

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Biochemie spánku

Ivana Truhlářová

Bakalářská práce

2017

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Ivana Truhlářová**
Osobní číslo: **C12301**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Biochemie spánku**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Seznamte se s literárními údaji zabývající se biochemií spánku
2. Vypracujte přehlednou práci pojednávající o biochemii spánku
3. Zaměřte se na metabolismus bdícího, usínajícího a probouzejícího se jedince

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce:

doc. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce:

12. prosince 2014

Termín odevzdání bakalářské práce:

7. července 2017



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. dubna 2017

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 7. 7. 2017



Ivana Truhlářová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala panu doc. Mgr. Romanu Kand'árovi, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, poskytnutí cenných rad, a mimo jiné i za projevenou ochotu při zkompletování celé práce.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za pevné nervy a podporu v průběhu vypracování bakalářské práce.

ANOTACE

Tato práce se zaměřuje na biochemii spánku, charakteristiku spánku, polysomnografické vyšetření, popis částí mozku, které jsou činné při spánku a probuzení. Dále se zabývá chemickými látkami, které ovlivňují spánek.

KLÍČOVÁ SLOVA

spánek, fáze spánku, mezimozek, neurotransmitery, acetylcholin, katecholaminy, serotonin, spánkový cyklus

TITLE

Biochemistry of sleep

ANNOTATION

Bachelor thesis is focused on biochemistry of sleep, characteristics of sleep, polysomnographic examination, description of parts of the brain, which are active during the sleep and awakening. It also deals with the chemicals, which affects sleep.

KEYWORDS

sleep, phases of sleep, diencephalon, neurotransmitters, acetylcholine, catecholamines, serotonin, sleep cycle

OBSAH

Úvod	12
1 Spánek.....	13
1.1 Fyziologie spánku	14
1.2 Spánek v průběhu života	14
1.3 Význam a funkce spánku.....	15
1.4 Fáze a stádia spánku	16
1.4.1 Fáze REM.....	16
1.4.2 Fáze NREM	16
1.5 Mechanismus spánku a probuzení	17
1.6 Snění.....	17
1.7 Spánková hygiena	18
1.8 Poruchy spánku.....	19
2 Polysomnografické vyšetření	21
2.1 Metoda zápisu - registrace.....	21
2.1.1 Elektroencefalogram	21
2.1.2 Elektrookulogram.....	22
2.1.3 Elektromyogram	22
2.2 Metoda popisu - interpretace	22
2.2.1 Bdělost.....	22
2.2.2 Spánek 1 NREM	23
2.2.3 Spánek 2 NREM	23
2.2.4 Spánek 3 NREM a spánek 4 NREM.....	23
2.2.5 REM spánek.....	23
2.3 Prostředí registrace.....	25
2.3.1 Spánkové a nespánkové EEG	25
3 Části mozku činné při spánku a probouzení	26

3.1	Uspořádání mozku	26
3.2	Mezimozek	26
3.2.1	Thalamus	26
3.2.2	Hypothalamus	26
3.3	Cirkadiánní rytmus	27
3.3.1	Syndrom zpožděné spánkové fáze	28
3.3.2	Syndrom časně spánkové fáze	28
4	Chemické látky ovlivňující spánek	29
4.1	Neurotransmisní systémy	29
4.2	Neurotransmitery a neuromodulátory	30
4.2.1	Acetylcholin.....	32
4.2.2	Katecholaminy	32
4.2.3	Serotonin.....	33
4.2.4	Melatonin.....	33
4.2.5	Histamin	34
4.2.6	Glutamát a GABA.....	35
4.2.7	Hypokretin a orexin.....	36
4.2.8	Cytokiny	37
4.2.9	Růstový hormon.....	37
4.2.10	Prolaktin a vazoaktivní intestinální peptid	38
4.2.11	Adenosin.....	38
4.2.12	Radikál oxidu dusnatého	38
5	Jiné FAKTORY ovlivňující spánek.....	39
5.1	Spánek a kardiovaskulární systém	39
5.2	Spánek a alkohol	39
6	Závěr	40
	Literatura.....	41

Seznam obrázků

Obrázek 1: Činnost mozku během spánku (dostupné z https://www.howsleepworks.com)	24
Obrázek 2: Schéma normálního hypnogramu (dostupné z http://www.istrazime.com)	25
Obrázek 3: Dráhy působící na mozkovou kůru při udržování bdělosti (11)	29
Obrázek 4: Epifýza - šišinka mozková (dostupné z http://intuitivni-videni.cz)	34
Obrázek 5: Glutamát, glutamin a GABA (40)	36

SEZNAM ZKRATEK

ARAS – aktivační retikulární aferentní systém, z angl. Ascending Reticular Activating System

ASPS – syndrom časně spánkové fáze, z angl. Advanced Sleep Phase Syndrome

CNS – centrální nervová soustava

DSPS – syndrom zpožděné spánkové fáze, z angl. Delayed Sleep Phase Syndrome

EKG – elektrokardiograf

EEG – elektroencefalograf

EMG – elektromyograf

EOG – elektrookulograf

GABA – kyselina γ -aminomáselná, z angl. γ -aminobutyric acid

IL-1 – interleukin 1

NREM – bez rychlých pohybů očí, z angl. Non-Rapid Eye Movements

PNS – periferní nervová soustava

REM – rychlé pohyby očí, z angl. Rapid Eye Movements

SCN – suprachiasmatické jádro, z angl. suprachiasmatic nucleus

SCT – terapie řízených stimulů, z angl. Stimulus Control Therapy

SPZ – subparaventrikulární zóna

SWS – spánek pomalých vln, delta spánek, z angl. Slow Wave Sleep

TMN – jádro bradavkového výběžku, z angl. tuberomammillary nucleus

TNF – tumor nekrotizující faktor

VLPO – ventrolaterální preoptická oblast, z angl. ventrolateral preoptic area

ÚVOD

„*I spánek je taková malá smrt.*“ Tento citát pronesl známý chorvatský spisovatel Ivan Raos, který měl na mysli onu známou myšlenku (hypotézu), která pochází již ze starověku. V řecké mytologii spánek považovali jako poslední tajemství, a tím je myšlen konec života (1).

Tato bakalářská práce se zabývá biochemií spánku a je zaměřena na metabolismus bdícího, usínajícího a probouzejícího se jedince. Spánek už je dlouhá tisíciletí považován za jednu z nejdůležitějších potřeb. Vždy se říkalo a dodnes se říká „vyspíme se na to“ nebo také „ráno moudřejší večera“. Spánek nemůžeme považovat za stav naprostého klidu, jelikož jsme schopni vnímat i okolní vjemy jako je dětský pláč, který probudí matku ze spánku. Ve spánku přemýšlíme a také tvoříme vzpomínky.

Cílem této práce je obeznámit čtenáře s tím, co například spánek je, jak se měří a jaké biochemické procesy při spánku probíhají.

1 SPÁNEK

Spánek považujeme za jednu ze základních, přirozených a fyziologicky potřebných nezbytností pro správnou funkci organismu (paměť, řeč, kreativita). Mezi další neodmyslitelné potřeby patří příjem potravy, vyměšování, zajištění tepelné pohody a jiné, bez kterých se náš organismus neobejde (1).

Spánek je opakující se stav organismu, charakterizovaný změnou činnosti mozku, která je doprovázena ztrátou vědomí a podstatným snížením citlivosti na vnější podněty. Spánek není současnou neurofyziologií čistě vnímán jako oddechové období, kdy mozek relaxuje, ale jako intenzivní specifická aktivita, která navazuje na činnost mozku v bdělém stavu. V mozku jsou oblasti, které jsou utlumeny a některé pracují dál. Je to díky tomu, že mozek není ve spánku zatížený stejnoměrně (2).

Všeobecně je spánek chápán jako útlumově-relaxační fáze organismu, při níž se většina funkcí nachází v útlumu, a mimo jiné dochází k uvolnění svalstva, snížení teploty těla, zpomalení dýchání a snížení krevního tlaku. Spánek je neodmyslitelně vratný děj, což v tomto případě znamená, že člověka je snadné ze spánku probudit. Toto je hlavní rozdíl oproti kómatu či hibernaci (3).

Z vnějšího pohledu je lidský spánek charakterizován neměnnou polohou těla a minimálním pohybem, nejčastěji vleže a se zavřenýma očima. Avšak někteří savci jsou schopni spát s očima otevřenýma (dobytek), někteří vestoje (koně) nebo mohou být zavěšeni za nohy (netopýři). Ryby například při spánku plavou (4).

Každý živý organismus je nastavený tak, že funguje ve dvou režimech, a to ve fázi bdění a ve fázi spánku. Délka spánku je u člověka individuální, ale obecně se uvádí, že dospělá osoba denně prospí 6 až 9 hodin, tzn., že průměrně lidem spánek zabere asi třetinu života (5).

Délka spánku se liší s věkem a dalšími faktory. Co se týče věku, kojenci by měli spát v průměru 18 až 20 hodin a nároky na spánek se s věkem snižují. Mezi další faktory, ovlivňující délku spánku, jsou vyšší/nížší pracovní výkony, stresové situace, a mimo jiné i vnější prostředí (světlo, hluk); (6).

Spánkový deficit, kdy jedinec spí v průměru 5 hodin denně a méně, způsobuje vážné nebezpečí pro náš organismus. Vystavuje tělo stresovým situacím, na které nemůže adekvátně reagovat. Člověk je unavený, malátný, otupělý, podrážděný, celkově ochablý a zcela nesoustředěný. Ovlivňuje tak jedince jako takového, ale i lidi v jeho bližším či širším okolí. Dlouhodobější nedostatek spánku je velká zátěž pro organismus a vede k nebezpečí vzniku stresu a migrén. Tato odchylka od normálu se nazývá insomnie. Naopak dlouhodobý spánek, v průměru nad 10 hodin denně, se nazývá hypersomnie (7).

Kvalitu našeho spánku může ovlivňovat řada faktorů, jedná se převážně o biologicko-fyziologické faktory, jako je věk, nemoc, strava, příjem tekutin, fyzická aktivita. Dále jsou to faktory prostředí (hluk, teplota prostředí, kvalita ovzduší v místnosti, světlo). V neposlední řadě jsou to psychicko-duchovní faktory (stres, ztráta blízké osoby, zaměstnání nebo smyslu života, nejistota, úzkost); (8).

1.1 Fyziologie spánku

Z fyziologického hlediska je to funkční, heterogenní stav organismu, pro který jsou charakteristická rozdílná stádia a přechody, které nabývají změn v chování, změn vegetativních, a mimo jiné endokrinních (9).

Během spánku naše tělo relaxuje, jednotlivé procesy v našem těle se zpomalí a dochází k regenerační obnově. Z fyziologického hlediska dojde ke změně jednotlivých funkcí, jako je například teplota lidského těla, srdeční rytmus a změna hladiny hormonů (10).

Řízení spánku lze vyjádřit dvěma skupinami. První skupina řízení spánku je pasivní, při které je spánek důsledkem nedostatku bdělosti. Druhá skupina řízení spánku je aktivní, kdy spánek je aktivně řízeným dějem. V řízení spánku převažuje aktivní děj, pasivní prvky se uplatňují při somnolenci (11).

