

# STRES A NESPAVOST

## STRESS AND INSOMNIA

ANNA YAMAMOTOVÁ

*Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie*

### SOUHRN

Stres významně ovlivňuje kvalitu spánku. Poruchy spánku a zvýšený arousal mozku jsou typickými příznaky vyskytujícími se u pacientů s post-traumatickou stresovou poruchou (PTSP). V článku je podán stručný přehled neurobiologických mechanismů o vlivu stresu na spánek s důrazem na ústřední postavení amygdaly v řízení spánku u PTSP.

*Klíčová slova:* stres, nespavost, spánková deprivace, arousal, posttraumatická stresová porucha

### SUMMARY

Sleep is affected by a number of the symptoms related to stress. Sleep complaints and disturbances in arousal are continuing symptoms in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD). This article reviews the effects of neurobiological mechanisms of stress on sleep with emphasis on the role of the amygdala in regulating sleep in PTSD.

*Key words:* stress, insomnia, sleep deprivation, arousal, post-traumatic stress disorder

Závažným a mnohdy podceňovaným problémem současné doby je zhoršující se kvalita spánku u většiny dospělé populace. Tlak společnosti, hektický životní styl, stupňující se pracovní nároky a psychosociální stres ovlivňují spánek významnou měrou. Nedávno zveřejněné údaje ukázaly, že během posledního století se spánek zkrátil v průměru o 1,5 hodiny (Rajaratnam a Arendt, 2001). Dlouhodobá redukce spánku vyvolává celou řadu neurobiologických změn, které třebaže nejsou na první pohled zjevné, se postupně kumulují a mohou mít závažné zdravotní důsledky. Restrikce spánku negativně ovlivňuje činnost autonomních funkcí, neuroendokrinního systému a reaktivitu na stres. Stres sice napomáhá organizmu vyrovnat se se zvýšenou zátěží, avšak je-li chronický, může být příčinou vzniku patologických stavů, především kardiovaskulárních onemocnění a psychiatrických poruch. Vztah mezi aktivitou, stresem a ztrátou spánku je komplexní a oboustranný. Z dlouhodobého hlediska může vyústit do začarovaného kruhu, kdy stres udržuje člověka v bdělém stavu, zvýšená bdělost redukuje spánek a nedostatek spánku působí zase jako další stresor. V tomto vztahu nemusí být vždy jasné, co bylo příčinou a co důsledkem.

### Mechanismy stresu

Stres je definován jako nespecifická fyziologická reakce organizmu na požadavky, které jsou na něj kladeny.

Zpracováním stresového podnětu je zahájen sled dějů spočívajících v postupné aktivaci dvou vzájemně se ovlivňujících systémů: hypotalamo-hypofyzární-nadledvinové osy (HHN) a sympatoadrenálního systému (SA). Aktivace sympatického nervového systému je důsledkem aktivace noradrenergických neuronů v locus coeruleus mozkového kmene a postero-mediálního hypotalamu, který je nadřazeným centrem sympatického nervového systému. Mezi paraventriculárními jádry hypotalamu (PVN) uvolňujícími CRH (kortikotropin

releasing hormon) a noradrenergickým locus coeruleus (LC) existuje pozitivní zpětná vazba. CRH stimuluje tvorbu noradrenalinu a noradrenalin podněcuje tvorbu CRH, oba však zároveň tlumí svou vlastní produkci. Na uvolňování CRH se podílejí rovněž acetylcholin a serotonin, naopak GABA a opioidy jeho sekreci inhibují. V adenohipofýze stimuluje CRH tvorbu proopiomelanokortinu (POMC), jenž je společným prekurzorem adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a  $\beta$ -endorfinu. V kůře nadledvin ACTH podněcuje tvorbu steroidních hormonů, především kortizolu.

Intenzita stresové odpovědi je do značné míry závislá na zpětnovazebných regulačních mechanismech. Kortizol přímo inhibuje tvorbu ACTH a CRH, ale tlumí i noradrenergické neurony, a tak může oslabovat jejich stimulační vliv na produkci CRH.

