší skóre než ve fázi první, ve třetí fázi došlo k mírnému poklesu u obou skupin. Vzhledem k tomu, že párový t-test neprokázal změny v žádné fázi jako signifikantní, je porovnání a vývoj získaného skóre v průběhu studie vyjádřeno na obrázcích č. 10B a 10C.



Obrázek č. 10: Srovnání dosaženého skóre v jednotlivých sekcích dotazníku ACE-R účastníků ve třech etapách studie

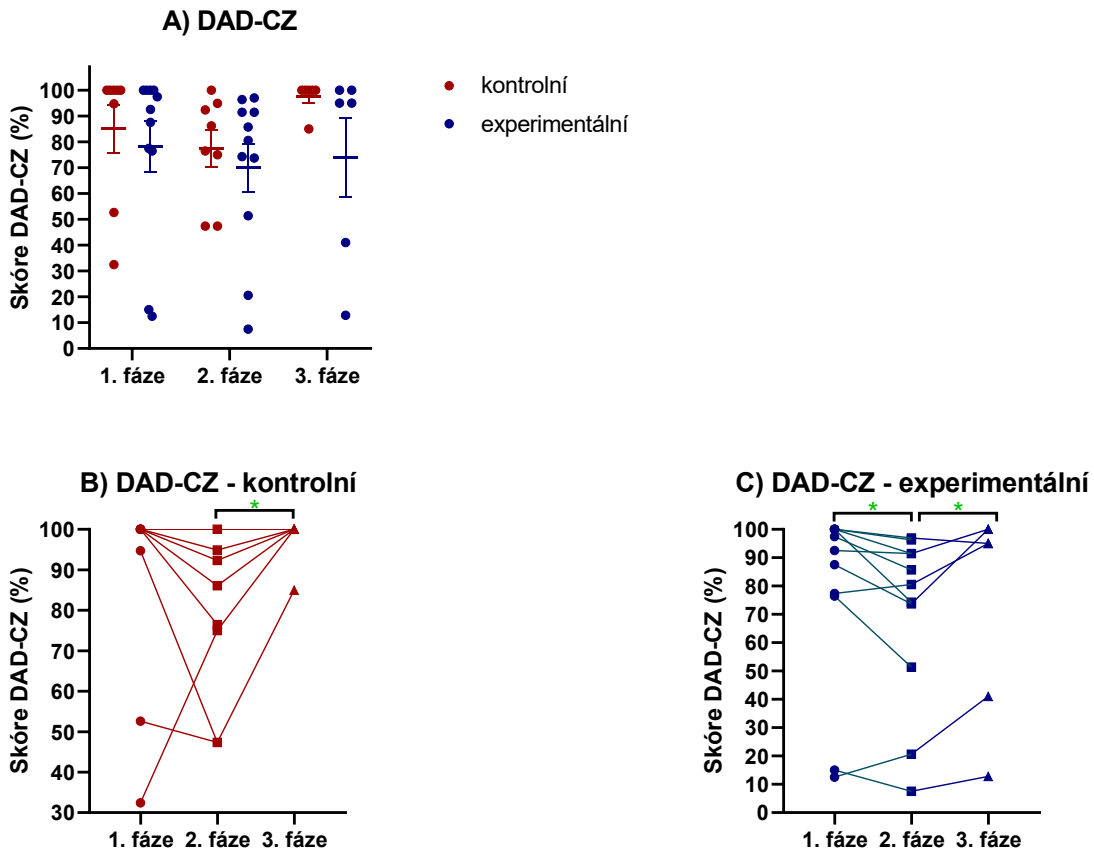
A) Znázorňuje rozdíl ve skóre dosaženém v jednotlivých sekcích dotazníku ACE-R mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=6).

B) a C) Grafy ukazují změnu v dosaženém skóre v jednotlivých sekcích dotazníku ACE-R vždy souhrnně pro subjekty každé skupiny.

Grafy ukazují průměr \pm SEM.

5.1.4. DAD-CZ

Obrázek č. 11A ukazuje skóre získané v dotazníku DAD-CZ a jeho porovnání mezi kontrolní a testovanou skupinou ve všech fázích studie. Obrázky č. 11B a 11C potom demonstují srovnání výsledků DAD-CZ účastníků obou skupin v průběhu tří etap. Protože třetí fáze se účastnilo pouze 12 (6 kontrolních a 6 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Výsledky ukazují, že participanti z kontrolní skupiny dosáhly ve všech fázích studie celkově vyššího, tedy lepšího, skóre než skupina testovaných, a nejnižší hodnoty byly zjištěny právě u experimentální skupiny. Statisticky nepárovým t-testem nebyl rozdíl mezi skupinami potvrzen v žádné etapě. U obou skupiny došlo ve druhé fázi k mírnému poklesu, ve třetí fázi pak k mírnému vzestupu v získaném skóre oproti druhé fázi. Párový t-test odhalil u subjektů testované skupiny signifikantní rozdíl mezi první a druhou fází (obrázek č. 11C; párový t-test $p=0,0301$; $t=2,525$; $df=10$) a mezi druhou a třetí fází (obrázek č. 11C; párový t-test $p=0,0342$; $t=2,890$; $df=5$). U kontrolní skupiny byl párovým t-testem odhalen signifikantní rozdíl mezi druhou a třetí fází experimentu (obrázek č. 11B, párový t-test $p=0,0487$; $t=2,593$; $df=5$).



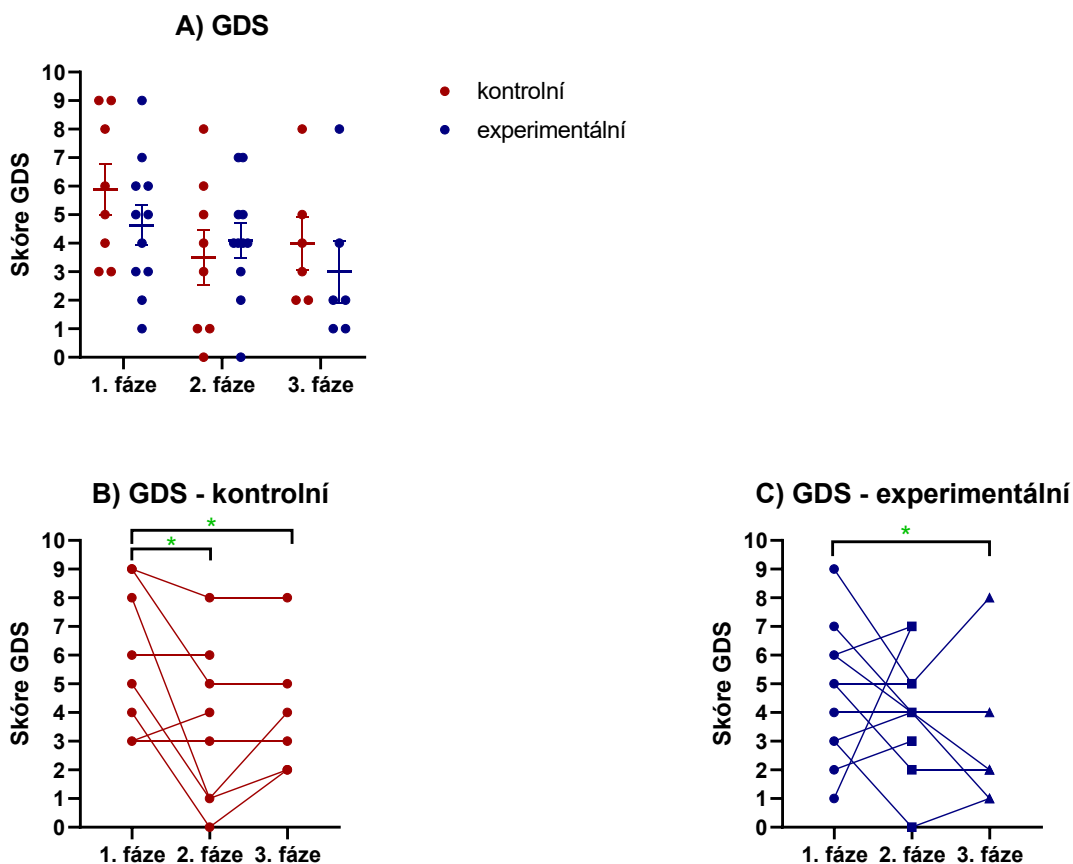
Obrázek č. 11: Srovnání dosaženého skóre v Dotazníku soběstačnosti (DAD-CZ) účastníků ve třech etapách studie

A) Znázorňuje rozdíl v dosaženém skóre v Dotazníku soběstačnosti mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr \pm SEM.

B) a C) Grafy ukazují párová srovnání v dosaženém skóre v Dotazníku soběstačnosti u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu, * vyznačuje $p \leq 0,05$ párovým t-testem.

5.1.5. GDS

Na obrázku č.12A je ukázáno skóre získané v dotazníku GDS a jeho porovnání mezi kontrolní a testovanou skupinou ve všech fázích studie. Obrázky č. 12B a 12C potom zobrazují párová srovnání výsledků GDS účastníků obou skupin v průběhu tří etap. Protože třetí fáze se účastnilo pouze 12 (6 kontrolních a 6 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Ukázalo se, že v první fázi měla experimentální skupina nižší skóre, a tedy lepší náladu než skupina kontrolní. Ve druhé fázi došlo k poklesu ve skóre u obou skupin, u kontrolní skupiny bylo skóre nižší než u testovaných participantů. Ve třetí fázi došlo k mírnému poklesu u testovaných a k mírnému nárůstu ve skóre u kontrolních účastníků. Nepárový t-test neprokázal signifikantní rozdíly mezi skupinami v žádné etapě studie. Párový t-test zjistil signifikantní rozdíl u testovaných participantů mezi první a třetí fází (obrázek č. 12C; párový t-test $p=0,0476$; $t=2,611$; $df=5$). U kontrolní skupiny byl párovým t-testem zjištěn signifikantní rozdíl mezi první a druhou fází (obrázek č. 12B; párový t-test $p=0,0460$; $t=2,421$; $df=7$) a také mezi první a třetí fází (obrázek č. 12B; párový t-test $p=0,0173$; $t=3,500$; $df=5$).



Obrázek č. 12: Srovnání získaného skóre dotazníku GDS účastníků ve třech etapách studie

A) Znázorňuje rozdíl v dosaženém skóre v dotazníku GDS mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM.

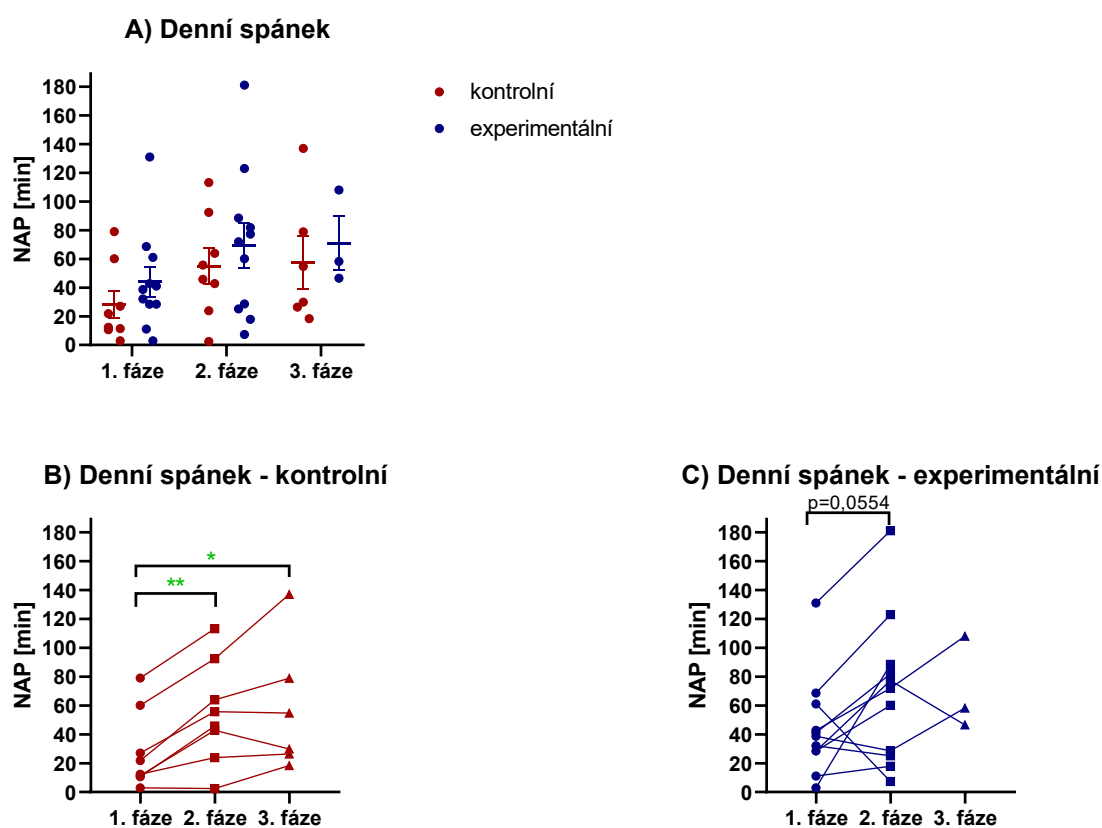
B) a C) Grafy ukazují párová srovnání v dosaženém skóre v dotazníku GDS u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu, * vyznačuje $p \leq 0,05$ párovým t-testem.