1.2 Spánek v průběhu života

V každé vývojové fázi života dochází ke změnám spánku. Spánkový rytmus je jiný v dětství a jiný v dospělosti. Tyto změny rytmu spánku jsou způsobeny převážně jiným stupněm vyzrálosti centrálního nervového systému (CNS). Liší se i délka spánku v různých fázích života jedince. U novorozenců je délka spánku založena na střídání spánku a bdění. Závislá je na příjmu potravy, podle toho se délka spánku ustálí na 2 až 4 hodinové intervaly.

Postupem času se bdění prodlužuje a čím dál tím více se soustřeďuje do denní doby a postupně se prodlužuje i noční spánek. Cirkadiánní rytmus je zřejmý již od třetího měsíce života. Nejdelší časový úsek spánku je mezi půlnocí a pátou hodinou ranní. Ustálení rytmu je závislé na rodinné výchově, a také na uvědomování si denní a noční doby. Dítě po šestém měsíci života již dokáže spát převážně v noci. Ke konci prvního roku života dítěte můžeme již hovořit o bifázickém rytmu. V tomto rytmu dítě spí v průměru 14 až 15 hodin. Spánek nebývá často souvislý, ale převažuje spánek v noci, kdy bývá doplněn maximálně dvěma krátkými spánky během dne. Denní spánek opouští většina dětí před nástupem do základní školy, zkracuje se tak délka spánku ve dne. U dítěte se začíná utvářet monofázický cirkadiánní rytmus. Během prvního roku života dítěte jsou rozlišovány tři stavy bdění (klidné bdění, aktivní bdění a také pláč), kromě jiného jsou rozlišovány dva specifické a skvěle organizované spánkové stavy (liší se osobitými projevy ve fyziologických ukazatelích).

U adolescentů se délka spánku pohybuje okolo devíti hodin, tím se adolescenti přibližují délce spánku dospělých jedinců. V období 25. a 30. roku života dochází k výjimečné situaci, kdy se objevuje tendence prodlužování délky spánku. V dnešní době mladí lidé posunují svůj spánek do pozdních hodin.

Od 30. roku života pak dochází ke změně spánkové architektury, dochází k poklesu schopnosti, efektivity i průběhu spánku. Zhoršuje se rapidně i kvalita spánku, a to obvykle po dosažení 40. roku života, následně se podtrhuje od 50. roku života (11; 12).

1.3 Význam a funkce spánku

Hlavní význam spánku je především v regeneraci CNS. Jedinec se takto zotavuje z jakékoli předešlé fyzické činnosti nebo se vyrovnává s psychickým nátlakem. Další význam spánku je v tzv. plasticitě neuronů, která je nutná k tvorbě paměti, a to krátkodobé i dlouhodobé. Při nekvalitním spánku tedy dochází ke zhoršenému učení a zároveň klesá rychlost a přesnost ukládání informací. Spánek je úzce spjat s řízením endokrinního systému organismu. Hormonální sekrece je ovlivněna tzv. cirkadiánním rytmem (střídání dne a noci) a hormony jsou tedy vylučovány v různém časovém sledu (viz dále). Z tohoto důvodu je možné, že některé hormonální změny jsou způsobeny poruchami spánku nebo stářím, přičemž tyto lidé mají zhoršenou kvalitu spánku. Spánek je velmi důležitý pro správné fungování imunity. Přestože krátkodobý nedostatek spánku může mít dokonce příznivý vliv na imunitní systém, jeho dlouhodobý nedostatek naopak obranyschopnost podlamuje a neprospívá jí (3).

1.4 Fáze a stádia spánku

V 50. letech 20. století bylo objeveno a prokázáno, že spánek má 2 fáze, a to fázi REM (z angl. Rapid Eye Movements) a NREM (z angl. Non-Rapid Eye Movements), jejich střídání je v cyklických rytmech. Díky objevu fáze REM a jeho vztahu ke snění bylo vyvráceno tvrzení, že spánek je pasivním dějem, a naopak bylo potvrzeno, že je vysoce aktivním dějem. Hlavní rozdíl mezi bdícím člověkem a jedincem v REM spánku je v aktivitě mozku, pozorované na elektroencefalogramu (EEG). EEG křivky jsou výrazně rozdílné (13).

1.4.1 Fáze REM

Jedná se o paradoxní nebo také nesynchronizovaný, či aktivní spánek (9). Na křivce EEG jsou zřetelně vidět pohyby očí a na elektromyogramu (EMG) je viditelný malý svalový tonus. Tento spánek je typický pro snění. Fáze spánku REM nastupuje, jakmile se v mozku zvýší hladina noradrenalinu. Podle EEG je mozek v průběhu REM různě aktivní, dokonce více než v bdělém stavu. V průměru u dospělého člověka tvoří fáze spánku REM čtvrtinu celkové doby spánku, oproti tomu u novorozence tvoří polovinu, ve stáří dochází k poklesu přibližně na 15 %. Většina svalů je v této fázi ochablá. V této fázi dochází ke stažení cév, což vysvětluje, proč se v ranních fázích spánku vyskytuje hodně srdečních příhod. Při smrštění cév je srdce více namáháno. Mozková kůra je v REM fázi aktivní jako v bdělém stavu. Během REM spánku se předpokládá, že probíhá konsolidace paměti, přebírají se informace a probíhají různé myšlenkové procesy. Pokud je REM spánek znemožňován, pak následují problémy s pamětí a koncentrací (14; 15).

1.4.2 Fáze NREM

Jedná se o synchronní spánek, dříve označován jako SWS spánek (z angl. Slow Wave Sleep); (9). NREM spánek je typický pro hluboké spaní. Kvalita a množství spánku v této fázi zodpovídají za odpočnutí organismu. Záleží také na tom, kolik proběhlo během uplynulé noci cyklů, a v kterém jsme se právě probudili (16). Podle EEG křivky můžeme NREM spánek rozdělit do čtyř stěžejních stádií, které odpovídají hloubce spánku.

1. **Stádium** – může trvat několik sekund, ale i minut, a je charakterizované přechodem od bdění k usínání. Dochází zde ke zpomalení tepové a dechové frekvence, zpomaluje se pohyb očí a také svalová aktivita. Velmi záleží na tom, jak moc je člověk unavený. Na EEG jsou vlny nepravidelné a snižuje se jejich aktivita.

2. **Stádium** – považuje se za lehký spánek, kdy dochází ke zpomalení procesů v organismu. Na EEG se objevují krátké úseky rytmických vln, kterým se říká spánková vřeténka. Amplituda spánkového vřeténka náhle klesá a narůstá.
3. **Stádium** – je stádiem označovaným jako středně hluboký spánek, jedinec se v této fázi špatně probouzí. Lze jej probudit hlukem, dětským pláčem, či voláním jeho jména. Na EEG se objevují malé delta vlny.
4. **Stádium** – jedná se o velmi hluboký spánek, kdy v jeho průběhu dochází k úplné svalové relaxaci a také obnově fyzických sil. Na EEG se objevuje více než 50 % delta vln. Díky výskytu delta vln ve třetí a čtvrté fázi, kdy je jejich výskyt velký, se tato stádia někdy nazývají delta spánek (8).

1.5 Mechanismus spánku a probuzení

Dospělý se po usnutí dostane téměř ihned do první fáze spánku, tzn. 1. stádia synchronního spánku (NREM), který trvá několik minut. Následuje 2. stádium, která trvá 60 až 90 minut a po uplynutí této doby nastupuje 3. stádium a chvíli na to 4. stádium synchronního spánku. Po tomto spánku, trvajícím v průměru 120 minut, se objeví spánek paradoxní (REM), který trvá 10 až 20 minut. Postupným přecházením do etap se spánek více a více prohlubuje. Mozek se poté vrací do první fáze synchronního spánku a postupně přechází opět do paradoxního spánku. Takto popsaný cyklus se za noc, v přepočtu osmi hodin, opakuje čtyřikrát až šestkrát a každý z nich trvá asi 90 minut. Vždy platí, že spánek NREM, a po ní následující fáze REM, tvoří spánkový cyklus (6).

1.6 Snění

Snění se odehrává během spánku a je závislé na CNS. V každodenním životě se nám děje řada věcí, které se následně projevují v našich snech, jsou útržkovité a velmi nepředvídatelné. Po probuzení se nám často sny nevybavují nebo jen částečně ve formě útržků. Na některé sny, které mají silný emoční náboj, nedokážeme zapomenout ani po probuzení. Sny mohou být ovlivněny traumatizovaným zážitkem a jeví se jako noční můry a děsy, po kterých se většinou rychle probouzíme. Děs se objevuje převážně v první polovině noci, oproti tomu noční můry se vyskytují většinou až v druhé polovině noci. Mechanismy, které prolínají naše vzpomínky do snů, jsou stále neznámé. Některé naše sny si můžeme těžko vybavit, jedná se především o sny, které se odehrávají ve fázi NREM. Sny, které si vybavíme i po probuzení, se odehrávají ve fázi REM, mají výraznější vzpomínku.

Snění se dělí na:

- a) **Hypnagogické snění** – jedná se o snění, ke kterému dochází při usínání. Dochází k deformaci vnímání a vyskytují se pouze obrazy, nikoliv děj.
- b) **Hypnopompické snění** – tento typ snění vzniká při spontánním probuzení. Často je velmi těžké ho odlišit od snění při REM spánku.
- c) **Přemýšlivé snění** – v tomto případě má jedinec myšlenky, které nemají halucinogenní obsah.
- d) **Klasické snění** – v tomto případě se už nejedná pouze o obrazy, ale odehrává se zde už i děj, či více dějů. Jedná se o vizuální sny, ve kterých se objevují známé i neznámé osoby. Často se zde odehrávají sny se sexuálním podtextem a jsou velmi emotivní.
- e) **Lucidní sny** – tyto sny můžeme sami ovlivnit, uvědomujeme si je a vyskytují se převážně ve fázi spánku REM (17).

1.7 Spánková hygiena

Jedná se o přehled obecných doporučení, která jsou určena těm, kteří mají problémy s nedostatečným a nekvalitním spánkem. Následující zásady jsou určeny těm lidem, kteří trpí poruchami spánku, které nejsou způsobeny onemocněním:

- dostatečný přívod tekutin,
- ticho a dostatečné zatemnění,
- šálek kávy a čaje by měl být nejpozději ve 14., maximálně 15. hodině,
- cvičení ráno i přes den,
- větrat před spaním,
- v průběhu noci nekouřit, atd.

Podstatou spánkové hygieny je vytvořit si pravidelné návyky, které budou podporovat spánek. Systematičtější přístupem je tzv. terapie řízených stimulů (SCT, z angl. Stimulus Control Therapy). Při této terapii jde o to, aby postel byla určena pouze ke spánku. Do postele by se mělo jít až v době, kdy se jedinec cítí být unavený. V současné době je spánková hygiena doporučována, ale dosud se jí zabýval jen malý počet studií, které ukázaly jen nepatrné zlepšení (18; 19).