### Vliv stresu na arousal

Stres vyvolaný spánkovou deprivací významně ovlivňuje arousal mozku. Zvýšená aktivace SA systému je důsledkem zvýšené aktivity noradrenergických neuronů v mozkovém kmene, které jsou vysoce aktivní v bdělém stavu v porovnání se spánkem. V PVN hypotalamu stimuluje uvolňování CRH, který jejich aktivitu ještě více zesiluje. Proto spánková deprivace ovlivňuje oba systémy stresu současně. CRH neurony se vyskytují rovněž v amygdale, která je důležitou strukturou pro vyvolání podmíněné strachové reakce.

K dalšímu systému podílejícímu se na udržování bdělosti se řadí hypokretin/orexin. Hypokretin je excitační peptid tvořený malou populací neuronů nacházejících se v oblasti laterálního hypotalamu, které vysílají četné projekce do celého mozku. Hypokretin tedy ovlivňuje aktivitu PVN i noradrenergického jádra LC a právem patří mezi nejvýznamnější systémy zajišťující zvýšený arousal a to i prostřednictvím aktivace SA a HHN osy. Hypokretinové neurony mají téměř nulovou aktivitu ve spánku, ale jsou velmi aktivní v bdělém stavu.

Důležitým mediátorem ovlivňujícím neuroendokrinní stresovou osu je serotonin. Serotonergní neurony rafeálních jader patří mezi významné struktury účastníci se řízení spánku. V normálních podmínkách připravuje serotonin organismus na spánek tím, že oslabuje korovou aktivaci a tlumí behaviorální arousal, avšak dlouhodobá částečná spánková deprivace postupně oslabuje citlivosti postsynaptických 5-HT<sub>1A</sub> receptorů. Dalším důsledkem může být snižování citlivosti i CRH receptorů, což bude mít za následek změnu reaktivity stresové osy. Při dlouhodobém přetrvávání tohoto stavu se může celý neuroendokrinní systém stresu postupně přeladit na rozdílnou úroveň nastavení a regulace.

Aktivace serotonergního systému stresem může mít jak anxiogenní, tak i anxiolytický účinek v závislosti na tom, která serotonergní jádra budou víc aktivní. Mozek je zásobován serotoninem z dorzálních a mediálních rafeálních jader. Aktivace amygdaly a hipokampu z dorzálních rafeálních jader bude vyvolávat anxiogenní účinek zprostředkovaný 5-HT<sub>2</sub> receptory. Naproti tomu aktivace hipokampu z mediálních jader bude mít anxiolytický efekt zprostředkovaný 5-HT<sub>1A</sub> receptory. Chronický stres zesiluje vazbu serotoninu na 5-HT<sub>2</sub> receptorech a naopak snižuje vazbu na 5-HT<sub>1A</sub> receptorech (Graeff, 1993).

Anxiolytické a antistresové účinky byly popsány u hypotalamického neuropeptidu Y (NPY), který se podobně jako CRH tvoří jak v paraventriculárních jádrech hypotalamu, tak i v neuronech centrálního jádra amygdaly, avšak CRH má na rozdíl od NPY anxiogenní účinky. Změny v tvorbě a uvolňování jednoho nebo druhého neuromediátoru mohou ovlivnit způsob, jakým bude organismus na stres reagovat. Při deficitu NPY narůstá úzkost a distres, při jeho zvýšení se reakce na stres oslabuje. Rasmusson a kol. (2001) u lidí zjistili, že po aplikaci yohimbinu (alfa 2 adrenergní antagonist) korelovala bazální hladina NPY negativně s nárůstem hladiny MHPG - hlavním metabolitem noradrenalinu. V jiné studii byla naopak popsána pozitivní korelace mezi NPY, kortizolem a fyzickým výkonem u lidí v podmínkách extrémního stresu. Nekontrolovaný stres významně zvyšuje hladinu NPY, ale v případě, že je dlouhodobý, hladinu NPY snižuje (Morgan et al., 2001).