5.2. Aktigrafie

5.2.1. Denní spánek

Aktigraficky získaná data o denním spánku (v angl. nap) a jejich srovnání mezi kontrolní a testovanou skupinou v průběhu všech etap je znázorněno na obrázku č. 13A, porovnání zjištěných hodnot mezi jednotlivými měřeními v rámci participantů každé skupiny je potom vidět na obrázku č. 13B a 13C. Protože se třetí etapy účastnilo pouze 9 (6 kontrolních a 3 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Ačkoliv ve všech fázích experimentu spali účastníci testované skupiny v průběhu dne průměrně déle než participant

skupiny kontrolní, signifikantní rozdíl nepárový t-test neodhalil. Zároveň došlo k postupnému nárůstu v délce denního spánku v celé populaci našich participantů. Analýza párovým t-testem ukázala rozdíl v denním spánku u testovaných v první a druhé fázi studie jako hraničně signifikantní (obrázek č. 13C; párový t-test $p=0,0554$), ve třetí fázi nebyl rozdíl u testovaných participantů párovým t-testem potvrzen. U kontrolní skupiny byl statisticky pomocí párového t-testu zjištěn signifikantní rozdíl mezi první a druhou fází studie (obrázek č. 13B; párový t-test $p=0,0010$; $t=5,394$; $df=7$), rozdíl mezi první a třetí fází byl párovým t-testem také zjištěn jako statisticky významný (obrázek č. 13B; párový t-test $p=0,0217$; $t=3,292$; $df=5$), statistický rozdíl mezi druhou a třetí fází nebyl potvrzen.



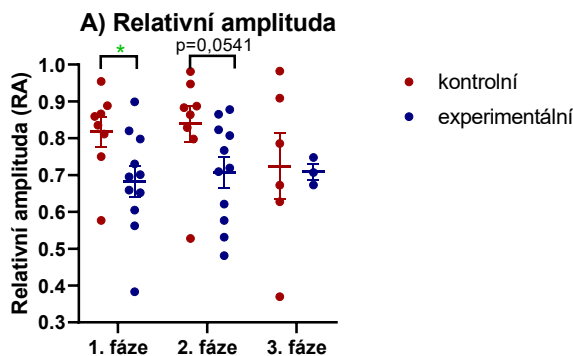
Obrázek č. 13: Srovnání aktigraficky naměřené délky denního spánku účastníků ve všech třech etapách studie

A) Znázorňuje rozdíl v délce denního spánku mezi kontrolní ($n=8$) a experimentální ($n=11$) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní ($n=6$), experimentální ($n=3$), graf ukazuje průměr \pm SEM.

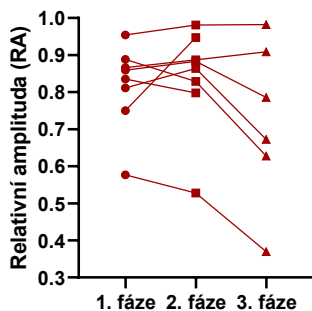
B) a C) Grafy ukazují párová srovnání délky denního spánku u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu, * vyznačuje $p \leq 0,05$ párovým t-testem, ** vyznačuje $p \leq 0,01$ párovým t-testem.

5.2.2. Relativní amplituda (RA)

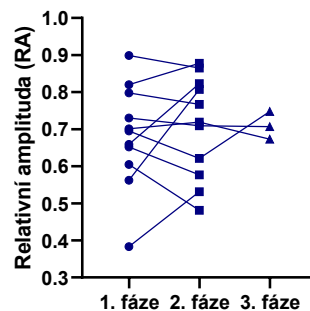
Aktigraficky získaná data o relativní amplitudě (RA) rytmu jejich srovnání mezi kontrolní a testovanou skupinou v průběhu všech etap je znázorněno na obrázku č. 14A, porovnání zjištěných hodnot mezi jednotlivými měřeními v rámci participantů každé skupiny je potom vidět na obrázku č. 14B a 14C. Protože se třetí etapy účastnilo pouze 9 (6 kontrolních a 3 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. V první fázi studie byl nepárovým t-testem zjištěn signifikantní rozdíl mezi skupinami (obrázek č. 14A; nepárový t-test $p=0,0377$; $t=2,253$; $df=17$) s tím, že u testované skupiny byla RA nižší. Ve druhé fázi byla RA u testovaných opět nižší, nepárový t-test zjistil rozdíl na hranici statistické významnosti (obrázek č. 14A; nepárový t-test $p=0,0541$). Ve třetí fázi nebyl rozdíl mezi skupinami signifikantní. U testovaných participantů došlo k postupnému nárůstu naměřených hodnot, tedy zlepšení, rozdíly mezi fázemi u jednotlivých subjektů však nebyly párovým t-testem potvrzeny jako signifikantní. U kontrolní skupiny došlo naopak k mírnému poklesu, rozdíly mezi fázemi u jednotlivých subjektů nebyly párovým t-testem potvrzeny.



B) Relativní amplituda - kontrolní



C) Relativní amplituda - experimentální



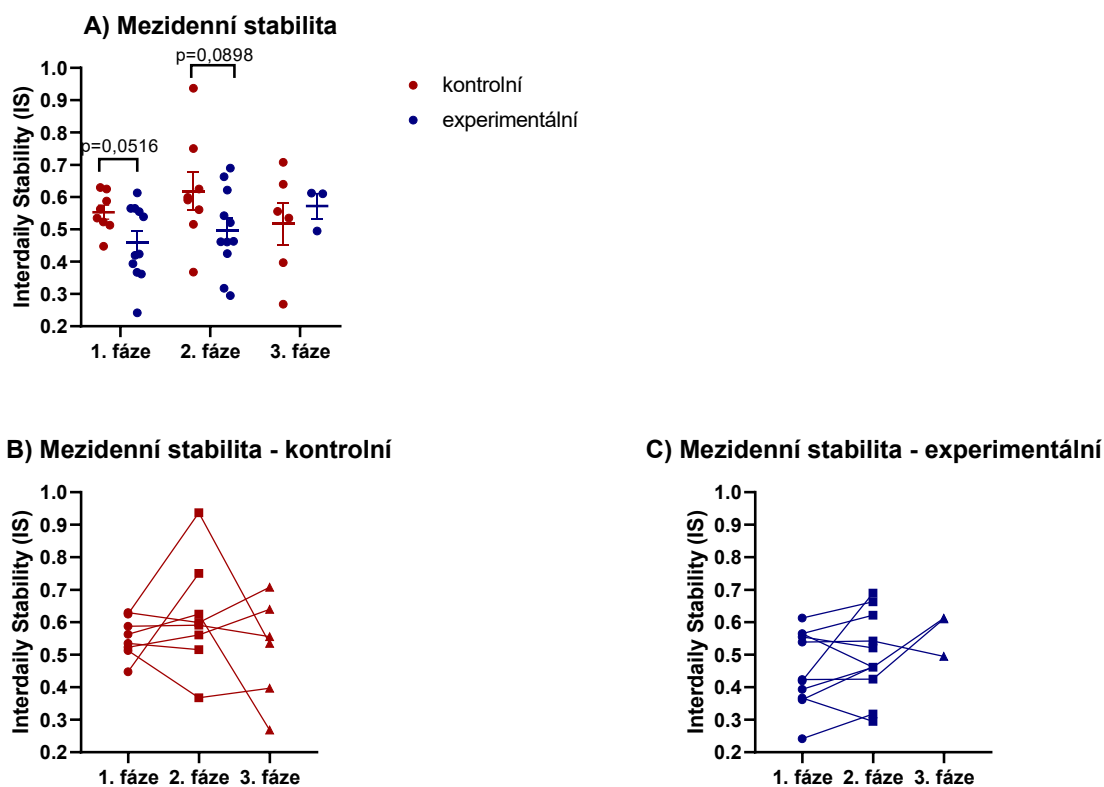
Obrázek č. 14: Srovnání aktigraficky zjištěné relativní amplitudy (RA) účastníků ve všech třech etapách studie

A) Znázorňuje rozdíl ve velikosti relativní amplitudy (RA) rytmu mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=3), graf ukazuje průměr \pm SEM, * vyznačuje $p \leq 0,05$ nepárovým t-testem.

B) a C) Grafy ukazují párová srovnání velikosti RA u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.2.3. Mezdenní stabilita (IS)

Mezdenní stabilita (z angl. Interdaily Stability, IS) rytmu v pohybové aktivitě naměřená pomocí aktigrafu je parametr kvality synchronizace a funkce cirkadiálního systému. Srovnání IS mezi kontrolní a testovanou skupinou v průběhu všech etap je znázorněno na obrázku č. 15A, porovnání zjištěných hodnot mezi jednotlivými měřeními v rámci participantů každé skupiny je potom vidět na obrázku č. 15B a 15C. Protože se třetí etapy účastnilo pouze 9 (6 kontrolních a 3 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Vyšší, a tedy lepší, hodnota IS byla naměřena u kontrolní skupiny než u testovaných jak v první fázi, kde analýza nepárovým t-testem zjistila rozdíl na hranici signifikance (obrázek č. 15A; nepárový t-test $p=0,0516$), tak ve fázi druhé, kde nepárový t-test taktéž zjistil hraničně signifikantní rozdíl (obrázek č. 15A; nepárový t-test $p=0,0898$). Ve třetí fázi nebyl rozdíl mezi skupinami statisticky významný. U testovaných participantů došlo k postupnému nárůstu naměřených hodnot, tedy zlepšení, rozdíly mezi fázemi u jednotlivých subjektů však nebyly párovým t-testem potvrzeny jako signifikantní. U kontrolní skupiny došlo naopak k mírnému poklesu, rozdíly mezi fázemi u jednotlivých subjektů nebyly párovým t-testem potvrzeny.