1.8 Poruchy spánku

V dnešní době, kdy se zrychluje životní tempo, dochází k častějšímu výskytu spánkových poruch, a mimo jiné přibývá i pacientů s onkologickým, kardiovaskulárním a duševním onemocněním. Podle mezinárodní klasifikace se porucha spánku rozděluje do čtyř skupin:

1. dyssomnie,
2. parasomnie,
3. navrhované poruchy spánku,
4. poruchy spánku související s aktuálním psychickým (stres) a fyzickým (onemocnění, bolest) stavem jedince.

Dyssomnie, neboli obtížné usínání, zahrnuje téměř všechny poruchy týkající se délky a kvality spánku. Patří sem nespavost (insomnie), nadměrná spavost (hypersomnie), porucha cirkadiánní rytmicity a další.

Parasomni lze definovat jako nechtěné, či nepříjemné vjemy (chování) vyskytují se především během spánku. Tato porucha může být vázaná na NREM nebo REM spánek. Poruchy probuzení z NREM spánku jsou popisovány náhlým ukončením NREM spánku, které nevedou k úplné bdělosti, nýbrž ke kombinované formě spánku a bdění. Mezi takový typ parasomnie řadíme:

- a) Náměsíčnost (*lunatismus*)** – vzniká po abnormální probuzení v průběhu delta spánku. Dochází k opakovaným epizodám automatického chování a jednání. Touto poruchou trpí převážně děti. Většinou mívá mírnější průběh a incidenty náměsíčnosti nejsou příliš časté. Náměsíčnost přestává okolo 15. roku života. Jedinec vykonává složité činnosti v průběhu hlubokého stádia spánku NREM, dokáže se pohybovat a vyhýbat se překážkám. Někdy se to, ale bez úrazu neobejde. Činnost náměsíčného se může ostatním zdát přirozená, ovšem někdy se jedinec může vymočit mimo toaletu, vylézt z místnosti oknem a vykonat mnoho jiných zvláštností, které by za bdělého stavu nikdy neudělal.
- b) Noční děsy** – projevují se posazením se na posteli, výkřiky, jsou doprovázené prudkým a rázným chováním, někdy se může objevovat i agresivní chování. Mezi další projevy patří panická úzkost, která se projevuje v prvních hodinách nočního spánku. Dítě je většinou duchem nepřítomné, jeho výraz v tváři odráží děs, jeho kůže může být zpocená. Dítě většinou nereaguje na podněty uklidnění, vzpírá se a nedá se probudit. Jen ve výjimečných případech dojde k navázání kontaktu s okolím, kdy

nám dítě sdělí útržkovitě svůj sen či pocit strachu a děsu. Tak jako u náměsíčnosti, postihuje noční děs hlavně děti, dospělé jedince jen výjimečně. Jedná se o poruchu, která má rodinný výskyt, může postihovat i několik generací v rodině. Ve většině případů nevyžaduje tato porucha léčbu.

- c) **Noční pomočování** – nazývané *enuresis nocturna*, se může vyskytovat v průběhu celého spánku, bez ohledu na spánkovou fázi. Dochází k samovolné mikci, kdy se jedinec nestačí probudit při kontrakci močového měchýře. Noční pomočování může mít i příčinu u jiných poruch, jako jsou psychické či organické. O prvotním pomočování hovoříme, pokud příčina poruchy není odhalena. Touto poruchou trpí děti. Kolem 5. roku života se tato porucha stabilizuje a nedochází již k pomočování. Není tomu tak u všech, v některých případech dochází k pomočování dokonce až do období dospívání i později.
- d) **Skřípání zubů ve spánku** – ve spánku dochází k pravidelnému pohybu žvýkacích svalů, které jsou doprovázeny skusováním nebo skřípáním zubů. Mezi jedny z nejčastějších příčin se řadí anomálie zubů a skusu, dále jsou to psychologické potíže a stres. Jsou běžné i u jedinců s mentální retardací.
- e) **Spánková opilst** – jedná se o zmatenost člověka po náhlém probuzení z NREM spánku. Zmatenost je většinou bez pohybu, agresivity či neklidu. Jedinec je po probuzení dezorientovaný a není plně při vědomí.
- f) **Mluvení ze spánku** – projev mluvení v průběhu spánku se projevuje především v době, kdy jsou lidé často pod velkým náporům stresu. Další příčinou může být horečnatý stav.
- g) **Hypnagogické záškuby** – nejedná se o stereotypní záškuby, nýbrž o občasné fyziologické záškuby některých částí těla, zejména však dolních končetin. Tyto záškuby mají zapříčinění po velké námaze nebo také při psychickém stresu.

Naopak vázané poruchy na REM spánek, kdy se nám zdají sny, charakterizujeme jako nepřirozené jevy doprovázející spánek. Vyskytují se noční můry, spánkové obrny a poruchy chování v REM spánku.

Tzv. **navrhované poruchy spánku** nejsou prozatím zařazeny do poruch jako takových, jelikož nebyly řádně prokázány. Spadá sem porucha spánku spojená s těhotenstvím, potřebou krátkodobého spánku k docílení dokonalého vyspání a další.

Poruchy související s aktuálním psychickým a fyzickým stavem jedince zahrnují nejružnější psychózy (bludy, halucinace), pocity úzkosti a paniky, a jiné (5; 11; 20).

2 POLYSOMNOGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ

U všech živočišných a rostlinných buněk dochází k bioelektrické aktivitě. Elektrická aktivita je neodmyslitelným projevem života. Například v živočišné buňce, která má vnitřní záporné napětí, dochází k biochemickým procesům a pohybu iontů, zejména iontů sodíku a draslíku. Ionty přecházejí jednak uvnitř buňky nebo dojde k přesunu iontů mezi sousedními buňkami náležící jednomu orgánu. Pokud vezmeme v úvahu mozek, který obsahuje nespočetné množství buněk, mezi kterými dochází k této výměně iontů, získáme velké napětí, které lze snímat elektrodami zabudovanými na hlavě (především ve spánkové oblasti); (5).

K posuzování spánkových poruch a poruch bdění slouží metoda zvaná polysomnografie. Tu můžeme dále rozdělit na 3 základní metody, sloužící k odlišení jednotlivých fází spánku NREM, spánku NREM a REM, a mimo jiné i k posuzování bdělosti (11).

2.1 Metoda zápisu - registrace

První z parametrů (metod) je EEG, dále pak EMG a elektrookulogram (EOG):

- EEG – záznam elektrických potenciálů v mozku,
- EOG – záznam pohybů očí,
- EMG – záznam elektrické aktivity ze svalů.

Analogický záznam elektrických změn je elektrokardiograf (EKG), který snímá elektrickou aktivitu srdce. Nadále můžeme sledovat celkový pohyb těla, dýchání, krevní tlak a v neposlední řadě i srdeční frekvenci (5; 11).

2.1.1 Elektroencefalogram

EEG je záznam, který zaznamenává elektrické potenciály v mozku elektrodami umístěnými na hlavě. Mezinárodní konvence určuje rozmístění elektrod tzv. systémem 10/20, kdy je rozdělen obvod hlavy na oddíly po 10 % a 20 %. Elektrody se umisťují prefrontálně, frontálně, centrálně, parietálně, okcipitálně a temporálně. Přístroj měřící tuto aktivitu se nazývá elektroencefalograf (5; 11). EEG je jednou ze základních diagnostických metod, kdy lze posuzovat funkčnost/nefunkčnost jednotlivých mozkových částí na základě získané elektrické aktivity. Dále umožňuje hodnotit formy epilepsie a poruch spánku (21).

2.1.2 Elektrookulogram

EOG je metoda, která slouží k měření změn elektrického potenciálu okolo očí. Změna elektrického potenciálu je zapříčiněna rotací oka, jelikož se oko chová jako elektrický dipól (záporný pól se nachází na sítnici a kladný na rohovce). Elektrody jsou umístěny na obličejí na protilehlých stranách očí a podléhají více jednomu či druhému pólu, tzn., že vyvolávají změnu napětí, která je měřena a zaznamenána. Záznam, který je získán, se nazývá elektrookulogram. Tato metoda má využití v diagnostice mentálních poruch, schizofrenii a dalších poruch (22; 23).

2.1.3 Elektromyogram

Ke snímání EMG se využívají elektrody uložené přibližně v místech výstupu *nervus mentalis* nebo asi 2 cm od bradového výběžku kaudálně pod bradou ve vzájemné vzdálenosti asi 2 cm. Někdy se ke snímání využívá pouze jedna elektroda, která se přikládá ve střední čáře a spojuje se s elektrodami nad bradovým výběžkem. Způsob připevnění elektrod je při EMG stejný jako u registraci pohybu očí (11).

2.2 Metoda popisu - interpretace

Při interpretaci je doporučeno hodnotit graf po časových epochách, a to ve 20 nebo 30 sekundách. Pokud jsou během epochy přítomny dvě a více různých stádií, pak je epocha označena podle převládajícího stadia. Definuje se zde bdělost, čtyři stadia spánku NREM, spánek REM a také epocha pohybových artefaktů. Předcházející dělení má svůj fyziologický i klinický podklad (11).

2.2.1 Bdělost

Při poloze na zádech se na EEG objevují rychlé vlny beta o frekvenci 14 až 30 Hz a amplitudě vln 2–20 μV . Po zavření očí, kdy jsme stále při vědomí, se objevuje pomalejší rytmus alfa o frekvenci 8 až 12 Hz a amplituda vln v rozmezí 5–100 μV . Na EOG můžeme sledovat rychlé pohyby bulbů očí (11).

2.2.2 Spánek 1 NREM

Po bdění přichází pomalé usínání, kdy zmizí rytmus alfa, který je nahrazen rytmem théta o frekvenci 4 až 7 Hz a jsou přítomny i vertexové vlny. Amplituda vln je v rozmezí 5–100 μV , stejně jako u vln beta. Oční bulby se pomalu pohybují a svalová aktivita je relativně nižší než ve stavu bdění. Graf, získaný z EEG, se nejvíce podobá grafu získanému ve stádiu bdění. Spící je částečně při vědomí a jeho schopnost probudit se je velká (10; 11).

2.2.3 Spánek 2 NREM

Pro druhou fázi NREM spánku je typické snížení svalového napětí, kdy se zpomaluje elektrická činnost mozku. Spící ztrácí vědomí a dojde také k částečné ztrátě očních pohybů. Křivka EEG je tvořena vlnami théta, a díky prohlubování spánku se frekvence stále zpomaluje.

Pro tuto fázi spánku jsou určující spánková vřeténka, jinak nazývaná aktivita sigma o frekvenci 12 – 14 Hz, které trvají minimálně 0,5 sekund. Pro K-komplexy je typická ostrá, někdy vícečetná malá vlna, která se nachází před nebo za vřeténkem. První a druhou fázi nazýváme lehkým spánkem (3; 11).