#### Vliv nedostatku spánku na stresovou osu

Hlavní význam aktivace sympatoadrenálního systému spočívá v ovlivnění energetického metabolismu z hlediska mobilizace a využití energie a v ovlivnění činnosti kardiovaskulárního systému zajišťujícího transport živin a kyslíku tkáním. U člověka je hladina adrenalinu nejvyšší v ranních hodinách po probuzení, což je částečně ovlivněno rytmem spánku a bdění, ale také na spánku nezávislým cirkadiánním systémem. Po usnutí se hladina cirkulujících katecholaminů snižuje a ve spánku naopak stoupá tonus parasympatického nervového systému. Řada experimentálních studií ukazuje, že přerušovaný spánek vyvolává větší aktivaci sympatického nervového systému než úplná spánková deprivace spojená s celkovou ztrátou spánku. Důsledky zvýšené aktivace se projevují nárůstem tepové frekvence a krevního tlaku, který, v případě, že odpočinek po deprivaci nebyl dostačující, může přetrvávat zvýšený i v období po skončení experimentů. Klinické nálezy ukazují, že podobné zvýšení krevního tlaku se pozoruje jak u lidí trpících nespavostí, tak i spánkovou apnoe (Meerlo et al., 2008).

Bazální aktivita HHN osy má rovněž typický cirkadiánní rytmus, který je řízen ze suprachiasmatických jader hypotalamu. Hladina kortizolu je nejnižší v nočních hodinách a svého vrcholu dosahuje těsně po probuzení, protože připravuje organismus na bdělý stav a mobilizuje energetické substráty. Dokonce se ukázalo, že potřebujeme-li se probudit dříve než obvykle, projevuje se anticipace časnějšího probuzení dřívějším nárůstem hladiny kortizolu (Born et al., 1999). Kortizolová sekrece je ve spánku potlačena a proto nepřekvapuje, že při spánkové deprivaci se u zdravých lidí hladina nočního kortizolu mírně zvyšuje. Tyto nálezy však nejsou jednotné. Po spánkové deprivaci je rovněž popisována i snížená hladina kortizolu. (Meerlo et al., 2002; Sgoifo et al., 2006). Protichůdné nálezy v jednotlivých studiích mohou znamenat, že změny v aktivitě stresové osy nemusejí být způsobeny pouhou ztrátou spánku jako takovou, ale mohou být ovlivněny i mentální a fyzickou činností vykonávanou následující den po probdělé noci.

Při porovnávání hladin kortizolu po spánkové deprivaci s odpovědí vyvolanou jinými stresory se ukazuje, že spánková deprivace ovlivňuje hladinu glukokortikoidů méně, než ostatní stresory. To však neznamená, že i tyto změny nejsou významné. Bude-li spánková restrikce chronická, tak i mírné dlouhodobé zvýšení hladiny glukokortikoidů může výrazně ovlivnit některé funkce nervového systému, především neuronální plasticitu a neurogenezi, které mohou být potenciálními patofyziologickými mechanismy přispívajícími ke vzniku poruch nálady (Sapolsky, 2000). Proto nepřekvapuje, že k typickým klinickým nálezům u depresí patří jak porucha spánku, tak i hyperkortizolemie a že zvýšené hladiny kortizolu jsou rovněž častým nálezem u pacientů s chronickou insomnií (Roth et al., 2007).

Spánková deprivace tedy může být považována za stres a její dopad na autonomní a neuroendokrinní systém je tím větší, čím aktivnější musí být osoba v bdělém stavu. To znamená, že reakce organismu na nové stresory bude následující den po nekvalitním spánku předem ovlivněna.

#### Rozdíl mezi akutní spánkovou deprivací a chronickou restrikcí spánku

Animální výzkumy ukázaly, že když byli potkani vystaveni imobilizačnímu stresu po jednodenní spánkové deprivaci, nelišila se jejich hladina kortikosteronu od hladin u kontrolních zvířat. Rozdíly se prokázaly teprve po týdenní parciální spánkové restrikci. Zvířata s omezeným spánkem měla nižší hladiny ACTH, zatímco hladiny kortikosteronu se neměnily. Podobné změny byly pozorovány po přímé aplikaci CRH nebo agonistů serotoninových 5-HT<sub>1A</sub> receptorů. Tyto nálezy ukazují, že redukce spánku postupně snižuje citlivost CRH a 5-HT<sub>1A</sub> receptorů, které hrají významnou roli v regulaci stresové odpovědi (Meerlo et al., 2008). Normální hladina kortikosteronu spolu s oslabeným výdejem ACTH poukazuje na zvýšenou citlivost nadledvin na ACTH. U potkanů se pozorovaly podobné změny jako u depresivních pacientů, kteří mají rovněž sníženou odpověď ACTH po podání CRH, zatímco nadledviny jsou k účinkům ACTH citlivější a vylučují víc kortizolu.