Obrázek č. 15: Srovnání aktigraficky zjištěné mezidenní stability (IS) cirkadiánního rytmu účastníků ve všech třech etapách studie

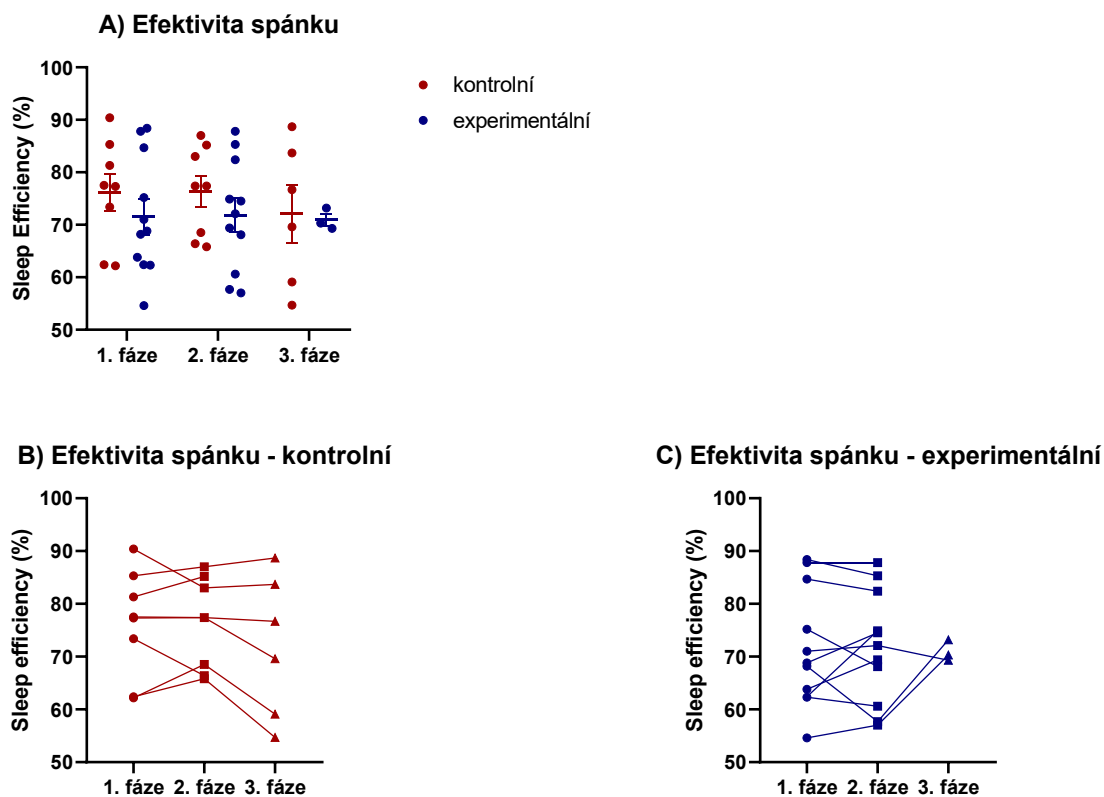
A) Znázorňuje rozdíl v mezidenní stabilitě rytmu v pohybové aktivitě mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=3), graf ukazuje průměr \pm SEM.

B) a **C)** Grafy ukazují párová srovnání hodnot mezidenní stability rytmu v pohybové aktivitě u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.2.4. Efektivita spánku

Obrázek č. 16A ukazuje a srovnává naměřená data o efektivitě spánku (angl. Sleep efficiency), uváděná v procentech, v průběhu studie, na obrázku č. 16B a 16C je pak vyneseno srovnání dat účastníků studie z kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází studie. Protože se třetí etapy účastnilo pouze 9 (6 kontrolních a 3 experimentálních) původních subjektů, je počet údajů nižší. Kontrolní skupina měla celkově vyšší efektivitu spánku ve všech fázích experimentu, nepárovým t-testem však nebyly rozdíly mezi skupinami prokázány jako významné. Ani u jedné skupiny nedošlo v průběhu studie k výraznějším změnám, což potvrdil i párový t-test, srovnávající

jednotlivé fáze v rámci každé skupiny mezi sebou, který neodhalil signifikantní rozdíly mezi fázemi.



Obrázek č. 16: Srovnání aktigraficky zjištěné efektivitě spánku účastníků ve všech třech etapách studie

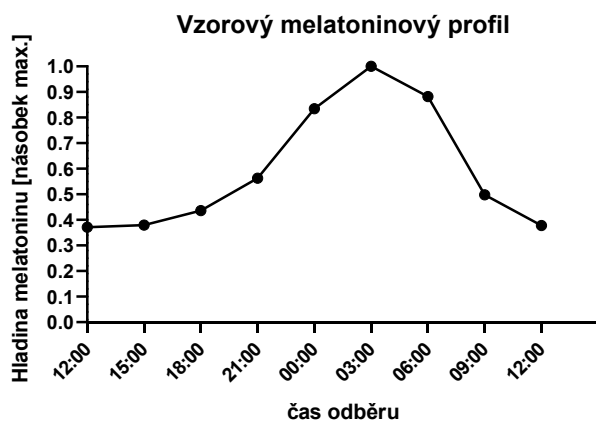
A) Znárodnuje rozdíl v efektivitě spánku mezi kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupinou v průběhu celého experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=6), experimentální (n=3), graf ukazuje průměr ± SEM.

B) a **C)** Grafy ukazují párová srovnání efektivitě spánku u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.3. Stanovení rytmu melatoninu

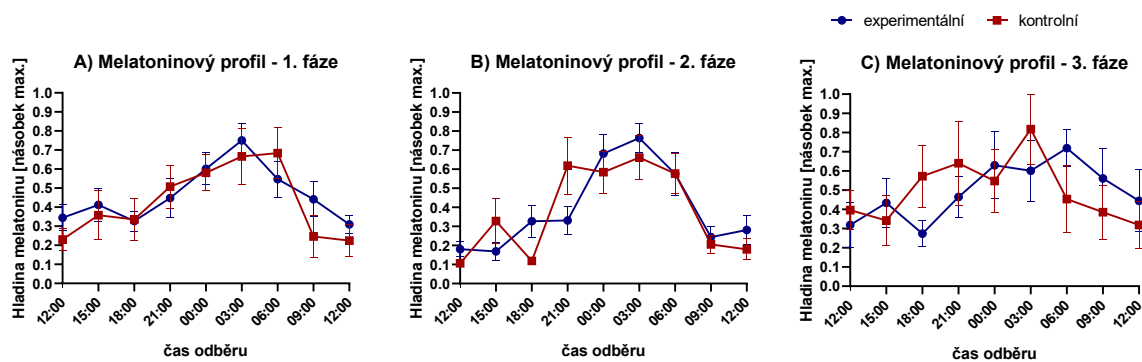
Metodou RIA byly z odebraných vzorků slin zjištěny hladiny melatoninu v jednotlivých odběrových bodech v každé ze tří fází experimentu. Vzhledem k tomu, že konkrétní koncentrace melatoninu je u každého velmi individuální, byly hodnoty koncentrace přepočteny na násobky maxima každého jednotlivého subjektu, aby mohly být porovnány mezi sebou.

Ze zjištěných dat byla sestavena křivka melatoninu. Změny v koncentraci melatoninu ve slině vykazovaly cirkadiální oscilaci s tím, že nevyšší hodnoty byly naměřené v noci a minima ve dne (obrázek č. 17).



Obrázek č. 17: Vzorový melatoninový profil – Graf ukazuje denní rytmus v produkci melatoninu, naměřený u jednoho ze subjektů ze slin.

Obrázek č. 18 ukazuje souhrnné grafy produkce melatoninu v průběhu dne u všech účastníků pro každou ze tří fází.



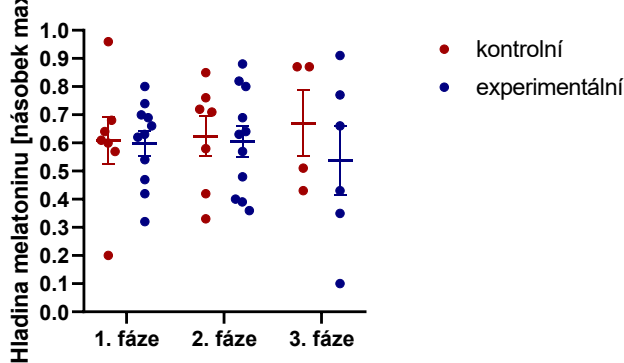
Obrázek č. 18: Porovnání melatoninového profilu mezi účastníky naší studie v každé z fází experimentu

A), B) a C) Grafy ukazují melatoninový profil participantů studie z kontrolní (n=8) a experimentální (n=11) skupiny studie v každé z fází experimentu, ve 3. fázi kontrolní (n=5), experimentální (n=6), grafy ukazují průměr ± SEM.

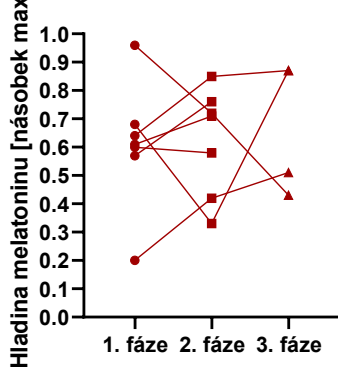
5.3.1. Noční hladina melatoninu

Noční hladina melatoninu byla stanovena z hodnot, které byly naměřeny ve vzorcích odebraných ve 4.–6. odběrovém čase (tedy mezi 21. až 4. hodinou ranní) a přepočteny na násobky maxima každého participanta. Obrázek č. 19A srovnává naměřené a přepočtené hodnoty noční koncentrace melatoninu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu studie, obrázek č. 19B, 19C pak srovnává hodnoty účastníku studie z obou skupin ve třech fázích. Ukázalo se, že v první fázi a druhé fázi dosáhla mírně vyšší hladiny skupina kontrolních účastníků, ve třetí fázi došlo k nárůstu, tedy zlepšení, u kontrolní skupiny, u experimentální skupiny došlo naopak k mírnému poklesu, zhoršení. Rozdíly mezi skupinami nebyly nepárovým t-testem v žádné ze tří etap vyhodnoceny jako statisticky významné. Rozdíly mezi třemi měřeními nebyly ani u jedné skupiny párovými t-testy prokázány jako signifikantní.

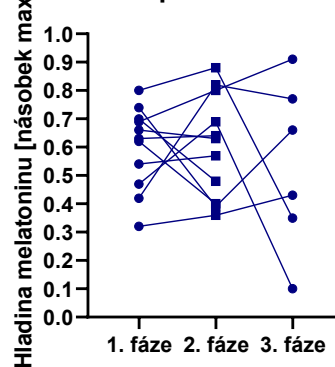
A) Noční hladina melatoninu



B) Noční hladina melatoninu - kontrolní



C) Noční hladina melatoninu - experimentální



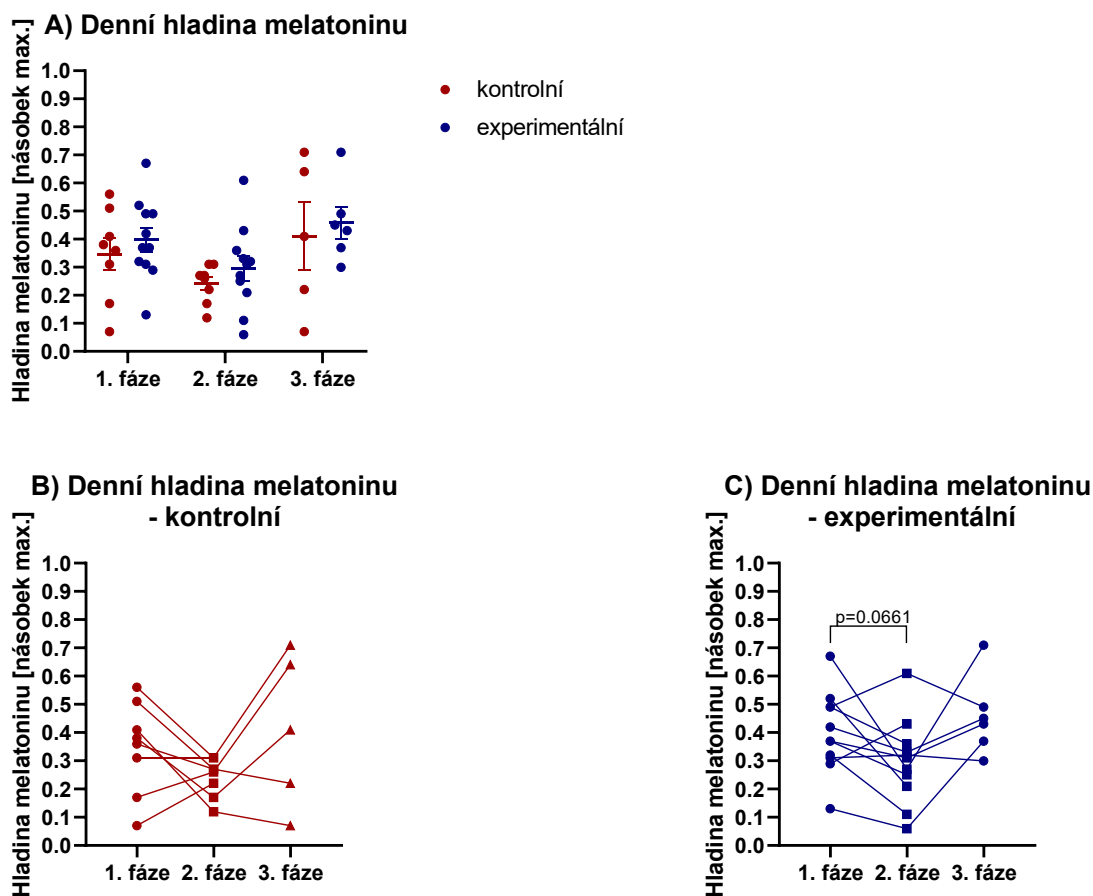
Obrázek č. 19: *Porovnání noční hladiny melatoninu mezi participanty ve třech fázích experimentu*

A) Ukazuje rozdíl v noční hladině melatoninu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu celého experimentu, v 1. fázi kontrolní (n=7), experimentální (n=11), ve 2. fázi kontrolní (n=7), experimentální (n=11), ve 3. fázi kontrolní (n=4), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM.