2.2.4 Spánek 3 NREM a spánek 4 NREM

Třetí fáze se vyznačuje tzv. hlubokým spánkem, kdy oči nevykazují žádný pohyb. Můžeme se zde setkat s náměsíčností a také mluvením ze spánku. EMG vykazuje velmi nízkou aktivitu než ve spánku 2 NREM. Stále se zpomaluje činnost mozku a převažují vlny delta o frekvenci 2 Hz a méně, amplituda vln je 2–200 μV , tzn. nejnižší frekvence a nejvyšší amplituda. Graf, získaný z EEG, se nejvíce podobá grafu získanému ve stádiu kómatu. Ve spánku 3 NREM se K-komplexy nachází v minimálním množství a ve 4 NREM se nenachází vůbec. Třetí a čtvrté stádium nazýváme hlubokým spánkem (10; 11).

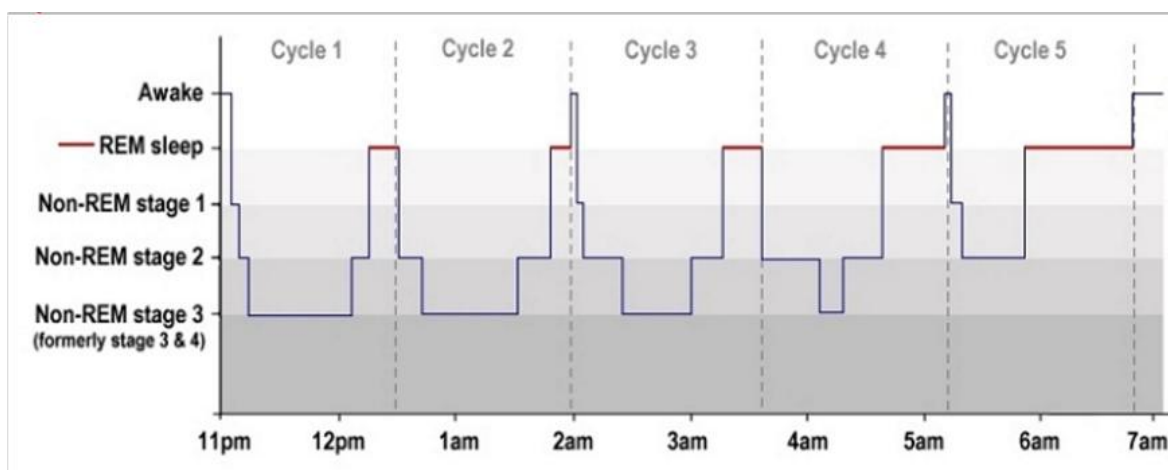
2.2.5 REM spánek

Poslední stupeň je definován jako nejhlubší spánek, kdy není lehké spícího probudit. Nejspíše dochází k ukládání informací a upevnění paměti, jedná se o tzv. deklarativní paměť. Tato fáze REM spánku je velmi podobná záznamu 1 NREM s tím rozdílem, že zde nejsou přítomny vertexové vlny. Naopak jsou přítomny typické pilovité vlny o frekvenci 2 – 4 Hz a nachází se většinou v krátké posloupnosti (sekvenci). Dochází k rychlému nepravidelnému pohybu očí. U EMG křivky je aktivita téměř nulová, dochází pouze k svalovým záškubům (myoklonie) a výrazným mimickým projevům (3; 11).

Často se REM spánek označuje jako paradoxní, a to kvůli vysoké metabolické aktivitě mozku, dýchání a srdeční rytmus jsou proměnlivé. Jak již bylo zmíněno výše, dochází k rychlým a nepravidelným pohybům očí, kromě jiného také k záškubům končetin a u mužů často nastává erekce (24).

Hypnogram – činnost mozku během fází REM a NREM spánku

Spánek postupuje ve čtyřech nebo pěti téměř pravidelných cyklech (obrázek 1). První cyklus začíná fází REM a trvá asi 90 minut, přičemž cykly po něm následující dosahují až 120 minut. Po každém cyklu následuje fáze NREM (fáze 3 - fáze 2 - fáze 1) a poté namísto probuzení může nastat krátké období REM spánku, než se vrátí zpět do NREM fáze (fáze 3 - fáze 2 - fáze 1) v novém cyklu. Na obrázku 1. můžeme vidět průběh jednotlivých cyklů spánku.



Obrázek 1: Činnost mozku během spánku (dostupné z <https://www.howsleepworks.com>)

Jednotlivé cykly se během noci časově mění. Na začátku, v první třetině, jsou cykly delší a převládá hluboký synchronní spánek, kdežto na konci, v poslední třetině, jsou cykly kratší a převládá spánek paradoxní. Postupem noci se cykly 3 a 4 zkracují a postupně mizí, stádium REM se prodlužuje. Po celkovém součtu připadá na 1. stádium synchronního spánku 5 až 10 %, pro 2. stádium 50 % a pro třetí, čtvrté stádium, včetně paradoxního spánku, 20 až 25 % (6; 15).

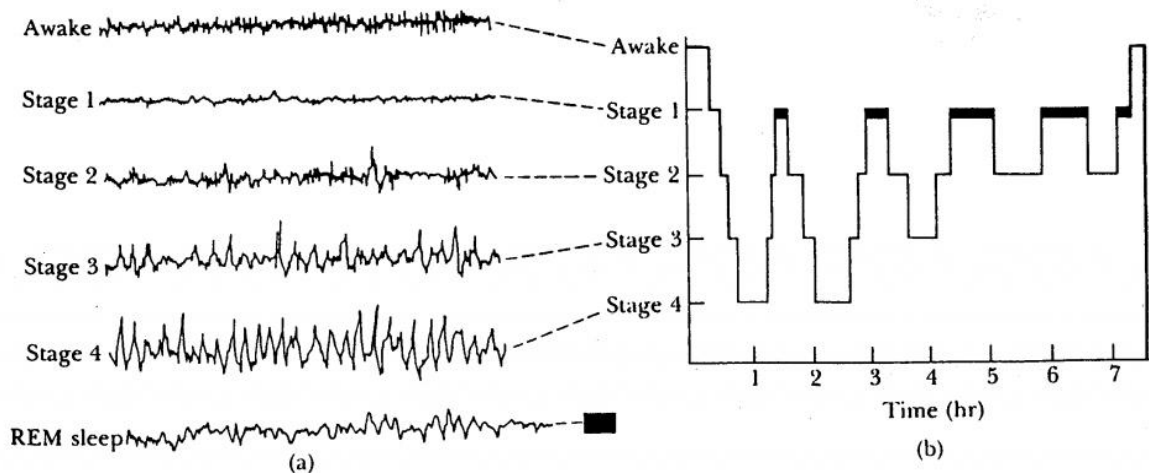
2.3 Prostředí registrace

Při hodnocení a následné vyhodnocení se využívají samostatné místnosti, kde se zkoumá nemocný, jak spí. Tato místnost by měla být zvukově a světelně izolovaná. V průběhu zkoumání by nemocný měl být po celou dobu snímán videokamerou, kdy tento záznam slouží laborantovi, jako průběžné informace o chování nemocného. Záznam je vhodný pro rozbor některých elektrofyziologických úkazů, z tohoto důvodu je potřeba, aby místnost byla osvětlena infračerveným světlem (hlavně lůžko). Laborant není v dané místnosti, ale v místnosti, která je v těsné blízkosti. Laborant je osoba, která vyhodnocuje a sleduje průběh spánku nemocného. Doporučuje se, aby nemocný měl jednu noc na aklimatizování se v dané místnosti, ale vzhledem k finanční náročnosti testování se to moc často neprojektuje (11).

2.3.1 Spánkové a nespánkové EEG

Skenování mozku EEG ukázalo, že existuje několik fází spánku, které se liší v typu vlny EEG, nebo také podle jejich amplitudy a frekvence. V různých fázích spánku vykazují EOG a EMG odlišnou svalovou aktivitu.

Na obrázku 2 jsou znázorněny stádia spánku při EEG vyšetření.



Obrázek 2: Schéma normálního hypnogramu (dostupné z <http://www.istrazime.com>)

REM spánek je charakteristický ochrnutím těla, mozková aktivita je podobná jako v bdělém stavu. Dochází k rychlým pohybům očí, zvyšuje se krevní tlak, puls, dýchání, ale také k záškubům svalů rukou a nohou. REM spánek je spojován se sny (25).

3 ČÁSTI MOZKU ČINNÉ PŘI SPÁNKU A PROBOUZENÍ

3.1 Uspořádání mozku

Nervová soustava plní především funkci řídicí. Skládá ze dvou částí, a to části centrální (CNS) a periferní (PNS); (16). Mozek je uložen v dutině lebeční a je tak chráněn před zraněním. Je považován za nejsložitější orgán našeho těla a dokáže ovlivnit i ostatní orgánové soustavy. Mícha se nachází ve středu páteře a pokračuje do lebky jako prodloužená mícha (*medulla oblongata*). Navazujícím místem je Varolův most (*pons Varoli*), na který dále navazuje střední mozek (*mesencephalon*). Prodloužená mícha, Varolův most a střední mozek společně tvoří mozkový kmen, na který nasedá dorzálně mozeček. Na předním konci mozkového kmene jsou větve nesoucí levou a pravou hemisféru, které tak tvoří koncový mozek (*telencephalon*). Koncový mozek se dále dělí na laloky frontální (čelní), parietální (temenní), temporální (spánkový) a okcipitální (týlní). Přední mozek se člení na koncový mozek a mezimozek (*diencephalon*); (5; 26). Mezimozek obsahuje dvě základní části, kterými jsou thalamus a hypothalamus. Thalamem prochází vzestupné dráhy.

3.2 Mezimozek

Mezimozek je uložen ve středu mozku a je tvořený thalamem a hypothalamem.

3.2.1 Thalamus

Jedná se o vejčité těleso, které je uloženo na vnitřní ploše každé hemisféry. Volná plocha thalamu se nazývá konvexní dorzální plocha. Vnitřní plocha thalamu tvoří boční stěny třetí mozkové komory. Zevní plochy, které sousedí s koncovým mozkem, ohraničuje bílý pás hmoty, který se nazývá vnitřní pouzdro. Některá jádra thalamu jsou posledním předstupněm mozkové kůry. Informace, které thalamus nepropustí, pro nás neexistují, ovšem to neznamená, že objektivně tyto informace nejsou. Thalamus je tzv. bránou vědomí. Takto jsou jádra thalamu chráněna před nadměrným množstvím informací. Thalamus ovlivňuje reaktivitu mozkové kůry (26; 27).