HHN osa se nachází pod inhibičním vlivem endogenního opioidního systému. Naloxon naproti tomu uvolňování CRH zvyšuje a rovněž i následnou sekreci kortizolu (Oswald et al.,

2004). U pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (PTSP) byly zjištěny zvýšené hladiny  $\beta$ -endorfinu v mozkomíšním moku (Baker et al., 1997). Opioidy rovněž negativně ovlivňují spánek. Mění neurotransmisi cholinergních, GABAergních a adenosinergních neuronů. Oslabují především činnost cholinergních neuronů v pontinní retikulární formaci (REM-on), které přispívají k vzniku REM spánku (Lydic a Baghdoyan, 2007).

Stres zhoršuje kvalitu spánku také tím, že zasahuje do základního řídicího mechanismu, kterým je cirkadiánní proces. Zvýšené uvolňování CRH při stresu přímo ovlivňuje tvorbu melatoninu. Po podání CRH se u lidí významně snižuje sekrece melatoninu v porovnání s placebem nebo po podání ACTH (Kellner et al., 1997). Na druhou stranu také melatonin může ovlivňovat některé hormony uvolňované při stresu. Ukázalo se, že efekt je závislý na dávce. Nižší dávky melatoninu (0,5 mg) stimulovaly u lidí tvorbu oxytocinu a vazopresinu, kdežto vyšší dávky (5 mg) je inhibovaly. Po všech dávkách se však zvyšovala hladina růstového hormonu, avšak neměnily se hladiny prolaktinu a kortizolu (Forsling et al., 1999).

U starších lidí trpících nespavostí ovlivnilo podávání melatoninu v dávce 2 mg rozdílně rytmus 6-sulfatoxymelatoninu a kortizolu (Zisapel et al., 2005). Po týdenní léčbě se křivka melatoninu fázově předběhla, kdežto křivka kortizolu se fázově zpozdila. V porovnání s obdobím před léčbou se rytmy obou hormonů normalizovaly, neboť před léčbou byla sekrece melatoninu posunutá do pozdějších hodin a kortizolu do dřívějších. Naproti tomu podávání melatoninu mladým lidem vyvolalo shodný posun (předstih) jak v produkci melatoninu, tak i kortizolu (Rajaratnam et al., 2004). Rozdílné výsledky lze vysvětlit zřejmě tím, že u mladých lidí je vnitřní synchronizace a spráženost jednotlivých rytmů mnohem silnější než u starších lidí a také jsou sekrecí melatoninu u mladých a starších lidí.

#### Vztah hypokretinu/orexinu ke spánku a stresové ose

Hypokretinový/orexinergní systém řídí spánek a bdění podle homeostatických potřeb organismu. Hypokretinové neurony jsou velmi aktivní během aktivního bdění, v klidném bdění jejich aktivita slábne a zcela ustává v non-REM a REM spánku. Těsně před koncem REM fáze se jejich činnost obnovuje a mohou tak zajistit rychlý přechod do bdělého stavu.

V bdělém stavu zabezpečuje hypokretin nejen nezbytnou úroveň arousalu, ale také ovlivňuje reakci na stres. Stimuluje PVN hypotalamu a centrální jádro amygdaly, které prostřednictvím uvolňovaného CRH dále zvyšují aktivitu hypokretinových neuronů a tím zajišťují zvýšenou úroveň bdělosti při stresu (Sakuraj, 2007).