B) a **C)** Grafy ukazují párová srovnání noční hladiny melatoninu u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.3.2. Denní hladina melatoninu

Denní hladina melatoninu byla stanovena z hodnot, které byly naměřeny ve vzorcích odebraných v 1.–3. a 7.–9. odběrovém čase (tedy mezi 12. až 16. hodinou a 6. až 13. hodinou) a přepočteny na násobky maxima. Obrázek č. 20A srovnává naměřené a přepočtené hodnoty denní koncentrace melatoninu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu studie, obrázek č. 20B, 20C pak srovnává hodnoty účastníku studie z obou skupin ve třech fázích. Protože ne u všech participantů se nám podařilo odebrat vzorky v daných časových bodech, je počet údajů nižší. Ve všech fázích byla u kontrolní skupiny zjištěna mírně nižší denní hladina melatoninu. Ve druhé fázi došlo k poklesu u obou skupin, ve třetí fázi došlo k nárůstu denní hladiny melatoninu u obou skupin. Nepárový t-test neprokázal signifikantní rozdíly mezi skupinami v žádné fázi studie. Analýza párovým t-testem zjistila rozdíl na hranici signifikance u experimentální skupiny mezi první a druhou fází studie (obrázek č. 20C; párový t-test $p=0,0661$), rozdíly mezi ostatními fázemi nebyly párovým t-testem zjištěny jako signifikantní. U kontrolní skupiny nebyly párovým t-testem zjištěny žádné signifikantní změny mezi jednotlivými fázemi.



Obrázek č. 20: Porovnání denní hladiny melatoninu mezi účastníky ve třech fázích experimentu

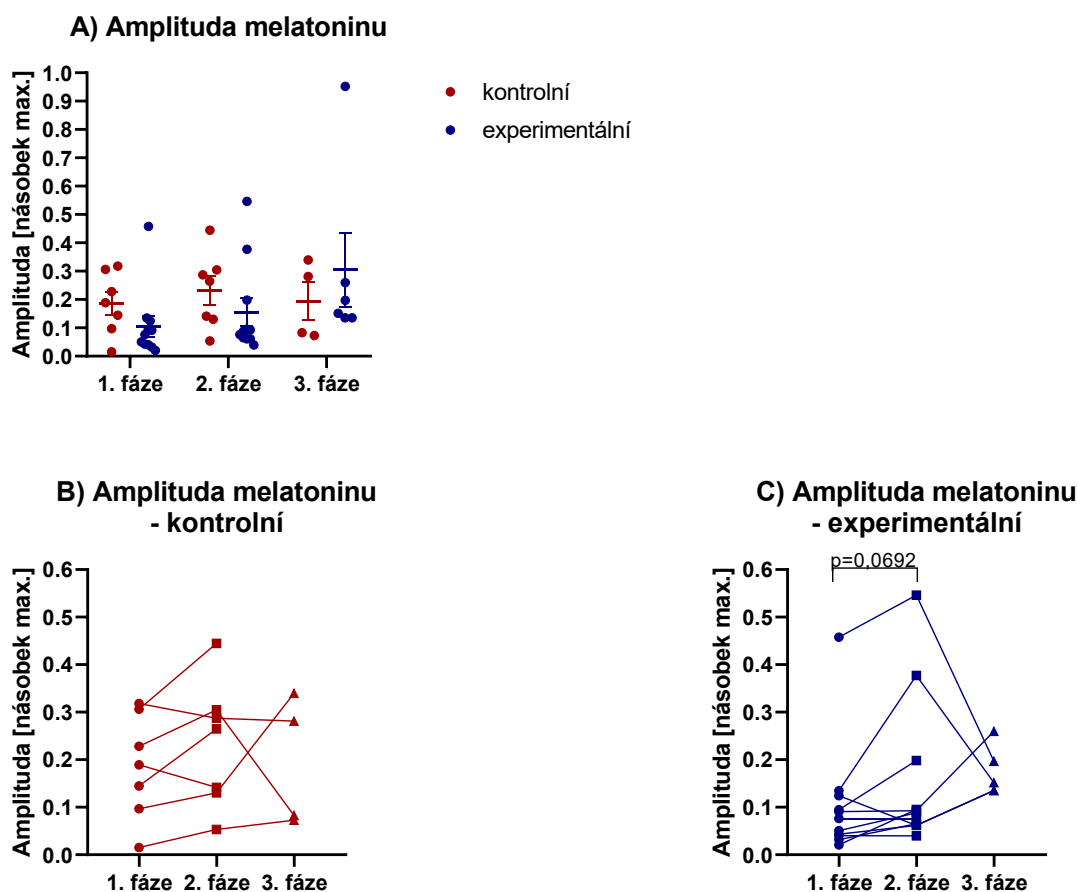
A) Ukazuje rozdíl v denní hladině melatoninu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu celého experimentu, v 1. fázi kontrolní (n=8), experimentální (n=11), ve 2. fázi kontrolní (n=8), experimentální (n=11), ve 3. fázi kontrolní (n=5), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr \pm SEM.

B) a C) Grafy ukazují párová srovnání denní hladiny melatoninu u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

5.3.3. Amplituda rytmu melatoninu

Amplituda rytmu melatoninu byla vypočtena z naměřených hodnot koncentrace melatoninu ve slinách jako rozdíl maximální a minimální zjištěné hodnoty u každého z účastníků v každé fázi experimentu, přepočítaných na násobky celkové maximální zjištěné hodnoty. Obrázek č. 21A srovnává velikost rytmu melatoninu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu studie obrázek č. 21B, 21C pak srovnává hodnoty účastníků z obou skupin ve třech fázích. Protože ne u všech účastníků se nám podařilo odebrat vzorky v daných časových bodech a získat tak hodnoty pro výpočet amplitudy rytmu melatoninu, je počet údajů nižší. Jak v první, tak ve druhé fázi studie dosáhla kontrolní skupina vyšších

hodnot, tedy lepších výsledků než skupina testovaných účastníků. Ve třetí fázi dosáhla vyšších hodnot skupina experimentální v porovnání se skupinou kontrolní. Signifikantní rozdíly mezi skupinami nebyly nepárovým t-testem prokázány v žádné etapě. Krajní hodnoty jednoho ze subjektů experimentální skupiny byly pro analýzy zachovány, neboť u daného subjektu byly hodnoty velmi vysoké v průběhu celé studie. U testované skupiny došlo k postupnému nárůstu hodnot, a tedy ke zlepšení, párový t-test odhalil rozdíl na hranici signifikance mezi první a druhou fází (obrázek č. 21C; párový t-test $p=0,0692$), rozdíly mezi ostatními fázemi nepotvrdil párový t-test jako signifikantní. U kontrolní skupiny došlo ve třetí fázi k mírnému poklesu, párový t-test neodhalil signifikantní rozdíly mezi fázemi.



Obrázek č. 21: Porovnání amplitudy rytmu melatoninu mezi participanty ve třech fázích experimentu

A) Ukazuje rozdíl ve velikosti amplitudy rytmu mezi kontrolní a experimentální skupinou v průběhu celého experimentu, v 1. fázi kontrolní (n=7), experimentální (n=11), ve 2. fázi kontrolní (n=7), experimentální (n=11), ve 3. fázi kontrolní (n=4), experimentální (n=6), graf ukazuje průměr ± SEM.

B) a C) Grafy ukazují párová srovnání ve velikosti amplitudy rytmu melatoninu u jednotlivých subjektů kontrolní a experimentální skupiny v průběhu všech fází experimentu.

6. Diskuse

V naší studii jsme hodnotili, jaký vliv bude mít instalace biodynamického osvětlení na biologické ukazatele cirkadiálního rytmu rezidentů domova seniorů. Naší studie se účastnilo 8 kontrolních a 11 testovaných subjektů v první a druhé fázi, ve třetí fázi došlo v důsledku zdravotních a jiných potíží ke snížení počtu participantů jak v testované skupině, o pět osob, tak o dva participanty v kontrolní skupině. V důsledku toho jsme neměli k dispozici kompletní data ze všech třech fází. Je také nutné zmínit, že rozdělení účastníků do skupin nebylo zcela náhodné a stejnoměrné vzhledem k zdravotnímu stavu účastníků. S ohledem na technické a ekonomické nároky firmy, instalující biodynamické osvětlení, bylo rozdělení do skupin provedeno na základě umístění pokojů na jednotlivých podlažích, kde jsou klienti domova seniorů ubytováni podle svých zdravotních možností, a nikoliv náhodně. Tak došlo k tomu, že skupina testovaných klientů byla ubytována v přízemí a skupina kontrolních v prvním patře. Toto rozdělení mělo za následek nestejný podíl zdravotně hendikepovaných klientů v obou skupinách a představuje tak hlavní limitaci našich výsledků. Tento metodický nedostatek byl nejspíše také příčinou signifikantních rozdílů mezi oběma skupinami v úvodním, listopadovém měření.

Proto jsme se zaměřili zejména na srovnávání parametrů mezi obdobími v rámci jedné skupiny párovým t-testem. Tímto přístupem jsme zjistili některé významné pozitivní změny, které mohou být korelovány s novými světelnými podmínkami. U testovaných participantů jsme párovým t-testem odhalili hraničně signifikantní snížení denní hladiny melatoninu ve druhé fázi oproti fázi první a hraničně signifikantní zvětšení amplitudy rytmu melatoninu ve druhé fázi v porovnání s fází první. Dále jsme statistickou analýzou párovým t-testem odhalili ve druhé fázi signifikantní zlepšení oproti první fázi u testovaných účastníků v kognitivním výkonu, zároveň u kontrolní skupiny došlo k signifikantnímu zhoršení ve třetí fázi v porovnání s fází druhou. V naší práci si také všímáme výsledků, které, ačkoliv nebyly statisticky významné, jsou v kontextu celé studie zajímavé a mohou naznačovat pozitivní trendy.

6.1. Dotazníková šetření

V první části naší studie jsme pomocí dotazníků šetřili chronotyp, subjektivně hodnocenou kvalitu spánku, kognitivní výkon, soběstačnost a náladu všech participantů.

6.1.1. Chronotyp

Pro zjištění subjektivního nastavení biologických hodin, tedy chronotypu, jsme využili Dotazník ranních a večerních typů (MEQ). Většina našich participantů spadala do skupiny ranního chronotypu, čímž jsme potvrdili tvrzení, že chronotyp se ve stáří posouvá k ranním typům (Roenneberg et al., 2007; Didikoglu et al., 2019).

Díky tomu, že dotazník vyplnili účastníci hned dvakrát v průběhu studie, a to s odstupem přibližně jednoho roku, mohli jsme ověřit, k jak velkým změnám chronotypu dochází v čase. Statisticky se neprokázaly změny v příslušnosti k chronotypu u jednotlivých účastníků jako signifikantní, a tudíž můžeme tvrdit, že ačkoliv během života dochází ke změnám cirkadiánní preference (Roenneberg et al., 2007), nedochází k tomu v krátkodobém časovém horizontu.