3.2.2 Hypothalamus

Tato část je tvořena neurony, které jsou seskupeny do hypothalamických jader. Mozkový podvěsek, který se s hypothalamem spojuje nervovými vlákny a cévami, je zavěšen na úzké stopce hypothalamu. Dvě související vzájemné funkce hypothalamických jader jsou

řízení autonomních reakcí a endokrinních funkcí. Hypothalamus se považuje za nejvyšší centrum v řízení vegetativních funkcí a má zásadní postavení v udržování cirkadiánních rytmů. Hraje hlavní úlohu při kontrole homeostázy. Kromě jiného, hypothalamus koordinuje funkci autonomního nervového systému, endokrinních žláz a vzorců chování, a to tak, aby v organismu byla zachována homeostáza. Je stanoven předpoklad, že v neuronech jsou zakódovány optimální hodnoty určitých parametrů vnitřního prostředí, ty hypothalamus neustále porovnává s aktuálními. Pokud se liší od nastavených, pak se snaží o normalizaci, a to zapojením autonomního nervového systému, endokrinního systému a změnou chování. Hypothalamus získává informace o aktuálních hodnotách vnitřního prostředí z příslušných receptorů, které jsou rozmístěny po celém těle. Změny chování docílí hypothalamus díky svým spojmům s limbickým systémem. Řada věcí ohledně hypothalamu není přesně známa, jedná se především o to, jak hypothalamus ovlivňuje autonomní nervový systém a limbický systém. Dále se přesně netuší, jak hypothalamus kontroluje tělesnou hmotnost a chuť k jídlu (26; 27).

Fyziologicky každé místo v mozku dominuje svou funkcí a specificky reaguje na vyvolané podněty. Struktury mozku, které se podílejí na spánku, jsou především struktury mozkového kmene, limbické struktury a mozková kůra. Mozková kůra zpracovává příslušné informace a spouští fyziologické pochody. Bdělost, nebo také probuzení má na starost aktivační retikulární aferentní systém (ARAS) a bez impulsů by byla mozková kůra v trvalém spánku. V paradoxním spánku (REM) aktivita těchto částí mozku vzrůstá, kdežto v synchronním spánku (N-REM) klesá (28).

3.3 Cirkadiánní rytmus

Cirkadiánní rytmy využívá lidské tělo pro řízení tělesné teploty a vylučování hormonů. Jedná se o vnitřní rytmy, o kterých rozhoduje suprachiasmatické jádro (SCN) v hypothalamu. Pokud spíme, pak ve spánku SCN vytváří cirkadiánní rytmus tak, že hormon melatonin je uvolňován z epifýzy (šišinky), která je uložena hluboko uprostřed mozku. Za tmy dochází ke zvýšenému uvolňování melatoninu a to způsobuje ospalost. Během dne potřebujeme být na slunečním světle, to proto, aby se mohlo náležitě aktivovat večerní vylučování melatoninu. Prekurzorem syntézy melatoninu je serotonin. Vnitřní rytmus je dlouhý, trvá okolo 24 hodin. Cirkadiánní rytmy pomáhají našemu mozku i tělu ke sladění, což je zásadní pro zachování zdraví. Při tzv. pásmové nemoci dochází k desynchronizaci endogenního rytmu SCN a vnějších vzorců světla a tmy. Desynchronizace se objevuje u lidí, kteří pracují na směny.

Jejich přehozený rytmus spánku ve dne a práci v noci, představuje pro mozek obrovskou zátěž (29; 30).

Pokud dojde ke zkrácení dne, je nemožné usnout podle místního času, protože čistá potřeba spánku je nízká. Naopak při prodloužení dne potřeba spánku, v důsledku delší bdělé periody, sílí a usínání podle místního času nečiní jedinci problémy (31).

Při poškození subparaventriculární zóny (SPZ) dochází k utlumení cirkadiánních rytmů spánku, pohybové aktivity, ale také k utlumení tělesné teploty. Pokud dojde k poškození dorzální části, pak jsou ovlivněny tělesné rytmy teploty. Při poškození ventrální části dochází k narušení rytmu spánku a také pohybové aktivity. Při poruše dorzomediálního jádra hypothalamu dochází ke snížení amplitudy rytmu spánku a tělesné teploty. Dorzomediální jádra hypothalamu inervují ventrolaterální předoční oblast daleko silněji, nežli SCN (14).

3.3.1 Syndrom zpožděné spánkové fáze

U syndromu zpožděné spánkové fáze (DSPS, z angl. Delayed Sleep Phase Syndrome) dochází k tomu, že pacienti usínají později, ale také později vstávají, než je běžné. Jedinci nemohou usnout v požadovanou dobu, nejsou schopni usnout dříve. DSPS se řadí mezi nejběžnější cirkadiánní poruchy, lze ho srovnat s insomnií na počátku doby spánku nebo také s ranní hypersomnií. Příčinou této poruchy bývají noční aktivity. Biologické hodiny lze seřadit kombinací metod chronoterapie a fototerapie, případně medikací (32).

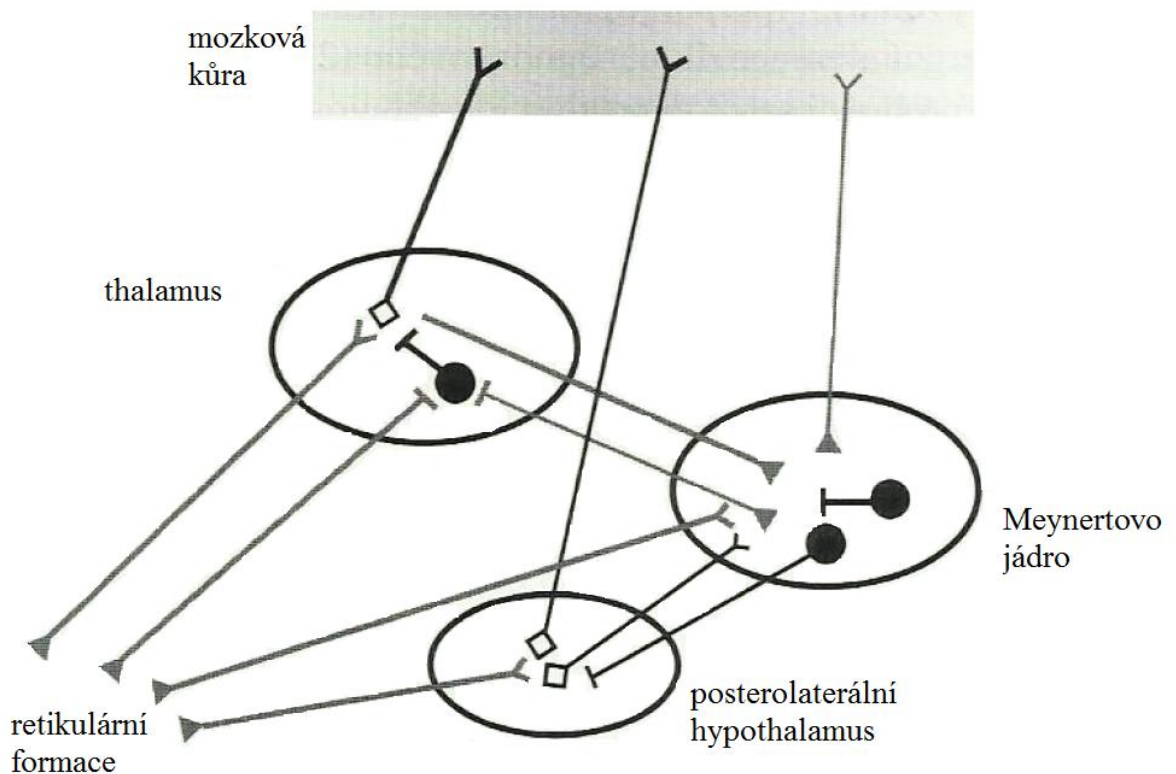
3.3.2 Syndrom časně spánkové fáze

Syndrom časně spánkové fáze (ASPS, z angl. Advanced Sleep Phase Syndrome) u jedinců vyvolává dřívější usínání i probouzení, než je obvyklé. Ti nejsou schopni vydržet vzhůru do požadované doby (večerní doby). Lidé s tímto syndromem usínají v brzkých večerních hodinách a probouzejí se ve velmi časných ranních hodinách. Tak jako u předešlého onemocnění lze ASPS přirovnat k hypersomnii, ale na rozdíl od DSPS se jedná nyní o večerní, nikoliv o ranní hypersomnii. Onemocnění vyvolává dřívější ospalost a únavu, proto postižení jedinci mnohdy nejsou schopni dokončit své večerní aktivity, které musí ukončit předčasně (32).

4 CHEMICKÉ LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ SPÁNEK

4.1 Neurotransmisní systémy

Aktivací mozkové kůry je charakterizovaná bdělost. Ta je zajišťována spolu s několika spojenými mozkovými systémy, kdy žádný nemá pro bdělost kritický význam, až na retikulární formaci středního mozku a mostu, která ovlivňuje kortex třemi hlavními drahami, které jsou znázorněny na obrázku 3. První dráha vede přes nespécifická jádra thalamu, druhá dráha přes posterolaterální hypothalamus a třetí dráha přes *nucleus basalis Meynerti*. Kortikální desynchronizace vyvolává cholinergní stimulaci, kortikální synchronizace útlum a aktivaci systému γ -aminomáselné kyseliny (GABA, z angl. γ -aminobutyric acid).



Obrázek 3: Dráhy působící na mozkovou kůru při udržování bdělosti (11)

Noradrenergní systém

Celkový účinek noradrenergního systému je dán přítomností typem receptoru, a to alfa 1, alfa 2, beta 1 a beta 2. Noradrenergní receptory se nachází v *locus coeruleus* a retikulární formaci *medulla oblongata*. Stěžejní pro spánek je *locus coeruleus*. *Locus coeruleus* je částí mozkového kmene a je hlavním místem pro syntézu noradrenalinu. Přímou reguluje bdělost, spánkový cyklus, dále se uplatňuje v mechanismech, které zajišťují selektivní pozornost a diskriminaci informací.

Dopaminergní systém

Tento systém má hlavní význam pro bdělost a pohyb (motorická funkce). Dopaminergní systémy, které se nacházejí ve středním mozku a hypothalamu, jsou potřebné pro soustředěnou pozornost a také pro kognitivní procesy.

Histaminergní systém

Podporuje bdělost svými histaminergními neurony, ty mají spoje do předního hypothalamu, do kortexu, do oblasti *nucleus raphae* a také do *nucleus basalis Meynerti*.

Serotoninerční systém

Hraje důležitou úlohu při řízení bdělosti. Neurony jsou při bdělosti v činnosti a serotonin se z axonů uvolňuje maximálně. Pokud jsou serotoninerční neurony v klidové fázi, pak nastává spánek. Jakmile dojde k vyřazení těchto neuronů, dochází k insomnii. *Nucleus raphae* má více úloh, připravuje jedince na spánek během bdělosti, kdy se serotonin uvolňuje z axonů a usnadňuje usnutí. Kromě jiného během NREM a REM spánku kontroluje plynulost spánku (44).

4.2 Neurotransmitery a neuromodulátory

Jedná se o látky, které jsou uvolňovány z neuronů do synaptické štěrbině a ovlivňují aktivitu pouze jedné nebo několika prostorově blízkých buněk. Neurotransmitter neúčinkuje pouze na cílové buňky, ale také na samotný neuron, který jej ovlivnil. Ligandy nazýváme látky, které účinkují tak, že se vážou na vazebná místa receptorů. Ligandy, které zprostředkovávají přenos nervového vzruchu, se nazývají neurotransmitery. Ostatní ligandy se nazývají neuromodulátory. Ty modulují funkci receptoru v CNS po delší dobu, nežli je zlomek sekundy. V této delší době trvá přenos vzruchu. Řadí se k nim acetylcholin, noradrenalin, dopamin a serotonin.

