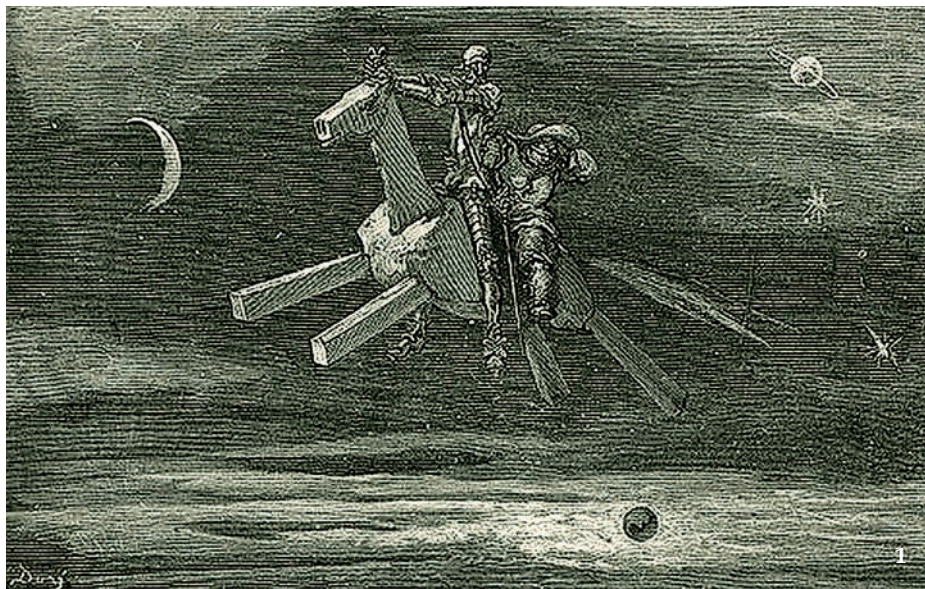


Co je nového v biologii

Časový cirkadiánní systém, spánek a kofein – jak se vzájemně ovlivňují?

Kvalitní spánek je nutný pro regeneraci duševních a fyzických sil, vytváření paměťových stop, množství metabolických pochodů a obecně pro zdraví, výkonnost a pohodu. Blahodárný vliv spánku si uvědomoval již Miguel de Cervantes před více než 400 lety, když psal svého Dona Quijota a do úst jeho sluhy Sancho Panzy vložil následující slova: „Dobrý skutek vykonal, kdo vynalezl spánek, je to plášť zakrývající všechny lidské myšlenky, potrava zaplašující hlad, voda hasící žízeň, platný peněz, jímž si můžeme koupit všechno, váha a závaží vyvažující stejně pastýře jako krále, hlupáka jako učeného.“



My sami známe dobro spánku, málokdo však ví, že se nám v noci střídá více druhů spánku, jak ukazuje záznam elektrické aktivity mozku pomocí elektroencefalografie (EEG). Začínáme spát non-REM (NREM) spánkem, který má čtyři stadia (1, 2, 3, 4). Stadium 3 a 4 představuje nejhlubší spánek, tzv. spánek pomalých vln, při němž se mozek nejvíce zotavuje z denní únavy. Po něm následuje REM spánek, z anglického Rapid Eye Movement, tedy s rychlými očními pohyby. Jde o stav mezi spánkem a bděním, kdy se nám mohou zdát sny. Po REM fázi se vrací opět NREM, pak REM atd. Jeden cyklus NREM a REM spánku trvá mezi 90 a 110 minutami a za noci při 7–9hodinovém spánku proběhne 4–5x. Ideálně se ráno probouzíme spontánně a vyspalí z lehkého REM spánku.

Spánek je řízen dvěma procesy, a to cirkadiánním (z latinského circa diem, okolo dne) a homeostatickým, jak navrhl již v r. 1982 Alexander A. Borbély, a na této hypotéze se dodnes nic podstatného ne-

změnilo (Achermann a Borbély 2011). Rytmus spánku a bdění patří ke stovkám rytmů cirkadiánních, které v neperiodickém prostředí běží s periodou, jež se blíží, ale nerovná 24 hodinám. K 24hodinovému solárnímu dnu se tyto rytmy synchronizují pravidelným střídáním světla a tmy, jmenovitě světlou částí dne. Cirkadiánní rytmy jsou řízeny centrálními biologickými hodinami umístěnými ve dvou sluchlích nervových buněk – suprachiasmatických jádrech (SCN, suprachiasmatic nuclei), která jsou uložena v části mozku zvané hypothalamus. SCN řídí dobu bdělosti i spánku, zejména REM spánek. Hodiny se však nenacházejí jen v SCN v mozku, ale patrně i ve všech orgánech a buňkách a tvoří spolu s SCN celkový časový systém. Avšak pouze centrální hodiny v SCN hrají úlohu dirigenta a synchronizují a koordinují hodiny v jednotlivých orgánech k jednomu času.