6.1.2. Kvalita spánku

Dotazníkem Pittsburské univerzity o kvalitě spánku jsme zjišťovali, jak participanti subjektivně hodnotili kvalitu svého spánku před instalací osvětlení, tři měsíce po instalaci osvětlení a rok po instalaci osvětlení. Statistická analýza nepárovým t-testem ukázala již v první fázi signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Participant z experimentální skupiny hodnotili kvalitu svého spánku lépe než participant ze skupiny kontrolní, ale ve druhé fázi se skóre obou skupiny přiblížilo. U kontrolní skupiny jsme zaznamenali mírné zlepšení, zatímco u skupiny testovaných došlo k mírnému zhoršení, nicméně rozdíly nebyly signifikantní. Mírné zhoršení u experimentální skupiny vysvětlujeme tím, že v důsledku nutných stavebních prací, spojených s instalací nového osvětlení na pokojích, došlo přechodně k narušení celkového komfortu rezidentů, a s tím ke zhoršení subjektivně hodnocené kvality spánku. Možný kladný vliv instalovaného osvětlení je možné sledovat na datech ze třetí fáze, kdy participant z kontrolní skupiny hodnotili kvalitu svého spánku jako stejnou nebo horší ve srovnání s druhou fází, zatímco u testovaných účastníků došlo naopak k mírnému zlepšení. Rozdíl nebyl párovým t-testem potvrzen jako signifikantní, a to zejména v důsledku nízkého počtu účastníků.

6.1.3. Kognice

Anatomická dráha regulace kognice světlem byla naznačena ve studii amerických vědců z roku 2018 a ukázalo se, že je za ni zodpovědná subpopulace ipRGC v sítnici, vedoucích

do perihabenulárního jádra (Fernandez et al., 2018). V naší studii jsme chtěli zjistit, jestli instalované biodynamické osvětlení bude mít podobný vliv na kognici a paměť i u našich subjektů. Z výsledků testu kognitivních funkcí ACE-R jsme zjistili, že v první fázi, tedy před instalací osvětlení, byla o něco lepší testovaná skupina. Rozdíl mezi skupinami však nebyl nepárovým t-testem zjištěn jako signifikantní. Při sledování změn v obou skupinách v průběhu pokusu jsme zjistili, že ve druhé fázi došlo ke zlepšení sice u obou skupin, ale u testovaných účastníků bylo zlepšení průměrně o jeden bod lepší než u skupiny kontrolní, což jsme potvrdili i párovým t-testem, který ukázal zlepšení jako signifikantní. Je možné, že mírné zlepšení u kontrolní skupiny ve druhé fázi bylo také v důsledku nových světelných instalací, neboť i kontrolní participanti byli vystaveni novému osvětlení, které bylo, mimo pokoje testovaných, instalováno i v některých společných prostorách, například tam, kde probíhalo testování. Ve třetí fázi jsme u kontrolní skupiny zaznamenali párovým t-testem signifikantní zhoršení oproti fázi druhé, u experimentální skupiny taktéž došlo k mírnému zhoršení, nicméně nebylo signifikantní.

To, že může mít světlo, zejména jeho modrá složka, pozitivní vliv na kognitivní výkon se nám tak podařilo na testované skupině naznačit a výsledky jsou v souladu s již dříve provedenou studií, testující efekt modrého na kognitivní výkon a emoce (Daneault et al., 2014). Důvodem, proč se nám nepodařilo prokázat pozitivní efekt ve třetí fázi, mohla být změna počtu participantů ve třetí fázi, ale také to, že jak ukázaly jiné studie, s věkem se projevuje celkově snížený účinek světla na kognitivní výkon (Daneault et al., 2014). Tato práce totiž ukazuje, že se jedná o zcela přirozený proces, spojený se stárnutím, kdy bylo podle snímků z magnetické rezonance zjevné, že oblasti mozku nejčastěji postižené sníženou dráždivostí ke světlu jsou ty, zodpovědné za kognitivní výkon či pozornost (Daneault et al., 2014). Jak naznačily další studie, za fyziologickou podstatou sníženého vnímání světelných stimulů mohou stát i některé patofyziologické změny, spojované se stárnutím, jako je žloutnutí čočky (Kessel et al., 2011), šedý zákal (Yan and Wang, 2016) či celkový úbytek ipRGC v sítnici (La Morgia et al., 2010).

S ohledem na to, že ne všichni účastníci byli schopni z důvodu některých fyzických indispozic, jako jsou potíže se sluchem, zrakem, nebo nemožností psát, plnit všechny úkoly a otázky, které dotazník obsahuje, vyhodnotili jsme zvlášť i sekce dotazníku, které nevyžadovaly zmíněné dovednosti a nebyly tak ovlivněny případnou tělesnou indispozicí participantů.

Při bližším pohledu na sekce testující paměť, pozornost a jazykové schopnosti, jsme zjistili, že ačkoliv v celkovém skóre ACE-R byla v první i druhé fázi lepší skupina experimentální, v jednotlivých sekcích dosáhla lepších výsledků pouze v sekci testující jazykové schopnosti. I přesto jsme zjistili jisté zlepšení ve druhé fázi u obou skupin, a to zejména v části testující paměť, ačkoliv u ani jedné skupiny nebylo zlepšení signifikantní. U testované skupiny došlo k průměrnému zlepšení o 2,27 bodu, u kontrolní skupiny o 3,0 bodu. Ve třetí fázi jsme však pozorovali zhoršení nebo žádné změny ve všech vybraných sekcích.

6.1.4. Soběstačnost

V dotazníku soběstačnosti (DAD-CZ) se ukázal drobný rozdíl mezi kontrolní a testovanou skupinou. Kontrolní skupina měla ve všech fázích o něco lepší výsledky. Vzhledem k tomu, že tyto dotazníky vyplňoval ošetřující personál, výzkumníci se na sběru dat nepodíleli. Tyto výsledky ukazují, že rozdělení účastníků ve skupinách nebylo rovnocenné. Ve druhé fázi jsme pozorovali zhoršení oproti první fázi u obou skupin, u testovaných participantů odhalil párový t-test zhoršení dokonce signifikantní, ve třetí fázi analýza párovým t-testem potvrdila signifikantní zlepšení v porovnání s druhou fází u obou skupin. Zároveň rozdíl mezi kontrolními a testovanými participanty byl ve třetí fázi největší, k čemuž mohlo dojít opět v důsledku absence některých participantů ve třetí etapě. Přesnost získaných výsledků z dotazníku je diskutabilní, neboť ho vyplňovala v každé fázi jiná osoba z řad ošetřujícího personálu, a tudíž mohlo být posouzení stavu každého participanta zatíženo chybou subjektivity hodnocení či nedostatečnou zkušeností. Mohly se tak objevit nepřesnosti vzniklé z důvodu časové vytíženosti personálu a nedostatku času na vyplnění dotazníku tak, aby co nejdříve odrážel stav jednotlivých účastníků.

6.1.5. Nálada

Podobně jako v případě kognitivních funkcí, světlo může do určité míry ovlivňovat také náladu (LeGates et al., 2012; Fernandez et al., 2018). V dřívějších pracích bylo zjištěno, že právě modré světlo má v porovnání s červeným světlem pozitivní efekt na náladu, kdy se ukázalo jako vhodný doplněk pro léčbu depresivních stavů (Strong et al., 2009). V další studii byl na skupině osob starších 60 let prokázán pozitivní efekt širokospektrálního bílého světla na náladu a depresi při ranním vystavení se tomuto světlu na jednu hodinu po dobu třech týdnů (Lieverse et al., 2011). V našem výzkumu jsme testovali efekt světla na náladu

pomocí dotazníku Geriatrické škály deprese (GDS), zjišťující míru deprese u starších pacientů. Před instalací osvětlení jsme zjistili lepší náladu u skupiny testovaných participantů, ve druhé fázi došlo ke zlepšení u obou skupin, u kontrolní skupiny bylo toto zlepšení analýzou pomocí párového t-testu určeno jako signifikantní. Ve třetí fázi došlo k dalšímu zlepšení pouze u experimentální skupiny, párový t-test prokázal tento rozdíl v porovnání s první fázi jako signifikantní, nicméně i u kontrolní skupiny bylo skóre ve třetí fázi v porovnání s první fázi signifikantně lepší. Je otázkou, zda je tedy na místě hovořit o pozitivním vlivu instalovaného osvětlení, který se projevil souvislým zlepšením nálady u testované skupiny. Je také pravděpodobné, že na celkové náladě se velmi projevila protipandemická opatření v domově seniorů. Obě skupiny účastníků trávily většinu roku v uzavřených prostorách, ale testovaná skupina trávila čas pod nově instalovaným plnospektrálním světlem, jehož účinky mohly udržení lepší nálady pomoci.

To, že hlavně modrá složka světla může mít pozitivní vliv na kognici, paměť i náladu (Fernandez et al., 2018; Tonetti and Natale, 2019), se nám tak podařilo částečně potvrdit a jistý pozitivní vliv tedy výměna osvětlení pravděpodobně měla. Zdá se, že i výměna osvětlení ve veřejných prostorách, kde se pohybovala kontrolní skupina, pozitivně ovlivnila kognitivní výkon.

6.2. Aktigrafie

Z dat získaných aktigrafickým měřením jsme vybrali několik parametrů – denní spánek, relativní amplitudu rytmu v pohybové aktivitě, mezidenní stabilitu a efektivitu spánku, které mohou odrážet změny v nastavení cirkadiánního systému v souvislosti se změněnými světelnými podmínkami.

6.2.1. Denní spánek

Denní spánek a zdřímnutí jsou u starších osob v populaci poměrně hojně rozšířené. Dotazníkové šetření provedené na populaci osob ve věku 70–89 let ukázalo, že prevalence denních zdřímnutí byla v testované populaci 54 % s tím, že průměrná délka denního zdřímnutí byla $55 \pm 41,2$ minuty (Picarsic et al., 2008). V naší studii se ukázalo, že 6 z našich participantů strávilo průměrně více než 60 minut denním spánkem a 13 účastníků spalo během dne alespoň 30 minut denně, což potvrzuje rozšířený jev denních zdřímnutí ve stáří (Picarsic et al., 2008). Instalace světla s denním světelným spektrem v kombinaci s nočním osvětlením bez obsahu modrého světla zajišťuje lepší synchronizaci cirkadiánních

rytmů a naší hypotézou bylo, že napomůže také konsolidaci spánku v nočních hodinách a zkrátí dobu denního spánku. Aktigrafickým měřením jsme zjistili, že testovaná skupina trávila denním spánkem v průměru více času, a to v první, listopadové fázi 44 minut, ve druhé, únorové fázi 69 minut a ve třetí fázi téměř 71 minut, zatímco u kontrolní skupiny to bylo 28 minut ve fázi první, ve druhé fázi necelých 55 minut a ve třetí fázi 57,5 minuty. I zde se pravděpodobně projevilo nerovnoměrné rozdělení obou skupin a vliv zdravotního stavu a věku jednotlivých účastníků. U obou skupin jsme sledovali v průběhu celého experimentu postupné zvyšování doby denního spánku, u kontrolní skupiny byly statisticky párovým t-testem zjištěny signifikantní rozdíly mezi fázemi. U testované skupiny rozdíly nebyly signifikantní, což je bezpochyby dobrý výsledek. Je však otázkou, jestli je možné přičítat jej novému osvětlení, neboť denním spánkem trávili účastníci v experimentální skupině v každé etapě v průměru více času než kontrolní participanti a je možné, že tato doba již např. z režimových důvodů nemůže být prodlužována. Důvodem, proč mohlo dojít u obou skupin ke zvýšení průměrné doby denního spánku je např. vliv ročního období. Účastníci nosili aktigrafická zařízení již v průběhu ledna, tedy v období, kdy jsou omezené možnosti pohybu venku. Svoji roli mohla sehrát také protipandemická opatření, izolace osob od aktivit mimo domov seniorů a pravděpodobně více času bez určeného programu.