Pro identifikaci neurotransmiteru jsou tato kritéria:

- Výskyt ve vysokých koncentracích v presynaptických nervových zakončeních;
- Syntéza v nesynaptickém neuronu;
- Uvolňování v dostatečném množství z neuronu při depolarizaci membrány a existence mechanismu pro ukončení jeho působení;
- Indukce fyziologických účinků odpovídajících normální synaptické transmisi i při exogenní aplikaci;
- Existence specifického receptoru pro tento neurotransmiter.

Pokud budeme hovořit o klasických neurotransmiterech, ty jsou potom lokálně syntetizované v nervových zakončeních. Enzymy, které jsou potřebné, vznikají v buněčném těle a v hrubém endoplazmatickém retikulu. Klasické neurotransmitery se tak nazývají proto, že jejich funkce v neuronech byla objevena dříve nežli u neuropeptidů.

Neuropeptidové neurotransmitery jsou syntetizované v buněčném těle neuronu. O peptidy jako neurotransmitery byl zájem v době, kdy byly objeveny endorfíny, endogenní opioidní peptidy.

Klasický neurotransmiter může ovlivňovat i několik kotransmiterů, jednotlivé neurony mohou uvolňovat a obsahovat i více nežli jeden neurotransmiter (33; 34).

Obecně je můžeme členit do dvou hlavních skupin:

1. Velké molekuly
 - peptidy
2. Malé molekuly
 - aminokyseliny – glutamát
 - acetylcholin
 - deriváty aminokyselin – GABA, katecholaminy, serotonin
 - ostatní – plyny (radikál oxidu dusnatého); (44).

4.2.1 Acetylcholin

Acetylcholin je první látka, která byla prohlášena za neurotransmiter. Acetylcholin obsahuje kvarterní aminoskupinu a je produkován cholinergními neurony. Tento neurotransmiter je v REM spánku i bdělosti uvolňován stejnoměrně. Neurony se nenachází na jednom místě, nýbrž v několika místech CNS, mezi takové místa patří pontinní a mezencefalická jádra retikulární formace s projekcí do thalamu, hypothalamu a bazálních částí koncového mozku. Jádra jsou součástí ascendentní retikulární formace, eliminují fázi spánku REM, ale nezpůsobují poruchy bdělosti. Dalším místem jsou neurony bazální části koncového mozku s projekcí do celé mozkové kůry. Při aktivaci cholinergního systému dochází v EEG ke zrychlení elektrické aktivity mozku a také se zvýší bdělost.

Receptory pro acetylcholin se dělí do dvou tříd, a to na M-receptory, agonistou je muskarin, a N-receptory, agonistou je nikotin. Muskarinové receptory jsou pomalé s prolongovaným efektem, oproti tomu nikotinové receptory umožňují rychlou postsynaptickou reakci, proto kouření cigaret narušuje spánek. Při Alzheimerově chorobě se využívá psychostimulant donepezil, který zvýrazňuje REM spánek (14; 17).

4.2.2 Katecholaminy

Hlavními zástupci katecholaminů CNS jsou adrenalin, noradrenalin a dopamin, které jsou deriváty aromatické aminokyseliny L-tyrosinu. Katecholergní neurony jsou důležité pro udržení bdělého stavu. Noradrenalin, který je uvolňovaný v CNS, zvyšuje behaviorální aktivitu a tím pádem i bdělost. Pokud se sníží obsah noradrenalinu, vyvolá to psychomotorické zpomalení. Neurony *locus coeruleus*, které tvoří největší část noradrenergických neuronů, jsou aktivnější v bdělém stavu, než NREM spánku. Aktivita těchto neuronů se zvýší i ve stresových situacích (33; 35).

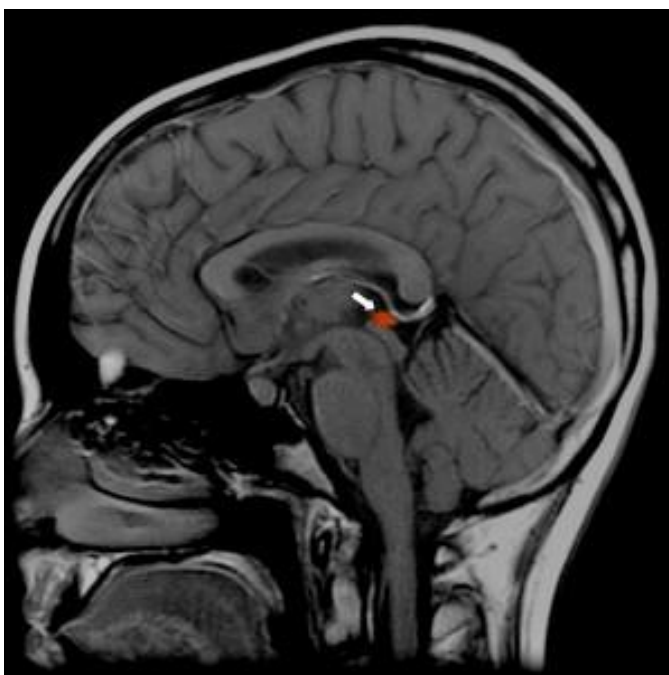
Dopamin má vliv jak na spánek, tak i na bdění, ale také na REM a NREM cykly. Při léčbě narkolepsie a ospalosti se podávají psychostimulancia s dopaminergními účinky (14).

4.2.3 Serotonin

Serotonin je biologicky aktivní látka, která je obsažena v krevních destičkách, a také CNS. Jeho hlavní funkce spočívá v přenosu nervových vzruchů, jelikož ovlivňuje serotoninergní systém. V hlubokém spánku (NREM) se hladina serotoninu zvyšuje, a to buď vyplavením z příslušných oblastí mozku, nebo zvýšenou syntézou z tryptofanu. Narůstání hladiny je ukončeno ve chvíli, kdy začnou působit enzymy, které serotonin odbourávají. Poté působí noradrenalin, a to již v lehkém spánku (REM fáze) a je spojen se sněním. Následně je noradrenalin působením enzymů deaktivován, a to je signál pro opětné působení serotoninu. Cyklus se během noci opakuje asi pětkrát. Experimentálně bylo prokázáno, že serotonin je potřebný k usínání (indukci spánku), avšak přímá stimulace serotoninergních neuronů a podávání prekurzorů serotoninu vede k bdělosti. Můžeme tedy říci, že tento neurotransmitter je zapojený do obou procesů, a to jak bdění, tak i spánku. Uvolňování serotoninu je zvýšené v bdělém stavu (15; 35).

4.2.4 Melatonin

Melatonin je derivát serotoninu. Je to hormon vylučovaný epifýzou (lat. *glandula pinealis*, šišinka mozková) po snížení světelného záření na sítnici. Epifýza představuje malou endokrinní žlázu (žlázu s vnitřní sekrecí), která je uložena hluboko v mozku o velikosti „fazole“. Někteří ji nazývají „třetím okem“, viz. obrázek 4. Hlavním úkolem epifýzy je řízení rytmů den a noc. Melatonin můžeme nazývat hormonem tmy, jelikož k jeho zvýšené produkci dochází ve večerních hodinách (po nástupu tmy), kdy způsobuje ospalost a dochází ke snížení tělesné teploty. Uprostřed noci produkce melatoninu dosahuje maxima, naopak je inhibována světlem. Pokud bude jedinec spát za světla nebo na něj bude ve tmě působit světelné záření, bude to mít za následek pokles sekrece melatoninu. Produkce melatoninu je nejhojnější u kojenců a s věkem se stále snižuje. Některé léky ovlivňují hladinu melatoninu (36). Betablokátory, které se mimo jiné používají k léčbě hypertenze, způsobují pokles hladiny melatoninu, což má za následek nespavost (37).



Obrázek 4: Epifýza - šišinka mozková (dostupné z <http://intuitivni-videni.cz>)

Některé studie poukazují na to, že melatonin ovlivňuje činnost pohlavních žláz, zejména co se týká vývoje varlat a vaječníků. Výzkumy prokázaly, že lidé, kteří jsou vystaveni v době spánku záření (televizor, lampičky, počítače aj.) trpí daleko více nádorovým onemocněním, hlavně rakovinou dělohy a prostaty (38).

Vylučování melatoninu v noci je řízeno z SCN hypothalamu. Neurony SCN, pro které je nejdůležitější střídání světla a tmy, mají schopnost vytvářet cirkadiánní rytmus a jsou aktivní za světla (39).

4.2.5 Histamin

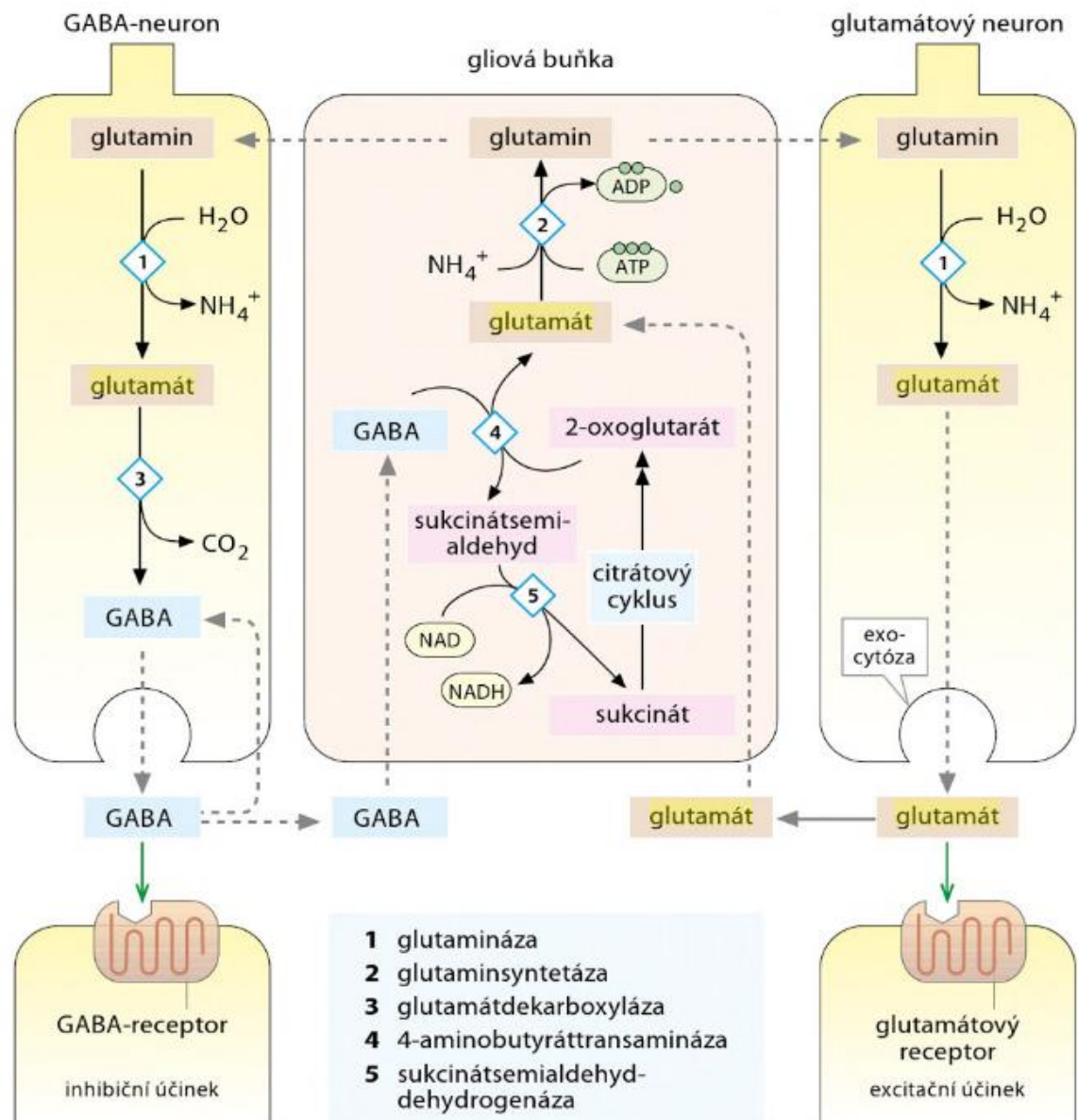
Histamin je biogenní amin, který vzniká dekarboxylací histidinu. Tvoří se v žírných buňkách, bazofilních leukocytech, buňkách žaludku a histaminergních neuronech CNS. Pro histamin jsou v cílových buňkách čtyři různé typy membránových receptorů ($H_1 - H_4$). V našem případě jsou nejdůležitější receptory H_3 , které se nacházejí v CNS a na periferních neuronech. Tyto neurony se podílejí na řízení mozkových funkcí, jako jsou spánek a bdění, krevního oběhu a hormonálních os, mají vliv na učení a paměť. Hraje významnou úlohu v regulaci cirkadiálního rytmu a slouží jako neurotransmiter. Histaminergní neurony se nachází v zadní části hypothalamu, hlavně v tuberomamilárním jádru (TMN, z angl. tuberomamillary nucleus), kde vysílá do mozkové kůry a bazálních ganglií své axony.