Hypokretinové neurony mají úzký vztah s ventrolaterální preoptickou oblastí hypotalamu (VLPO), která hraje významnou roli v iniciaci non-REM spánku a jeho udržování. Neurony VLPO inhibují hypokretinové neurony a to především ve spánku, kdy jsou velmi aktivní, kdežto v bdělém stavu, když jejich aktivita mizí, slábne také inhibiční vliv. V důsledku desinhibice hypokretinových neuronů se naopak zesílí aktivita noradrenergických a serotonergních neuronů v mozgovém kmeni.

Hypokretinové neurony pravděpodobně nemají přímou aferentaci ze suprachiasmatických jader hypotalamu, ale informaci o stavu cirkadiánního systému dostávají zprostředkovaně z dorzomediálních jader hypotalamu.

#### Posttraumatická stresová porucha

Akutní reakce na stres vzniká jako odpověď na výjimečný fyzický nebo duševní stres. Reakce se objeví během několika minut po stresující události a odezní během několika hodin nebo dnů. Naproti tomu posttraumatická stresová porucha vzniká jako opožděná nebo protražovaná odezva na stresovou situaci neobvykle hrozivého nebo katastrofického rázu. Přítomnost predisponujících rysů osobnosti nebo neurotického onemocnění v anamnéze mohou snižovat práh pro rozvinutí syndromu nebo zhoršovat jeho průběh. Typickými projevy jsou epizody opakovaného ožívání traumatu v dotírajících vzpomínkách nebo ve snech, které se objevují na pozadí pocitu emočního otupění, stranění se lidí, nereagování na okolí, anhedonie a strachu z činností a vjemů, které prožité trauma připomínají. Vzácně mohou nastat akutní dramatické výbuchy strachu, panika, agrese, spuštěné náhlou vzpomínkou na trauma. Výzkumy ukazují, že přibližně 2/3 lidí z celkové populace jsou vystaveny traumatické události alespoň 1krát za život (Breslau et al., 1998).

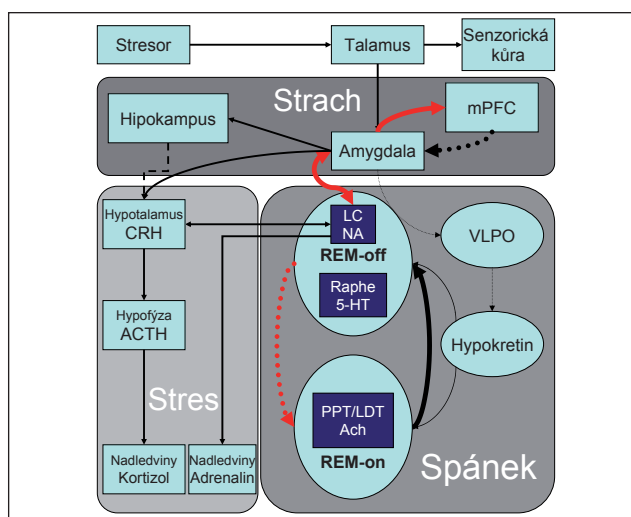
Pravděpodobným mechanismem vzniku PTSP je dysregulace HHN osy a opioidního neuromodulačního systému. Zjistilo se, že lidé trpící PTSD mají zvýšený poměr noradrenalinu ke kortizolu, zvýšené hladiny katecholaminů a zvýšenou supresi kortizolu po podání dexametazonu. Hypersuprese kortizolu je v kontrastu s nálezy o oslabené odpovědi na dexametazon u depresí. To poukazuje na existenci základního neurofyziologického rozdílu mezi těmito onemocněními. Pacienti s PTSP mají nižší průměrnou 24 hodinovou sekreci kortizolu než pacienti s depresí. Nízká cirkulující hladina hormonů je spojována s upregulací receptorů. Množství glukokortikoidových receptorů se proto zdá být významným regulačním mechanismem, který zřejmě způsobuje hypersupresi v DST. Dysregulace opioidního systému se u těchto pacientů projevuje zvýšenou analgezií vyvolanou stresem (stresová analgezie).