6.2.2. Relativní amplituda

Snížení amplitudy cirkadiánního rytmu bývá uváděno jako jeden z příznaků celkového oslabení cirkadiánního systému ve stáří (Harper et al., 2005). V naší studii jsme chtěli zjistit, zda bude mít instalované biodynamické osvětlení, které dokáže vytvořit větší kontrast mezi dnem a nocí, vliv na zlepšení funkce cirkadiánního systému a zvýšit tak amplitudu cirkadiánního rytmu.

Z našich dat jsme opět zjistili rozdíly mezi testovanými a kontrolními participanty. V první fázi byl rozdíl podle analýzy nepárovým t-testem signifikantní. Ve druhé fázi jsme sledovali mírné zlepšení u obou skupin, avšak nebylo významné v porovnání s první fází. Ve třetí fázi se projevilo možný pozitivní vliv nového osvětlení. Zatímco u testované skupiny nedošlo prakticky k žádné změně, u kontrolní skupiny došlo k mírnému snížení relativní amplitudy. Je tedy možné, že bez instalovaného biodynamického osvětlení by se RA experimentální skupiny propadla podobně jako u kontrolní. Zdá se, že efekt světla se tedy může projevit až po delší době, což odpovídá tomu, že ve stáří dochází k dezorganizaci a oslabení cirkadiánního systému, ať už v důsledku úbytku VIP neuronů, jak ukázaly pitvy

39 lidských mozků lidí ve věku 6 až 91 let (Hofman and Swaab, 1994), tak v důsledku některých patofyziologických změn světločivného aparátu oka (La Morgia et al., 2010; Kessel et al., 2011; Yan and Wang, 2016), a trvá tak delší dobu, než se pozitivní vliv projeví. I v tomto případě však bylo měření ve třetí fázi poznamenáno výrazným snížením počtu participantů z testované skupiny, a tudíž získaná data ze třetí fáze nejsou úplná a nemusí tak zcela odrážet skutečný efekt osvětlení.

6.2.3. Mezidenní stabilita

Mezidenní stabilita je ukazatel podobnosti periody a fáze cirkadiánních rytmů v sérii po sobě jdoucích dnů. Faktor mezidenní stability se v naší studii ukázal být lepší u kontrolní skupiny v prvních dvou fázích. Ve třetí fázi došlo k částečnému zlepšení u dvou subjektů testované skupiny ale také u třech subjektů skupiny kontrolní, ačkoliv u dalších kontrolních subjektů je zřetelné zhoršení. Z těchto dat je zřejmé, že krátkodobý účinek nového osvětlení na stabilitu cirkadiánního rytmu v pohybové aktivitě není signifikantní a pro posouzení dlouhodobého účinku se naší studie nezúčastnil dostatečný počet subjektů proto, abychom mohli udělat alespoň indikativní závěr.

6.2.4. Efektivita spánku

Stárnutí bývá spojováno se zhoršením kvality a efektivitu spánku (Miner and Kryger, 2020). V naší studii jsme aktigraficky změřili efektivitu spánku v populaci našich participantů, abychom ověřili, zda plnospektrální denní osvětlení, které tvoří kontrast s jantarovým nočním osvětlením, ovlivní efektivitu spánku našich participantů. Naměřené hodnoty byly velmi vyrovnané v celém průběhu studie s tím, že kontrolní skupina měla nevýznamně vyšší efektivitu spánku. Ačkoliv jsme se ve třetí fázi opět potýkali s nedostatkem údajů, zejména u testované skupiny, mohli jsme sledovat, že u 2 testovaných subjektů došlo ke značnému zlepšení, zatímco u kontrolní skupiny se hodnoty téměř neměnily nebo se mírně zhoršily.

Zda je trend postupného mírného zlepšení ve zjišťovaných aktigrafických parametrech možné přičítat novému osvětlení, je diskutabilní. Můžeme však říct, že u testované skupiny jsme nezjistili negativní efekt a trend ve vývoji výsledků aktigrafického měření ukazuje, že mohlo mít pozitivní efekt na fungování cirkadiánního systém testovaných participantů.

6.3. Rytmus melatoninu

V poslední části naší práce jsme zhodnotili efekt biodynamického osvětlení na parametry rytmu melatoninu ve slině.

6.3.1. Křivka melatoninu

Produkce melatoninu je řízena cirkadiánně tak, že nejvyšší hladiny dosahuje v noci a nejnižší během dne. Z našich dat jsme sestavili křivku produkce melatoninu a potvrdili tak její cirkadiánní charakter. Rytmus melatoninu je ve stáří také spojován s jistými charakteristickými změnami. K těm patří například snížená noční produkce melatoninu (Zhao et al. 2002) v kontrastu s jeho zvýšenou denní hladinou (Zhou et al., 2003), dále také časnější nástup jeho večerní produkce (Zhou et al., 2003), v důsledku zkracování endogenní periody (Zhou et al., 2003; Harper et al., 2005), ovšem s posunem maxima až k pozdějším hodinám (Duffy et al., 2002) než u mladších osob. To se ukázalo i na našich výsledcích, kdy maximum jsme naměřili u obou skupin kolem 3. hodiny ranní (6. odběrový čas), zatímco postupné zvyšování hladiny jsme sledovali již kolem 6. hodiny večer (3. odběrový čas). Výsledky našeho měření jsou tak v souladu s dříve provedenými experimenty.

Vzhledem k tomu, že hladina melatoninu je velice individuální, museli jsme zjištěné koncentrace přepočítat na násobky maxima každého jednotlivého participanta, abychom mohli hodnoty normalizovat a mezi sebou porovnat.

6.3.2. Noční hladina melatoninu

Při zjišťování změn v noční produkci melatoninu jsme zjistili nepatrný rozdíl mezi kontrolní a testovanou skupinou, nicméně statisticky nevýznamný. V první a druhé fázi byly hodnoty obou skupin velmi podobné a nezaznamenali jsme výraznější změny ani u jedné skupiny. Ve třetí fázi se změnil počet participantů u obou skupin. U kontrolní skupiny jsme sledovali poměrně výrazný, ale ne signifikantní nárůst nočních hodnot. U testované skupiny došlo celkově k mírnému zhoršení, nicméně k výraznějšímu zhoršení došlo pouze u 2 z 5 hodnocených participantů.

Vliv instalovaného biodynamického osvětlení na noční produkci melatoninu se nám nepodařilo jednoznačně prokázat. Podíl na tom mohlo mít to, že ačkoliv jsme personál instruovali, aby u testované skupiny nepoužívali plnospektrální světla v noci, pokud to nebude nutné, zjistili jsme, že k tomu opakovaně docházelo a mohlo to tak negativně

ovlivnit naše výsledky. Zajisté se také projevil velký úbytek participantů ve třetí fázi, v důsledku čehož se nám tak nepodařilo získat data od všech účastníků. Na základě našich dat nemůžeme potvrdit výrazný vliv instalovaného osvětlení na noční produkci melatoninu, na druhou stranu jsme nesledovali ani jeho výraznější negativní efekt.

6.3.3. Denní hladina melatoninu

Ačkoliv jsme v první fázi jsme zjistili mírně vyšší hodnoty denní hladiny melatoninu u testované skupiny v porovnání s kontrolní skupinou, ve druhé fázi došlo nejen ke snížení hodnot u obou skupin, pokles v denní hladině melatoninu byl také u testovaných participantů potvrzen párovým t-testem jako hraničně signifikantní. Ve třetí fázi však došlo u obou skupin opět k nárůstu, ačkoliv nebylo signifikantní.

Zjištěný hraničně signifikantní pokles u testovaných účastníků ve druhé etapě studie považujeme jako ukazatel, který naznačuje, že instalované denní plnospektrální prokognitivní osvětlení pozitivně ovlivnilo participanty experimentální skupiny. O tom svědčí i to, že pokles jsme zaznamenali i u kontrolních účastníků, kteří sice neměli osvětlení instalované přímo na pokojích, nicméně ve společných prostorách mu byli vystaveni a mohl se tak projevit pozitivní efekt, ačkoliv pokles nebyl tak výrazný. Zhoršení ve třetí fázi jsme sledovali jak u kontrolních, tak u testovaných subjektů, a tak předpokládáme, že zhoršení nebylo dáno přímo efektem nového osvětlení. Domníváme se, že k tomu mohlo dojít opět v důsledku protipandemických opatření, kdy rezidenti domova seniorů nesměli opouštět pokoje a netrávili tak žádný čas venku v přirozeném denním osvětlení. Tím patrně nedocházelo k dostatečné světelné synchronizaci a jak bylo diskutováno výše, ačkoliv má instalované osvětlení parametry, kterými se velmi podobá přirozenému slunečnímu svitu, nemůže ho zcela nahradit.

6.3.4. Amplituda rytmu melatoninu

Při zjišťování amplitudy rytmu melatoninu se opět projevilo nerovnoměrné rozdělení skupiny našich participantů a u kontrolní skupiny jsme tak zjistili v první a druhé fázi studie větší amplitudu. U obou skupin jsme však sledovali mírné zlepšení ve druhé fázi, u testované skupiny bylo dokonce párovým t-testem zjištěno jako hraničně signifikantní, což odráží i výraznější pokles denní hladiny melatoninu u těchto subjektů než u skupiny kontrolní. Ve třetí fázi se trend změnil, u kontrolní skupiny došlo totiž k mírnému zhoršení, zatímco u poloviny testovaných subjektů jsme zjistili naopak zlepšení.

V naší práci jsme hodnotili celkem 12 parametrů, popisujících fungování cirkadiánního systému a kognitivních schopností našich účastníků, a sledovali jejich změny v důsledku tříměsíčního a ročního pobytu pod experimentálním biodynamickým světlem. Výsledky této skupiny jsme srovnávali s parametry kontrolní skupiny, která byla vystavena také novému, avšak nikoliv biodynamickému světlu. Naše výsledky ukazují, že biodynamické osvětlení nemá negativní vliv na měřené fyziologické funkce účastníků, skutečně pozitivních výsledků jsme však našli velmi málo. Hlavním důvodem byly nestejně hodnoty výchozích parametrů mezi oběma skupinami, tedy nestejný zdravotní stav participantů v obou skupinách. Tento faktor se potom mohl promítnout do odlišné citlivosti na světlo, např. i v důsledku významnější medikace u osob z testované skupiny. Obě skupiny byly formovány na základě technických a ekonomických nároků firmy provádějící světelné instalace v pokojích našich participantů. V dalších experimentech by se však měly technické požadavky na instalaci podřídit optimální metodice pro biologické testování a účastníci by měli být rozdělení stejnoměrně, např. podle výchozích dotazníků DAD-CZ, GDS či ACE-R.

Dalším zásadním nedostatkem byl relativně malý počet účastníků, a zejména významný úbytek participantů ve 3. fázi testování. Ačkoliv počty účastníků odrážely finanční možnosti zadavatelské firmy, je potřeba s podobným úbytkem v dlouhodobějších studiích počítat a navýšit výchozí počty participantů do takové míry, aby v ročním odstupu byly skupiny statisticky hodnotitelné.

Do našeho experimentu také zásadním způsobem vstoupila pandemie koronaviru SARS-CoV-2. Zůstává otázkou, jak se projevily důsledky protipandemických opatření na testovaných parametrech. Je pravděpodobné, že participanté netrávili příliš času venku a nebyli vystaveni přirozenému dennímu světlu v dostatečné míře. To může vysvětlovat, proč ve třetí etapě dochází k celkovému zhoršení řady parametrů. U některých parametrů však došlo ke zhoršení ve větší míře u kontrolní skupiny než u testovaných, kteří měli zajištěnou alespoň částečnou kompenzaci denní světelné synchronizace díky pro-kognitivnímu plnospektrálnímu osvětlení, a naopak v noci nebyli rušeni modrou složkou původního osvětlení, které je instalované v ostatních prostorách domova seniorů.

Cílem tohoto mezioborového komplexního projektu bylo přinést široký pohled na účinnost tohoto inovativního osvětlení nejen z biologického hlediska, ale také z pohledu možnosti instalace a využití i v dalších sociálních a zdravotnických zařízeních. Firma

Spectrasol proto prováděla samostatný průzkum, který nebyl součástí této studie, ale některé jeho výsledky se k závěrům této studie přímo vztahují. Naše validované dotazníky ukázaly pozitivní trend v kvalitě spánku a náladě v důsledku změny osvětlení, který byl potvrzen i v průzkumu firmy Spectrasol, ve kterém 36 % testovaných hodnotilo spánek jako subjektivně lepší a 9 % testovaných participantů potvrdilo výrazné zlepšení nálady po instalaci osvětlení. Zároveň bylo osvětlení celkově kladně přijato i ostatními obyvateli Domova seniorů TGM, kdy 82 % hodnotilo změnu pozitivně a pro 60 % účastníků znamenala změna větší jistotu při pohybu v noci.