U těchto jader je nejvyšší elektrická aktivita v bdělosti a minimální (nulová) v REM spánku, stejně tak, jako u serotoninergních a noradrenergických neuronů (14; 35). Poškození jader je úzce spjato s bděním a REM spánkem (37; 40).

4.2.6 Glutamát a GABA

Glutamát je proteinogenní aminokyselina a významný excitační neurotransmitter mozku. Hraje významnou úlohu při udržování bdělosti. Při nadměrné excitaci glutamátem je faktorem některých epilepsií. Glutamát můžeme nalézt ve vysokých koncentracích ve velkých nervových buňkách mozkového kmene, kde slouží jako neurotransmitter aktivačního systému vzestupné retikulární formace (17).

Od glutamátu je odvozený biogenní amin 4-aminobutyrate (GABA), nebo také známý jako kyselina γ -aminomáselná, která je hlavním inhibičním neurotransmiterem. Jak glutamát, tak i GABA se tvoří v mozku. Na metabolismu těchto látek se vedle neuronů využívajících GABA jako transmitter podílí i gliové buňky. Obě tyto látky se nesmí vyskytovat ve vyšších koncentracích v extracelulárním prostoru, proto glutaminergní gliové buňky a GABA-ergní neurony využívají pro jejich syntézu prekurzor glutamin, který se tvoří z glutamátu za katalýzy glutaminsyntetázou. V neuronech je glutamin hydrolyzován na glutamát za katalýzy glutaminázou, který je následně ukládán v měchýřcích při stimulaci vylučován. V GABA neuronech je z glutamátu za katalýzy glutamátdekarboxylázou syntetizována GABA. Glutamátové a „GABA“ neurony zpětně vychytávají glutamát a GABA. Z GABA může být zpětně syntetizován glutamát, jedná se o tzv. GABA-zkrat, který je typický pro CNS. Specifická transamináza katalyzuje transaminaci, při které se GABA převede na sukcinátsemialdehyd za současného vzniku glutamátu z 2-oxoglutarátu. Sukcinátsemialdehyd je oxidován za katalýzy sukcinátsemialdehyddehydrogenázou na sukcinát, který vstupuje do citrátového cyklu a je tak regenerován 2-oxoglutarát (obrázek 5); (40).



Obrázek 5: Glutamát, glutamin a GABA (40)

4.2.7 Hypokretin a orexin

Jedná se o poměrně nedávno objevené látky. Při nedostatku orexinu může docházet k symptomům narkolepsie. To je způsobeno nízkou hladinou orexinu v mozkomíšním moku (41). Tyto látky hrají významnou úlohu při udržení bdělosti a stabilizaci cyklu spánků–bdění. Neurony, které obsahují hypokretin a orexin se nacházejí v zadním hypothalamu a vysílají výběžky do rozsáhlých oblastí mozku a míchy. Mají vliv na tvorbu alfa rytmů při EEG a retikulární systém mozkuvého kmene. K potlačení REM spánku slouží orexinergní neurony, kterou jsou, jak již bylo zmíněno výše, důležité pro udržení bdělosti. Autoimunitní poškození těchto neuronů vede k patologickým podkladům narkolepsie s kataplexií (17).

Neuropeptidy orexin a hypokretin byly objeveny při výzkumu na krysách, kdy se zkoumaly genetické podklady narkolepsie. Ukázalo se, že orexin, který byl injekčně aplikován do mozkové komory krysy, u ní navodil zvýšenou bdělost. Orexinergní neurony se nacházejí v periferní, laterální a mediální oblasti hypothalamu, a *locus coeruleus*. Narkolepsie se u lidí projevuje nedostatkem orexinu v mozkomíšním moku, ale také snížením počtu orexinergních neuronů v laterálním hypothalamu. GABA během NREM spánku inhibuje orexinergní a aminergní neurony ventrolaterální preoptické oblasti (VLPO, z angl. ventrolateral preoptic area); (14).

4.2.8 Cytokiny

Jsou to signální molekuly, mezi něž například patří interleukiny (IL) a tumor nekrotizující faktory (TNF). IL-1 β a TNF- α se podílejí na regulaci spánku. Tyto látky ovlivňují NREM spánek. Jak působí IL-1 β na NREM spánek závisí na dávce a také době podání. Pokud budou dávky velmi vysoké, pak IL-1 β může NREM spánek potlačovat, pakliže bude podán před temnou fází dne, jeho účinky budou vyšší.

Při infekci dochází ke změně struktury spánku, tyto změny závisí na typu patogenu, zda jde o bakterie, viry, houby či parazity. Důležitý je také rozsah a průběh infekce. U většiny infekcí se zvyšuje doba NREM spánku a snižuje doba REM spánku (42).

4.2.9 Růstový hormon

Bylo prokázáno, že v hlubokém spánku dochází k uvolňování růstového hormonu, kdežto v bdělém stavu a lehkém spánku dochází k jeho potlačování. Tento hormon účinkuje ve dvou fázích. V první fázi dochází k podpoře růstu svalů tím, že se zvyšuje příjem aminokyselin a glukózy ve svalu a stimuluje se syntéza bílkovin. Ve druhé fázi působí na tukovou tkáň, aktivuje lipolýzu. Produkce růstového hormonu je stimulována hypothalamem a ovlivňuje ji řada faktorů, jako jsou stres, spánek, věk, pohlaví a jiné hormony.

Produkce prolaktinu a růstového hormonu je závislá na stádiu spánku. Sekrece růstového hormonu je maximální v prvních cyklech NREM spánku, na začátku noci, jedná se o třetí a čtvrté stádium (43).

Během spánku naše tělo produkuje růstový hormon, při spánkové deprivaci je produkce snížena díky zvýšené hladině kortizolu. Kortizol je klasický stresový hormon, který zvyšuje hladinu glukózy v krvi a potlačuje imunitní systém (45).

4.2.10 Prolaktin a vazoaktivní intestinální peptid

Prolaktin se vylučuje především v REM spánku, během spánku je tak koncentrace prolaktinu mírně zvýšená. Hladina prolaktinu je spíše závislá na cirkadiánním rytmu než přímo na spánku. Prolaktin se vyplavuje ve větší míře nad ráno. Jeho sekrece je vázaná na REM spánek a během dne je nízká (27).

4.2.11 Adenosin

Adenosin se účastní celé řady biochemických procesů. V mozku působí na centra, která se podílí na řízení spánku (46). Adenosin se nachází v některých neuronech, a také v extracelulárním prostoru jako odpadní produkt hydrolýzy ATP. Adenosin nepůsobí v nervové soustavě jako neurotransmitter, nýbrž jako neuromodulátor, protože nepůsobí přímo na synapsích. Jeho koncentrace v mozku se zvyšuje při bdělosti a klesá v NREM spánku. Adenosin je ve spánku nutný k obnovení energetických zdrojů. Při bdění dochází u jedinců v důsledku neuronální aktivity ke spotřebě energie (hydrolýze ATP). Díky tomu dochází ke zvýšení hladiny adenosinu, ten snižuje aktivitu neuronů a tím indukuje spánek. Při bdění je hladina adenosinu větší a v průběhu spánku zase klesá. Nejvyšší hladiny adenosinu docílíme při prodlouženém bdění, ale to pouze v oblasti předního mozku, tam působí na cholinergní neurony. Díky tomu dochází k navození zotavujícího spánku (47).

Adenosin tlumí aktivitu neuronů hlavně skrze adenosinového receptoru A_1 . Pokud dojde k zablokování tohoto receptoru, pak nedojde ke spánku. Prostřednictvím receptoru A_{2A} pravděpodobně účinkuje hlavní antagonist adenosinu kofein, který působí proti spánku (48; 49).

4.2.12 Radikál oxidu dusnatého

Radikál oxidu dusnatého (NO^\bullet) je významnou signální molekulou. Způsobuje vazodilataci, uvolnění svalstva trávicí soustavy, v CNS má významnou úlohu při učení a vzniku paměti. Velmi snadno prochází buněčnými membránami (50).

Hladina oxidu dusnatého roste dříve než hladina adenosinu. Na uvolňování adenosinu se radikál oxidu dusnatého zřejmě podílí, ovšem mechanismus nebyl dosud objasněn (51).

5 JINÉ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ SPÁNEK

5.1 Spánek a kardiovaskulární systém

Americké studie prokázaly, že spánek ovlivňuje do značné míry i kardiovaskulární systém. Vědci rozdělují lidi do tří skupin, podle počtu hodin, které během jednoho dne naspí:

- první skupina lidí naspí během dne méně než šest hodin,
- druhá skupina naspí denně 6 až 8 hodin,
- poslední skupina spí během dne více než osm hodin.