Homeostatické řízení spánku, na rozdíl od cirkadiánního, není cyklické, závisí na únavě. Homeostatický tlak na spánek

narůstá s dobou od ranního probuzení a v pozdních večerních hodinách je již vysoký. Míru tlaku pak vyjadřuje délka hlubokého 3, 4 NREM spánku, zejména v prvním nočním cyklu. Jak ubíhá noc, mozek se zotavuje z únavy a v každém dalším cyklu se zkracuje stadium 3, 4 NREM spánku a prodlužuje se stadium 2 NREM spánku i REM spánek, ze kterého se nakonec probouzíme. Předpokládá se, že za homeostatickým tlakem by mohl stát převážně adenosin, jeden ze stavebních kamenů nukleových kyselin. Vzniká v organismu hlavně z adenosintrifosfátu (ATP), v jehož makroergní vazbě je uloženo velké množství energie. Při intenzivní nervové činnosti v bdělém stavu se ATP v mozku spotřebovává a narůstá množství adenosinu, který působí tlumivě přes vazbu na adenosinové receptory. Během zotavujícího spánku koncentrace adenosinu klesá a jeho tlumivý účinek tudíž odeznívá.

Již dlouhou dobu se ví, že podání kofeinu ve večerních hodinách stimuluje duševní činnost a zmenšuje ospalost. Kofein zřejmě snižuje homeostatický tlak na spánek, neboť se váže na adenosinové receptory v mozku a blokuje tak tlumivý účinek adenosinu; současně zkracuje 3, 4 NREM spánek. Až Tina M. Burke se spolupracovnicí z laboratoře K.-P. Wrighta, Jr., z Univerzity Colorado v Boulderu si však položili otázku, zda kofein, kromě homeostatického tlaku, neovlivní při podání zvečera též biologické hodiny (Burke a kol. 2015). Podávali dobrovolníkům tři hodiny před pravidelným usínáním kofein odpovídající jeho dávce v dvojitém espreu a zjišťovali, zda se jejich hodiny fázově neposunou. Nejvhodnějším ukazatelem fáze centrálních biologických hodin je rytmus melatoninu v krvi či ve slinách. Melatonin se tvoří v šišince – malé žláze s vnitřní sekrecí. Začátek jeho večerní tvorby předchází spánku a signalizuje počátek subjektivní noci jedině, ranní ukončení tvorby signalizuje konec této noci (obr. 2).

Po podání kofeinu se následující den zpozdil večerní nárůst melatoninu v průměru o 40 minut ve srovnání s nárůstem po podání placebo. To znamená, že po kofeinu se zpozdily centrální hodiny, a to téměř o tři čtvrtě hodiny. Ke zpoždění ale může dojít zejména intenzivním večerním osvětlením. V uvedených pokusech po tříhodinovém vystavení jasnému světlu (3 000 lux) na počátku pravidelného usínání se následující den zpozdil večerní nárůst melatoninu v průměru o 85 minut; toto zpoždění však nebylo významně odlišné od zpoždění po podání kofeinu. Jestliže dostali dobrovolníci před osvětlením do noci ještě kofein, zvýšilo se průměrné zpoždění na 105 minut. Toto navýšení, byť statisticky nevýznamné ve srovnání s pouhým osvětlením, naznačuje, že účinek kofeinu a světla na centrální cirkadiánní hodiny by se mohl počítat.

Skupina (Burke a kol.) pak hledala mechanismus působení kofeinu na lidských buňkách osteosarkomu U2OS, které mají vysokou koncentraci adenosinových receptorů. Když přidali k buňkám v živném roztoku kofein, perioda oscilací (měřená na cirkadiánním rytmu v zapínání a vypínání hodinového genu *Bmal1*) se prodlužovala, a hodiny buněk se tudíž zpožďovaly. Pro



1 Don Quijote de La Mancha a Sancho Panza na dřevěném koni. G. Doré, rytina z r. 1863

2 Změny hladiny melatoninu v krvi v průběhu dne. V době subjektivního večera melatonin narůstá, za subjektivního rána klesá. Doba mezi nárůstem a poklesem označuje subjektivní noc jedince a je zhruba totožná s dobou fyziologického spánku. Orig. H. Illnerová