Ačkoliv naše studie neposkytuje jednoznačně prokazatelné výsledky, na základě dílčích dat, můžeme tvrdit, že se změna osvětlení pozitivně odrazila na fungování cirkadiánního rytmu, kvalitě spánku či náladě. Výměna osvětlení také zlepšila bezpečnost a životní komfort obyvatel Domova seniorů TGM v Berouně.

Závěr

Cirkadiánní systém reguluje v organismu celou řadu fyziologických funkcí, z nichž nejvýraznější je rytmus spánku a bdění, ale i rytmus psychických procesů jako je nálada či kognitivní výkon. Jeho dostatečná synchronizace světlem v kontrastu se světelnými podmínkami během noci se tak významně odráží ve správném fungování organismu. Tyto podmínky bývají zřídka zachovávány v sociálních zařízeních, a zejména domovy seniorů vystavují klienty nadměrnému světlu v noci a nezajišťují dostatečné denní světlo.

Cílem této studie tedy bylo zhodnotit účinnost biodynamického osvětlení instalovaného v části Domova seniorů TGM v Berouně. Podařilo se nám prokázat kladný vliv na náladu testovaných participantů, validovanými dotazníky jsme ukázali, že u obou skupin došlo k postupnému zlepšení ve druhé fázi, ovšem efekt výraznějšího zlepšení se ve třetí fázi zachoval jen u testované skupiny. Naše výsledky také prokázali snížení denní hladiny melatoninu, ačkoliv nebylo signifikantní, u testovaných účastníků, v důsledku toho i zvýšení amplitudy rytmu melatoninu. To považujeme za velice významné, neboť amplituda melatoninu dobře odráží sílu cirkadiánního rytmu. Na základě těchto výsledků spolu s nezávislým průzkumem firmy Spectrasol můžeme shrnout, že instalované biodynamické osvětlení mělo pozitivní vliv na cirkadiánní systém našich participantů, ale i na náladu, kognici, bezpečnost pohybu a celkový komfort. Ačkoliv je denní světlo nenahraditelné, biodynamické osvětlení dokáže jeho nedostatek částečně, a zejména v kombinaci s přirozeným denním světlem a vhodným nočním osvětlením, kompenzovat.

Vedlejším výsledkem této studie byla i nová zkušenost výzkumného týmu s organizací podobných studií. Díky tomu, že naše studie byla poměrně dlouhodobá a využili jsme v České republice inovativní osvětlení, byl náš experiment unikátní a významně mezioborový. Naše práce pomohla odhalit metodické nedostatky, kterým se v organizaci příštích takto rozsáhlých projektů dokážeme vyhnout a zlepšit tak výpovědní hodnotu našich dat.

Seznam použité literatury

- Adan, A., Natale, V., 2002. Gender Differences in Morningness–Eveningness Preference. *Chronobiology International* 19, 709–720. <https://doi.org/10.1081/CBI-120005390>
- Akerstedt, T., Knutsson, A., Alfredsson, L., Theorell, T., 1984. Shift work and cardiovascular disease. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 10, 409–414. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2302>
- Arangino, S., Cagnacci, A., Angiolucci, M., Vacca, A.M.B., Longu, G., Volpe, A., Melis, G.B., 1999. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *The American Journal of Cardiology* 83, 1417–1419. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00112-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00112-5)
- Archer, S.N., Robilliard, D.L., Skene, D.J., Smits, M., Williams, A., Arendt, J., von Schantz, M., 2003. A Length Polymorphism in the Circadian Clock Gene *Per3* is Linked to Delayed Sleep Phase Syndrome and Extreme Diurnal Preference. *Sleep* 26, 413–415. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.4.413>
- Arendt, J., Skene, D.J., 2005. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews* 9, 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.05.002>
- Aronson, B.D., Johnson, K.A., Loros, J.J., Dunlap, J.C., 1994. Negative feedback defining a circadian clock: autoregulation of the clock gene frequency. *Science* 263, 1578–1584. <https://doi.org/10.1126/science.8128244>
- Aschoff, J., 1954. Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. *Naturwissenschaften* 41, 49–56. <https://doi.org/10.1007/BF00634164>
- Bailey, S.L., Heitkemper, M.M., 2001. Circadian Rhythmicity of Cortisol and Body Temperature: Morningness–Eveningness Effects. *Chronobiology International* 18, 249–261. <https://doi.org/10.1081/CBI-100103189>
- Bass, J., 2012. Circadian topology of metabolism. *Nature* 491, 348–356. <https://doi.org/10.1038/nature11704>
- Berson, D.M., Dunn, F.A., Takao, M., 2002. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. *Science* 295, 1070–1073. <https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Blask, D.E., Sauer, L.A., Dauchy, R.T., 2002. Melatonin as a Chronobiotic / Anticancer Agent: Cellular, Biochemical, and Molecular Mechanisms of Action and their Implications for Circadian-Based Cancer Therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2, 113–132. <https://doi.org/10.2174/1568026023394407>
- Boden, G., Ruiz, J., Urbain, J.L., Chen, X., 1996. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 271, E246–E252. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246>

- Cagnacci, A., Cannoletta, M., Renzi, A., Baldassari, F., Arangino, S., Volpe, A., 2005. Prolonged Melatonin Administration Decreases Nocturnal Blood Pressure in Women*. *American Journal of Hypertension* 18, 1614–1618. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.008>
- Cagnacci, A., Elliott, J.A., Yen, S.S., 1992. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 75, 447–452. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1639946>
- Chen, S.-K., Badea, T.C., Hattar, S., 2011. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. *Nature* 476, 92–95. <https://doi.org/10.1038/nature10206>
- Daneault, V., Hébert, M., Albouy, G., Doyon, J., Dumont, M., Carrier, J., Vandewalle, G., 2014. Aging Reduces the Stimulating Effect of Blue Light on Cognitive Brain Functions. *Sleep* 37, 85–96. <https://doi.org/10.5665/sleep.3314>
- Didikoglu, A., Maharani, A., Payton, A., Pendleton, N., Canal, M.M., 2019. Longitudinal change of sleep timing: association between chronotype and longevity in older adults. *Chronobiology International* 36, 1285–1300. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1641111>
- Duffy, J.F., Zeitzer, J.M., Rimmer, D.W., Klerman, E.B., Dijk, D.-J., Czeisler, C.A., 2002. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 282, E297–E303. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00268.2001>
- Evans, J., Silver, R., 2016. The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timekeeping System of the Body, in: *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical*, Second Edition. pp. 2241–2288. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4_66
- Fernandez, D.C., Fogerson, P.M., Lazzarini Ospri, L., Thomsen, M.B., Layne, R.M., Severin, D., Zhan, J., Singer, J.H., Kirkwood, A., Zhao, H., Berson, D.M., Hattar, S., 2018. Light Affects Mood and Learning through Distinct Retina-Brain Pathways. *Cell* 175, 71-84.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.004>
- Gallego, M., Virshup, D.M., 2007. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8, 139–148. <https://doi.org/10.1038/nrm2106>
- Gau, D., Lemberger, T., von Gall, C., Kretz, O., Le Minh, N., Gass, P., Schmid, W., Schibler, U., Korf, H.W., Schütz, G., 2002. Phosphorylation of CREB Ser142 Regulates Light-Induced Phase Shifts of the Circadian Clock. *Neuron* 34, 245–253. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00656-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00656-6)
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H.B., Davis, F.C., Wilsbacher, L.D., King, D.P., Takahashi, J.S., Weitz, C.J., 1998. c. *Science* 280, 1564–1569. <https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564>
- Gillette, M., Tischkau, S., 1999. Suprachiasmatic nucleus: The brain's circadian clock. *Recent progress in hormone research* 54, 33–58; discussion 58.

- 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, 1165. <https://doi.org/10.1038/nn768>
- Griffin, E.A., Staknis, D., Weitz, C.J., 1999. Light-Independent Role of CRY1 and CRY2 in the Mammalian Circadian Clock. *Science* 286, 768–771. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.768>
- Gubin, D.G., Gubin, G.D., Waterhouse, J., Weinert, D., 2006. The Circadian Body Temperature Rhythm in the Elderly: Effect of Single Daily Melatonin Dosing. *Chronobiology International* 23, 639–658. <https://doi.org/10.1080/07420520600650612>
- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V., Cermakian, N., 2005. Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors. *Journal of Biological Rhythms* 20, 391–403. <https://doi.org/10.1177/0748730405277232>
- Hannibal, J., Ding, J.M., Chen, D., Fahrenkrug, J., Larsen, P.J., Gillette, M.U., Mikkelsen, J.D., 1997. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP) in the Retinohypothalamic Tract: A Potential Daytime Regulator of the Biological Clock. *J Neurosci* 17, 2637–2644. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-07-02637.1997>
- Hannibal, J., Moller, M., Ottersen, O.P., Fahrenkrug, J., 2000. PACAP and glutamate are co-stored in the retinohypothalamic tract. *Journal of Comparative Neurology* 418, 147–155. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000306\)418:2<147::AID-CNE2>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000306)418:2<147::AID-CNE2>3.0.CO;2-#)
- Harper, D.G., Volicer, L., Stopa, E.G., McKee, A.C., Nitta, M., Satlin, A., 2005. Disturbance of Endogenous Circadian Rhythm in Aging and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 13, 359–368. <https://doi.org/10.1097/00019442-200505000-00004>
- Hattar, S., KUMAR, M., PARK, A., TONG, P., TUNG, J., YAU, K.-W., BERSON, D.M., 2006. Central Projections of Melanopsin-Expressing Retinal Ganglion Cells in the Mouse. *J Comp Neurol* 497, 326–349. <https://doi.org/10.1002/cne.20970>
- Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D.M., Yau, K.-W., 2002. Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science* 295, 1065–1070. <https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- Hofman, M.A., Swaab, D.F., 1994. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Research* 651, 134–142. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90689-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90689-0)
- Horne, J.A., Ostberg, O., 1976. A Self Assessment Questionnaire to Determine Morningness Eveningness in Human Circadian Rhythms. *International journal of chronobiology* 4, 97–110.
- Kalsbeek, A., Drijfhout, W.-J., Westerink, B.H.C., Heerikhuizen, J.J. van, Woude, T.P. van de, Vliet, J. van der, Buijs, R.M., 1996. GABA Receptors in the Region of the

Dorsomedial Hypothalamus of Rats Are Implicated in the Control of Melatonin and Corticosterone Release. *NEN* 63, 69–78. <https://doi.org/10.1159/000126937>