Lidé, kteří spí velmi krátkou dobu, jsou nazýváni „nespavci“ (spí méně než 8 hodin denně), mají daleko vyšší riziko onemocnění kardiovaskulárního systému, nežli ti, kteří spí více jak osm hodin. Nedostatek spánku může způsobovat vyplavování stresových hormonů, dále může vést k nadváze, ale i k cukrovce, vysokému tlaku, apod. Ovšem v tomto výzkumu se někteří lidé, spící více jak osm hodin denně, potýkali s vyšším rizikem onemocnění kardiovaskulárního systému. Vědci si to vysvětlují tak, že nemají aktivní život a zanedbávají zdravý pohyb (52).

5.2 Spánek a alkohol

Nespavostí trpí převážně starší lidé. Hlavním důvodem je ten, že ženy i muži nad 65 let věku se léčí na různá onemocnění, která mění svými projevy kvalitní spánek. Kvalitu spánku ovlivňují také některé léky. Studie, zabývající se vlivem alkoholu na spánek, probíhala v komunitě, kde jedinci ve věku 65–88 let věku konzumovali léky s alkoholem. Pro řadu z nich představuje alkohol cenově dostupnou alternativu medikamentů. To je ovšem mylná představa. Alkohol usnadňuje usínání, ale narušuje architekturu spánku, díky které dochází k předčasnému probuzení. Vědci dospěli k názoru, že alkohol v kombinaci s medikamenty může ohrožovat zdraví (53).

6 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce popisuje spánek jako takový, zabývá se délkou spánku, jeho vztahem k vývojovým fázím jedince, nepostradatelností pro život a spánkovými cykly. Nedílnou součástí je anatomický přehled částí mozku, kde jsou přehledně popsány jednotlivé funkční oddíly podílející se na spánku. V další části jsou charakterizovány biochemické mechanismy při bdění a spánku. Tato práce je tak stručným přehledem informací z oblasti biochemie spánku.

LITERATURA

- 1) FABER, J., NOVÁK, M., SVOBODA, P., (2003). Mikrospánek z pohledu elektro- a psychofyziologie. *Sborník lékařský*, 104(4): 375-385.
- 2) PLHÁKOVÁ, A., (2013). Spánek a snění: vědecké poznatky a jejich psychotherapeutické využití. Portál, Praha, 258 s. ISBN 978-80-262-0365-0.
- 3) DVOŘÁKOVÁ, M. Dobrý spánek. [online, cit. 2017-15-03]. Dostupné z <http://www.dobry-spanek.cz/vyznam-spanku>
- 4) KASSIN, S., (2007). Psychologie. Computer Press, Brno, 726 s. ISBN 978-80-251-1716-3.
- 5) PRUSÍNSKI, A., (1993). Nespavost a jiné poruchy spánku. Maxdorf, Praha, 104 s. ISBN 80-85800-01-2.
- 6) NOVÁK, M., FABER, J., KUFUDAKI, O., (1993). Neuronové sítě a informační systémy živých organismů. Grada, Praha, 265 s. ISBN 80-85424-95-9.
- 7) MERKUNOVÁ, A., OREL, M., (2008). Anatomie a fyziologie člověka. Grada, Praha, 304 s. ISBN 978-80-247-1521-6.
- 8) JELÍNKOVÁ, I., (2014). Klinická propedeutika pro střední zdravotnické školy. Grada, Praha, 160 s. ISBN 978-80-247-5093-4.
- 9) TROJAN, S., LANGMEIER, M., (2003). Lékařská fyziologie. Grada, Praha, 772 s. ISBN 8024705125.
- 10) GREENFIELD, S., (1998). Lidská mysl. Knižní klub Balios, Praha, 192 s. ISBN 80-7176-624-0.
- 11) NEVŠÍMALOVÁ, S., ŠONKA, K., (1997). Poruchy spánku a bdění. Maxdorf, Praha, 256 s. ISBN 80-85800-37-3.
- 12) ŠINDELÁŘOVÁ, H. Spánek. [online, cit. 2017-20-02]. Dostupné z <http://www.dobry-spanek.cz/novinky/vyhled-do-spankove-budoucnosti-navrat-k-prirode-324>
- 13) HOBSON, J. A., (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437(7063): 1254-1256.
- 14) PACE-SCHOTT, E. F., HOBSON, A., (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical network. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8): 591-605.
- 15) PSTRUŽINA, K., (1994). Etudy o mozku a myšlení. Vysoká škola ekonomická, Praha, 118 s. ISBN 80-7079-280-9.

- 16) PRAŠKO, J., ESPA-ČERVENÁ, K., ZÁVĚŠICKÁ, L., (2004). Nespavost: zvládání nespavosti. Portál, Praha, 102 s. ISBN 80-7178-919-4.
- 17) NOVÁK, V., KUNČÍKOVÁ, M., (2011). Nadměrná denní spavost a její léčba. *Neurologie pro praxi*, 12(2): 114-119.
- 18) KELNAROVÁ, J., (2009). Ošetrovatelství pro zdravotnické asistenty – 2. ročník. Grada, Praha, 180 s. ISBN 978-80-247-3105-6.
- 19) HOLFORD, P., (2010). The feel good factor: 10 proven ways to boost your mood and motivate yourself. Piatkus, London, 264 s. ISBN 978-0-7499-5316-4.
- 20) MORÁŇ, M., (2002). Parasomnie v NREM spánku. *Neurologie pro praxi*, 3(3): 131-133.
- 21) HRAZDIRA, I., MORNSTEIN, V., (2001). Lékařská biofyzika a přístrojová technika. Neptun, Brno, 396 s. ISBN 80-902896-1-4.
- 22) YARBUS, A. L., (1967). Eye movements and vision. Plenum Press, New York, 222 s. ISBN 978-4899-5381-0.
- 23) HOLZMAN, P. S., (1974). Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Archives of General Psychiatry*, 31(2): 143.
- 24) SIEGEL, J. M., (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063): 1264-1270.
- 25) GRŠKOVIĆ, V. Spavanje i snovi. [online, cit. 2017-07-03]. Dostupné z <http://www.istrazime.com/kognitivna-psihologija/spavanje-i-snovi/>
- 26) DYLEVSKÝ, I., (2009). Funkční anatomie. Grada, Praha, 544 s. ISBN 978-80-247-3240-4.
- 27) ROKYTA, R., BERNÁŠKOVÁ, K., (2015). Fyziologie a patologická fyziologie pro klinickou praxi. Grada, Praha, 712 s. ISBN 978-80-247-4867-2.
- 28) MORÁŇ, M., (2001). Poruchy spánku. *Interní medicína pro praxi*, 3(3): 104-109.
- 29) AYERS, S., VISSER DE R., (2011). Psychology for medicine. SAGE Publications, London, 568 s. ISBN 978-1-4129-4691-9.
- 30) HOLLAND, J., (2015). Moody bitches: the truth about the drugs you're not having, and what's really making you crazy. Penguin Press, London, 432 s. ISBN 978-1-5942-0580-4.
- 31) SILBERNAGL, S., LANG, F., (2009). Color atlas of pathophysiology. Georg Thieme Verlag KR, Stuttgart, 416 s. ISBN 978-3-13-116552-7.
- 32) MAHOWALD, M. W., SCHENCK, C. H., (2005). Insights from studying human sleep disorder. *Nature*, 437(7063): 1279-1285.

- 33) FIŠAR, Z., JIRÁS, R., BOB, P., PAPEŽOVÁ, H., (2009). Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Grada, Praha, 384 s. ISBN 978-80-247-2737-0.
- 34) MAREK, J., a kolektiv, (2010). Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada, Praha, 808 s. ISBN 978-80-247-2639-7.
- 35) WEBSTER R. A., (2001). Neurotransmitters, drugs and brain function. John Wiley & Sons Ltd., New York, 534 s. ISBN 0-471-97819-1.
- 36) MASTIN, L. How sleep works – neurological mechanisms of sleep. [online, cit. 2017-12-04]. Dostupné z https://www.howsleepworks.com/how_neurological.html
- 37) JONES, B. E., (2005). Basic mechanisms of sleep-wake states. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 6(1): 136-153.
- 38) STRUNECKÁ, A., (2010). Melatonin – hormon tmy a spánku. *Časopis Sféra*, 7(9): 26-28.
- 39) NEVŠÍMALOVÁ, S., ŠONKA K., (2007). Poruchy spánku a bdění. Galén, Praha, 345 s. ISBN 978-80-72625-000.
- 40) KOOLMAN, J., RÖHM K.-H., (2009). Taschenatlas der biochemie des menschen. Thieme, Stuttgart, 544 s. ISBN 978-3-13-150934-5.
- 41) SAPER, C. B., SCAMMELL, T. E., LU, J., (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063): 1257-1263.
- 42) IMERI, L., OPP, M. R., (2009). How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3): 199-208.
- 43) SKOLNIK, H., CHERNUS, A., (2010). Nutrient timing for peak performance. Human Kinetics, Champaign, 238 s. ISBN 978-0-7360-8764-3.
- 44) MAĎA, P., FONTANA, J. Neurotransmisní systémy. Funkce buněk a lidského těla: multimediální skripta. [online, cit. 2017-15-6]. Dostupné z <http://fbt.cz/skripta/>
- 45) LIEBERMAN, D., (2013). The story of the human body: evolution, health, and disease. Pantheon Books, New York, 480 s. ISBN 978-0307741809.
- 46) FREDHOLM, B. B., JOHANSSON, S., WANG, Y.-Q., (2011). Adenosine and the regulation of metabolism and body temperature. *Advances in Pharmacology*, 61(3): 77-94.
- 47) PORKKA-HEISKANEN, T., STRECKER, R., MCCARLEY, R.. (2000). Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 99(3): 507-517.

- 48) GASS, N., PORKKA-HEISKANEN, T., KALINCHUK, A. V., (2009). The role of the basal forebrain adenosine receptors in sleep homeostasis. *Neuroreport*, 20(11): 1013-1018.
- 49) HUANG, Z.-L., QU, W.-M., EGUCHI, N., CHEN, J.-F., SCHWARZSCHILD, M. A., FREDHOLM, B. B., URADE, Y., HAYAISHI, O., (2005). Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7): 858–859.
- 50) GANONG, W. F., MAREŠ, P., (2005). Přehled lékařské fyziologie. Galén, Praha, 890 s. ISBN 80-726-2311-7.
- 51) KALINCHUK, A. V., MCCARLEY, R. W., PORKKA-HEISKANEN, T., BASHEER, R., (2011). The time course of adenosine, nitric oxide (NO) and inducible NO synthase changes in the brain with sleep loss and their role in the non-rapid eye movement sleep homeostatic cascade. *Journal of Neurochemistry*, 116(2): 260-272.
- 52) FERNANDEZ-MENDOZA, J., HE, F., LAGROTTE, C., VGONTZAS, A. N., LIAO, D., BIXELER, E. O., (2017). Impact of the metabolic syndrome on mortality is modified by objective short sleep duration. *American Heart Association*, 6(5): 459-465.
- 53) TABLOSKI, P. A., MARANJIAN CH. O., (2000). Insomnia, alcohol and drug use in community-residing elderly persons. *Journal of Substance Use*, 4(6): 147-154.