#### Vztah mezi neurobiologií spánku a PTSP

Pacienti s PTSP často prožívají stavy noční úzkosti a jejich sny bývají doprovázeny nočními můrami. Přestože závěry různých studií se značně liší, výsledky nedávno provedené metaanalýzy hodnotící kvalitu spánku u PTSP ukázaly, že je u těchto pacientů zvýšená denzita REM spánku, zvýšené procento výskytu stadia I spánku a snížené množství pomalého spánku v porovnání se zdravými osobami bez PTSP (Kobayashi et al., 2007). V loňském roce publikovaná práce Germaina a kol. (2008) se zabývala vztahem spánku a PTSP podrobněji. Pokoušela se zodpovědět, jakým způsobem ovlivňuje PTSP řízení spánku a bdění a naopak, do jaké míry se podílejí struktury zodpovědné za vznik spánku na patofyziologických mechanismech PTSP.

Autoři se zaměřili na úlohu amygdaly a mediální prefrontální kůry (struktur zapojených především do reakce strachu) z hlediska jejich významu pro regulaci REM a non-REM spánku. Amygdala a mediální prefrontální kůra sice nepatří mezi primární struktury mozku zapojené do řízení spánku, ale ukazuje se, že tyto oblasti významně moduluji non-REM a REM spánek (obr. 1).

Aktivita amygdaly se mění během cyklu spánek-bdění, v bdělém stavu a v REM spánku je vyšší než v non-REM spánku. Amygdala má četné propojení s bazálními oddíly



**Obrázek 1:** Obrázek schematicky znázorňuje vzájemné vztahy mezi společnými mechanismy strachu, stresu a spánku u PTSP (upraveno podle Germain et al., 2008). Zvýšená aktivita amygdaly a oslabený vliv mediální prefrontální kůry znesnadňuje usínání v důsledku zvýšeného arousalu a přetrvávající činnosti hypokretinových neuronů. Iničiace non-REM spánku z VLPO je rovněž potlačena. Působení amygdaly dále zesiluje aktivitu REM-off center (noradrenergního locus coeruleus a serotonergních rafeálních jader), které zvýšeně inhibují cholinergní REM-on neuronu. V důsledku toho slábne excitační vliv cholinergních REM-on neuronů na aminergní REM-off neuronu a přirozená struktura spánku se narušuje.

Červené tlusté čáry znamenají zesílené excitační (plná čára) nebo inhibiční vlivy (tečkovaná čára) u PTSP, černé tlusté čáry znamenají oslabené excitační (plná čára) nebo inhibiční vlivy (tečkovaná čára) u PTSP.

mPFC – mediální prefrontální kůra; LC – locus coeruleus; 5-HT – serotonin; PPT – pedunculopontinní tegmentum; LDT – laterodorzální tegmentum; VLPO – ventrolaterální preoptická oblast hypotalamu.

předního mozku, hypotalamem (včetně preoptické oblasti předního hypotalamu) a retikulární formací mozkového kmene. Rovněž má reciproční vztahy s REM-on a REM-off centry v mozkovém kmeni.

Mediální prefrontální kůra (mPFC), především orbito-frontální oblast, ovlivňuje zejména non-REM spánek. Anatomicky je obousměrně propojena s ventrolaterální preoptickou oblastí hypotalamu, tedy se strukturou iniciující synchronní spánek, který lze vyvolat i elektrickou stimulací této části mozkové kůry.

Jakým způsobem tedy mohou struktury zodpovědné za řízení spánku přispívat k PTSP? V porovnání se zdravými osobami mají pacienti s PTSP zvýšenou aktivitu amygdaly a sníženou aktivitu mPFC. Tyto změny mají přímý dopad na činnost center v mozkovém kmeni, které iniciují a ukončují REM spánek. Podle klasického modelu předloženého Hobsonem, REM-off neuronu (aminergní neuronu – locus coeruleus a rafeální jádra) inhibují aktivitu REM-on neuronů (cholinergní neuronu PPT – pedunculopontinní tegmentum a LDT – laterodorzální tegmentum), ale také svoji vlastní a REM-on neuronu naproti tomu aktivují REM-off neuronu, ale rovněž i sebe sama (Hobson et al., 1975). Takto spřažený systém vytváří pomocí pozitivních a negativních zpětných vazeb oscilace, které jsou vůči sobě fázově posunuté a mají za následek cyklické střídání obou fází spánku. U PTSP budou REM-off oblasti v důsledku zesílené aktivity amygdaly zvýšeně aktivní, kdežto REM-on oblasti budou mít aktivitu sniženu.