- Kalsbeek, A., Fliers, E., Hofman, M.A., Swaab, D.F., Buijs, R.M., 2010. Vasopressin and the Output of the Hypothalamic Biological Clock. *Journal of Neuroendocrinology* 22, 362–372. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.01956.x>
- Kessel, L., Siganos, G., Jørgensen, T., Larsen, M., 2011. Sleep Disturbances Are Related to Decreased Transmission of Blue Light to the Retina Caused by Lens Yellowing. *Sleep* 34, 1215–1219. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1242>
- Khalsa, S.B.S., Jewett, M.E., Cajochen, C., Czeisler, C.A., 2003. A Phase Response Curve to Single Bright Light Pulses in Human Subjects. *The Journal of Physiology* 549, 945–952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- 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, 3107–3110. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.12.3107>
- Kleitman, N., 1963. *Sleep and Wakefulness*. University of Chicago Press.
- Koopman, A.D.M., Rauh, S.P., van 't Riet, E., Groeneveld, L., van der Heijden, A.A., Elders, P.J., Dekker, J.M., Nijpels, G., Beulens, J.W., Rutters, F., 2017. The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hoorn Study. *Journal of Biological Rhythms* 32, 359–368. <https://doi.org/10.1177/0748730417713572>
- Kume, K., Zylka, M.J., Sriram, S., Shearman, L.P., Weaver, D.R., Jin, X., Maywood, E.S., Hastings, M.H., Reppert, S.M., 1999. mCRY1 and mCRY2 Are Essential Components of the Negative Limb of the Circadian Clock Feedback Loop. *Cell* 98, 193–205. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81014-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81014-4)
- Kunz, D., Schmitz, S., Mahlberg, R., Mohr, A., Stöter, C., Wolf, K.-J., Herrmann, W.M., 1999. A New Concept for Melatonin Deficit: On Pineal Calcification and Melatonin Excretion. *Neuropsychopharmacology* 21, 765–772. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00069-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00069-X)
- La Morgia, C., Ross-Cisneros, F.N., Sadun, A.A., Hannibal, J., Munarini, A., Mantovani, V., Barboni, P., Cantalupo, G., Tozer, K.R., Sancisi, E., Salomao, S.R., Moraes, M.N., Moraes-Filho, M.N., Heegaard, S., Milea, D., Kjer, P., Montagna, P., Carelli, V., 2010. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* 133, 2426–2438. <https://doi.org/10.1093/brain/awq155>
- LeGates, T.A., Altimus, C.M., Wang, H., Lee, H.-K., Yang, S., Zhao, H., Kirkwood, A., Weber, E.T., Hattar, S., 2012. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* 491, 594–598. <https://doi.org/10.1038/nature11673>

- LeGates, T.A., Fernandez, D.C., Hattar, S., 2014. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci* 15, 443–454.
<https://doi.org/10.1038/nrn3743>
- Lewy, A.J., Ahmed, S., Jackson, J.M.L., Sack, R.L., 1992. Melatonin Shifts Human Circadian Rhythms According to a Phase-Response Curve. *Chronobiology International* 9, 380–392. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
- Lieverse, R., Van Someren, E.J.W., Nielen, M.M.A., Uitdehaag, B.M.J., Smit, J.H., Hoogendijk, W.J.G., 2011. Bright Light Treatment in Elderly Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry* 68, 61–70.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.183>
- 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, 91–102.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80350-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80350-5)
- Liu, T., Borjigin, J., 2005. N-acetyltransferase is not the rate-limiting enzyme of melatonin synthesis at night. *J Pineal Res* 39, 91–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2005.00223.x>
- Maestroni, G.J.M., 1993. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *Journal of Pineal Research* 14, 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.1993.tb00478.x>
- Maronde, E., Stehle, J.H., 2007. The mammalian pineal gland: known facts, unknown facets. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 18, 142–149.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.03.001>
- Maywood, E.S., Reddy, A.B., Wong, G.K.Y., O'Neill, J.S., O'Brien, J.A., McMahon, D.G., Hattar, A.J., Okamura, H., Hastings, M.H., 2006. Synchronization and Maintenance of Timekeeping in Suprachiasmatic Circadian Clock Cells by Neuropeptidergic Signaling. *Current Biology* 16, 599–605.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.02.023>
- Miner, B., Kryger, M.H., 2020. Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics* 15, 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.02.016>
- Mintz, E.M., Marvel, C.L., Gillespie, C.F., Price, K.M., Albers, H.E., 1999. Activation of NMDA Receptors in the Suprachiasmatic Nucleus Produces Light-Like Phase Shifts of the Circadian Clock In Vivo. *J. Neurosci.* 19, 5124–5130.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05124.1999>
- Mishima, K., Okawa, M., Shimizu, T., Hishikawa, Y., 2001. Diminished Melatonin Secretion in the Elderly Caused by Insufficient Environmental Illumination. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 129–134.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7097>

- Moore, R.Y., 1996. Chapter 8 Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 103–119.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60403-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60403-3)
- Newman, L.A., Walker, M.T., Brown, R.L., Cronin, T.W., Robinson, P.R., 2003. Melanopsin Forms a Functional Short-Wavelength Photopigment. *Biochemistry* 42, 12734–12738. <https://doi.org/10.1021/bi035418z>
- Pandiperumal, S., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D., Maestroni, G., Zisapel, N., Cardinali, D., 2008. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 85, 335–353.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.04.001>
- Park, Y.M., Matsumoto, K., Seo, Y.J., Kang, M.J., Nagashima, H., 2002. Changes of Sleep or Waking Habits by Age and Sex in Japanese. *Percept Mot Skills* 94, 1199–1213.
<https://doi.org/10.2466/pms.2002.94.3c.1199>
- Patrick, Y., Lee, A., Raha, O., Pillai, K., Gupta, S., Sethi, S., Mukeshimana, F., Gerard, L., Moghal, M.U., Saleh, S.N., Smith, S.F., Morrell, M.J., Moss, J., 2017. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol. Rhythms* 15, 217–225. <https://doi.org/10.1007/s41105-017-0099-5>
- Picarsic, J.L., Glynn, N.W., Taylor, C.A., Katula, J.A., Goldman, S.E., Studenski, S.A., Newman, A.B., 2008. Self-Reported Napping and Duration and Quality of Sleep in the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 56, 1674–1680. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01838.x>
- Pittendrigh, C.S., 1960. Circadian Rhythms and the Circadian Organization of Living Systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 25, 159–184.
<https://doi.org/10.1101/SQB.1960.025.01.015>
- Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F., Rollag, M.D., 2000. A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *J. Neurosci.* 20, 600–605.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-02-00600.2000>
- Ralph, M.R., Foster, R.G., Davis, F.C., Menaker, M., 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247, 975–978.
<https://doi.org/10.1126/science.2305266>
- Reppert, S.M., 1997. Melatonin Receptors: Molecular Biology of a New Family of G Protein-Coupled Receptors. *J Biol Rhythms* 12, 528–531.
<https://doi.org/10.1177/074873049701200606>
- Reppert, S.M., Weaver, D.R., 2002. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418, 935.
- Ripperger, J.A., Schibler, U., 2006. Rhythmic CLOCK-BMAL1 binding to multiple E-box motifs drives circadian Dbp transcription and chromatin transitions. *Nat Genet* 38, 369–374. <https://doi.org/10.1038/ng1738>

- Roenneberg, T., Allebrandt, K.V., Merrow, M., Vetter, C., 2012. Social Jetlag and Obesity. *Current Biology* 22, 939–943. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.03.038>
- Roenneberg, T., Kuehne, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., Merrow, M., 2007. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews* 11, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.005>
- Roenneberg, T., Pramstaller, P.P., Guth, A., Merrow, M., 2004. A marker for the end of adolescence. *Current Biology* 14.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., Merrow, M., 2003. Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms* 18, 80–90. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>
- Rooszendaal, B., van Gool, W.A., Swaab, D.F., Hoogendijk, J.E., Mirmiran, M., 1987. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging. *Brain Research* 409, 259–264. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90710-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90710-4)
- Ruiter, M., Fleur, S.E.L., Heijningen, C. van, Vliet, J. van der, Kalsbeek, A., Buijs, R.M., 2003. The Daily Rhythm in Plasma Glucagon Concentrations in the Rat Is Modulated by the Biological Clock and by Feeding Behavior. *Diabetes* 52, 1709–1715. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1709>
- Sangoram, A.M., Saez, L., Antoch, M.P., Gekakis, N., Staknis, D., Whiteley, A., Fruechte, E.M., Vitaterna, M.H., Shimomura, K., King, D.P., Young, M.W., Weitz, C.J., Takahashi, J.S., 1998. Mammalian Circadian Autoregulatory Loop: A Timeless Ortholog and mPer1 Interact and Negatively Regulate CLOCK-BMAL1-Induced Transcription. *Neuron* 21, 1101–1113. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80627-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80627-3)
- Shilo, L., Dagan, Y., Smorjick, Y., Weinberg, U., Dolev, S., Komptel, B., Shenkman, L., 2000. Effect of Melatonin on Sleep Quality of Copd Intensive Care Patients: A Pilot Study. *Chronobiology International* 17, 71–76. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101033>
- Sinoo, M.M., van Hoof, J., Kort, H.S.M., 2011. Light conditions for older adults in the nursing home: Assessment of environmental illuminances and colour temperature. *Building and Environment* 46, 1917–1927. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2011.03.013>
- Skaper, S.D., Floreani, M., Ceccon, M., Facci, L., Giusti, P., 1999. Excitotoxicity, Oxidative Stress, and the Neuroprotective Potential of Melatonin. *Annals NY Acad Sci* 890, 107–118. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07985.x>
- Starkey, S.J., Walker, M.P., Beresford, I.J.M., Hagan, R.M., 1995. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in vitro: *NeuroReport* 6, 1947–1951. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00029>
- Strong, R.E., Marchant, B.K., Reimherr, F.W., Williams, E., Soni, P., Mestas, R., 2009. Narrow-band blue-light treatment of seasonal affective disorder in adults and the

- influence of additional nonseasonal symptoms. *Depression and Anxiety* 26, 273–278. <https://doi.org/10.1002/da.20538>
- Tan, D., 1993. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1, 57–60.
- Teclerian-Mesbah, R., Horst, G.J.T., Postema, F., Wortel, J., Buijs, R.M., 1999. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus–pineal pathway. *Journal of Comparative Neurology* 406, 171–182. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990405\)406:2<171::AID-CNE3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990405)406:2<171::AID-CNE3>3.0.CO;2-U)
- Toh, K.L., Jones, C.R., He, Y., Eide, E.J., Hinz, W.A., Virshup, D.M., Ptáček, L.J., Fu, Y.-H., 2001. An hPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep Phase Syndrome. *Science* 291, 1040–1043. <https://doi.org/10.1126/science.1057499>
- Tonetti, L., Natale, V., 2019. Effects of a single short exposure to blue light on cognitive performance. *Chronobiology International* 36, 725–732. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1593191>
- Vandewalle, G., Schwartz, S., Grandjean, D., Wuillaume, C., Balteau, E., Degueldre, C., Schabus, M., Phillips, C., Luxen, A., Dijk, D.J., Maquet, P., 2010. Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. *PNAS* 107, 19549–19554. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010180107>
- Weaver, D.R., Stehle, J.H., Stopa, E.G., Reppert, S.M., 1993. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 76, 295–301. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8381796>
- Winn, B., Whitaker, D., Elliott, D.B., Phillips, N.J., 1994. Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35, 1132–1137.
- Wittmann, M., Dinich, J., Mellow, M., Roenneberg, T., 2006. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int.*
- Yan, J., Wang, H., Liu, Y., Shao, C., 2008. Analysis of Gene Regulatory Networks in the Mammalian Circadian Rhythm. *PLOS Computational Biology* 4, e1000193. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000193>
- Yan, S.-S., Wang, W., 2016. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. *Int J Ophthalmol* 9, 1066–1074. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.07.21>
- Yannielli, P.C., Molyneux, P.C., Harrington, M.E., Golombek, D.A., 2007. Ghrelin Effects on the Circadian System of Mice. *J. Neurosci.* 27, 2890–2895. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3913-06.2007>
- Yu, W., Nomura, M., Ikeda, M., 2002. Interactivating Feedback Loops within the Mammalian Clock: BMAL1 Is Negatively Autoregulated and Upregulated by CRY1, CRY2, and PER2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 290, 933–941. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6300>

Zhao, Z.-Y., Xie, Y., Fu, Y.-R., Bogdan, A., Touitou, Y., 2002. AGING AND THE CIRCADIAN RHYTHM OF MELATONIN: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF CHINESE SUBJECTS 30–110 YR OF AGE. *Chronobiology International* 19, 1171–1182. <https://doi.org/10.1081/CBI-120015958>

Zhou, J.-N., Liu, R.-Y., van Heerikhuize, J., Hofman, M.A., Swaab, D.F., 2003. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age: *Salivary melatonin rhythm in aging*. *Journal of Pineal Research* 34, 11–16. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2003.01897.x>

Internetové zdroje

Časopis Světlo [online]. Kristýna Sousedíková: 2017 - Dopad LED osvětlení na lidský organismus, dostupné z <http://www.odbornecasopisy.cz/svetlo/clanek/dopad-led-osvetleni-na-lidsky-organismus>—2660 [cit.22.6.2021]