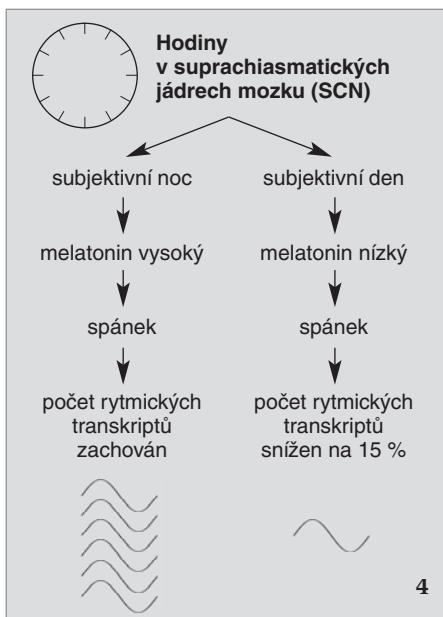
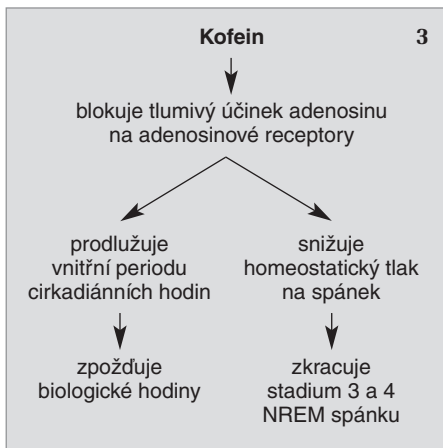
3 Vliv kofeinu podaného ve večerních hodinách. Orig. H. Illnerová, na základě publikace: T. M. Burke a kol. (2015)

4 Vliv spánku mimo subjektivní noc na krevní transkriptom. Množství rytmicky vyjádřených transkriptů se během spánku v protifázi k subjektivní noci snížilo na 15 % původní hodnoty. Orig. H. Illnerová, na základě publikace: S. N. Archer a kol. (2014)

5 Umělcův sen – obraz od malíře viktoriánské éry J. A. Ch. Fitzgeralda

6 Dítě spící ve vysoké jídelní židli s kočkou, od holandského barokního portrétisty J. C. Versproncka z r. 1654

toto zpoždování byly důležité zejména A1 adenosinové receptory. Kofein se na ně vázal a odblokoval tak útlum tvorby signální molekuly cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), způsobený vazbou adenosinu na receptory; rytmus cAMP může být součástí vnitřního chodu hodin. Kofein podaný ve večerních hodinách tedy nejen snižuje homeostatický tlak na spánek, ale i zpožďuje cirkadiánní hodiny. Oba tyto účinky kofeinu se zřejmě odehrávají přes adenosinové receptory (obr. 3). Dosud však nevíme, zda podání kofeinu v jinou než večerní dobu by také fázově posunulo cirkadiánní hodiny.



Kofein a především světlo ve večerní době tedy ovlivňují lidský cirkadiánní systém, a tudíž i spánek. Může však naopak narušení spánku, jmenovitě hlavní spánek v nevhodnou denní dobu, narušit lidský cirkadiánní systém? Simon N. Archer se spolupracovníky ze skupiny Derk-Jana Dijka na univerzitě v Surrey ve Velké Británii nedávno ukázali, že ano, a to zcela dramaticky (Archer a kol. 2014). Vystavili sku-

pinu dobrovolníků osvětlovaných pouze tlumeným světlem po tři následující dny vždy čtyřhodinového zpoždění začátku doby spánku, takže na konci pokusu zúčastnění začínali spát o 12 hodin později, v protifázi k vysoké tvorbě melatoninu, tj. ke své subjektivní noci. Tato desynchronizace mezi dobou spánku a subjektivní nocí způsobila, že krevní transkriptom (cRNA v krvi) se velmi pozměnil. Množství genů vyjadřované rytmicky s periodou zhruba 24 hodin kleslo v porovnání s lidmi, kteří spali ve fázi s tvorbou melatoninu, na pouhých 15 %. Tento hluboký pokles v množství rytmicky vyjadřovaných genů nebyl dán určitým zkrácením doby spánku v tomto pokusu, neboť předchozí práce skupiny D.-J. Dijka ukázala, že obdobné zkrácení spánku, ale se spánkem v době subjektivní noci, vedlo k poklesu rytmicky vyjadřovaných genů v krevním transkriptomu pouze na 80 % hodnoty u lidí s delším spánkem. Pro silný celkový cirkadiánní systém zahrnující periferní orgány je tedy zřejmě nezbytné, aby spánek byl synchronizován se subjektivní biologickou nocí jedince (tedy s vysokou tvorbou melatoninu), a aby tudíž centrální biologické hodiny v SCN a spánek působily synchronně na celý organismus (obr. 4).

Desynchronizace časového systému je rizikovým faktorem pro četná onemocnění, ať již nádorová, metabolická, či psychická, poruchy spánku nebo kardiovaskulárního a imunitního systému. Snažme se proto vyvarovat této desynchronizace, dodržujme pravidelný životní režim, spěme v době naší subjektivní noci, pro dobré usínání a zdravý spánek se nevystavujeme večer silnému osvětlení a nepijme kávu. Žijme podle verše, který napsal pražský rodák Rainer Maria Rilke ve sbírce Lodice času:

*Můj domov, ten je mezi dnem a snem,
kdy usínají děti rozjívěné
a starci večer hledí do plamene
v přísvisu průzračném a překrásném.*

Čtěme den a čtěme noc a večer se spokojme se žlutým světlem, přísvisem plamene.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