Během non-REM spánku přispívá hyperaktivita amygdaly a oslabená aktivita mPFC k celkově zvýšené aktivitě všech struktur CNS. To ve svém důsledku bude znamenat, že aktivita oblastí potřebných pro udržení a prohloubení synchronního spánku bude výrazně potlačena. Přetrvávající arousal tak může dále přispívat k rozvoji insomnie.

Závěrem lze shrnout, že traumatický stres zhoršuje kvalitu spánku, redukuje množství synchronního spánku a zhoršuje iniciaci REM spánku. Avšak každá mince má dvě strany. Ve spánku se zesiluje konektivita mezi hipokampem a amygdalou, tedy strukturami důležitými pro tvorbu emoční paměti (Pare et al., 2002). Existuje proto domněnka, že i u pacientů s úzkostnými poruchami nebo PTSP může být nespavost přirozeným adaptačním mechanismem, jak zabránit konsolidaci negativních paměťových stop a snadněji tak zapomenout na traumatizující zážitek (Holland a Lewis, 2007).

#### Literatura:

- Baker DG, West SA, Orth DN, Hill KK, Nicholson WE, Ekhaton NN, Bruce AB, Wortman MD, Keck PE, Geraciotti TD. Cerebrospinal fluid and plasma  $\beta$ -endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinol.* 1997;22(7):517-29.
- Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature.* 1999;397:29-30.
- Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Ares Survey of Trauma. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:626-32.
- Forsling ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol.* 1999;51:637-42.
- Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: Integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev.* 2008;12(3):185-95.
- Graeff FG. Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Rev Neurosci.* 1993;4:181-211.
- Hobson JA, McCarley RW, Wyzinko PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 1975;189:58-60.
- Holland P, Lewis P. Emotional memory: selective enhancement by sleep. *Current Biology.* 2007;17:R179-R181.
- Kellner M, Yassouridis A, Manz B, Steiger A, Holsboer F, Wiedemann K. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers: a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinol.* 1997;65:284-90.
- Kobayashi I, Boarts JM, Delahanty DL. Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: a meta-analytic review. *Psychophysiol.* 2007;44:660-9.
- Lydic R, Baghdoyan HA. Neurochemical mechanisms mediating opioid-induced REM sleep disruption. In: *Sleep and Pain* (Eds. G. Lavigne, BJ Sessler, M. Choiniere, PJ Soja). Seattle: IASP Press; 2007:99-122.
- Meerlo P, Koehl M, Van der Borcht K, Turek FW. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol.* 2002;14:1-11.
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress system and stress reactivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12:197-210.

14. Morgan CA, Wang S, Rasmusson A, Hazlett G, Anderson G, Charney DS. Relationship among plasma cortisol, catecholamines, neuropeptide Y, and human performance during exposure to uncontrollable stress. *Psychosom Med.* 2001;63:412-22.
15. Oswald LM, McCaul M, Choi L, Yang X, Wand GS. Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 2004;55:102-5.
16. Pare D, Collins DR, Pelletier JG. Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends Cogn Sci.* 2002;6:306-14.
17. Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone BM, Arendt J. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;88:4303-9.
18. Rajaratnam SMW, Arendt J. Health in 24-h society. *Lancet.* 2001;358:999-1005.
19. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry.* 2000;46:526-39.
20. Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med Rev.* 2007;11:71-9.
21. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Rev Neurosci.* 2007; 8:171-81.
22. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:925-35.
23. Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, Costoli T, Meerlo P. Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinol.* 2006;31:197-208.
24. Zisapel N, Tarrasch R, Laudon M. The relationship between melatonin and cortisol rhythms: clinical implications of melatonin therapy. *Drug Dev Res.* 2005;65:119-25.

*Doc. RNDr. Anna Yamamotová, CSc.  
Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta  
Ústav normální, patologické a klinické fyziologie  
E-mail: yamamoto@lf3.cuni.cz*

*Do redakce přišlo: 11. 5. 2009  
K publikaci přijato: 25. 5. 2009*