

SPÁNKOVÁ MEDICÍNA V PERIOPERAČNÍM OBDOBÍ

Ivan Čundrle

Anesteziologicko resuscitační klinika
Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC)
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

KONFLIKT ZÁJMŮ

- Mám rád spánek ...



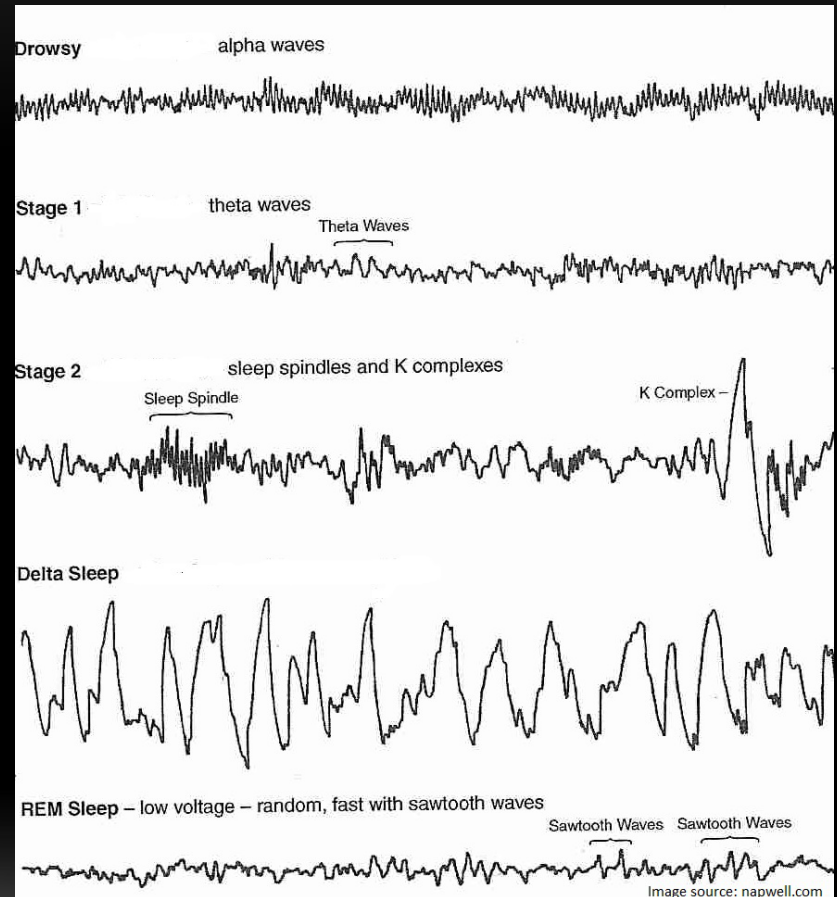
FYZIOLOGICKÝ SPÁNEK

- 1/3 dne ... života
- zkrácení doby spánku anebo změna jeho architektiky, mají závažné důsledky pro lidský organismus
- **Funkce?**
 1. teorie obnovovací
(obnova tkání a příprava na další den)
 2. teorie adaptačně evoluční
(zabránění pohybu v nebezpečnou část dne)
 3. teorie konzervace energie
(zpomalení metabolismu a šetření energie)



FÁZE SPÁNKU

- **NREM 75%**
 - **NREM1** 5%, alfa (8-13Hz) a theta vlny, lehce probuditelný
 - **NREM2** 50%, postupně se prodlužuje, 4-14Hz, K komplexy, spánková větvena
 - **NREM3 (SWS)** 20%, postupně se zkracuje, pomalé delta vlny (0,5-2Hz)
- **REM 25%**, **tonický a fázický**, postupně se prodlužuje, rychlé pohyby očí, svalovou atonií a nesynchronní mozkovou aktivitou (beta a pilovitými theta vlnami) a pomalou alfa aktivitou



PERIOPERAČNĚ - ICU

- Změny kvality, kvantity, kontinuity a rozložení spánku nemocných v průběhu 24 hodin
- Celková doba spánku - normální 7-10 hodin vs. krátká 3,6-6,2 hodin
- Přičemž více než 50% doby spánku připadá na denní období, průměrná doba pro každé usnutí je 15 ± 9 minut (**zvýšená fragmentace**)
- **Převládá hlavně NREM1 stádium**, které u kriticky nemocných zahrnuje až 60%
- **Výrazná redukce hlubokého SWS spánku**, prodloužení nebo redukce NREM2
- Redukce až úplné **vymizení REM**

ENVIROMENTALNI FAKTORY

Hluk

- JIP je velmi hučné místo
- Doporučená maxima 40dB jsou velmi často překračovány a běžně až 80dB
- Pouze asi 20 % pacientů uvádí hluk jako příčina probuzení



Světlo

- Nadměrná světelnost a kontinuálního osvětlení světla v průběhu 24 hodin
- Běžně hodnoty kolem 1000 lux; hodnoty 100 a 500 lux poruší cirkadiální sekrece melatoninu; 1500 lux přerušuje spánek jako takový
- I světlo se nezdá být hlavní příčinou fragmentace spánku pacientů v intenzivní péči

LÉČEBNÁ A OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE

Ošetřovatelské a léčebné úkony

- Měření vitálních fcí, krevní odběry, hygiena, převazy, transporty se vyskytují až 60 krát za den a jsou pacienti vnímány rušivě. Tyto interakce pak vedou k poruše spánku až v 18% případů

Bolest, úzkost, stres

- Bolest je jedním z dominantních rušivých stimulů
- Následuje stres a úzkost (prostředí jednotek intenzivní péče)

Umělá plicní ventilace

- Opakovaně popsáný kauzální vztah
- Tracheální kanyla, odsávání z dýchacích cest, zvýšené respirační úsilí, abnormní výměna krevních plynů, interference s ventilátorem, alarmy a celkově vyšší intenzita péče

VLASTNÍ ONEMOCNĚNÍ

- Kriticky nemocní vs. dobrovolníci spící na stejné JIP
 - kratší celková doba spánku
 - redukce SWS
 - Změny spánková architektury souvisí s **mortalitou** kriticky nemocných
 - **Sepse** - snížení REM spánku a nárůstu NREM spánku, nižší voltáži na EEG, tzv. septického encefalogramu, ztráta normální cirkadiální sekrece melatoninu
-

MEDIKACE

- **Propofol** - potlačení REM, nejasný účinek na NREM: zkrácení NREM1, prodloužení NREM3 vs. bez efektu na NREM
- **BZD** – potlačení REM a NREM3, nárůstu stádia NREM2 ale i paradoxní reakce, nespavost
- **Dexmedetomidin**
 - potentní alfa-2 adrenergní agonista
 - široké spektrum účinku - sedace, anestezie, analgezie a sympatolytická aktivita
 - v porovnání s GABA agonisty by měl aktivací endogenních drah navodit hluboký NREM spánek zlepšit efektivitu spánku, posun ze stádia NREM1 do stádia NREM2
 - některé studie toto podporují, ale některé ukazují vymizení REM a SWS
- **Opioidy** - urychlují usnutí, ale inhibují REM spánek, potlačují stádium NREM3 a mohou způsobovat noční bdělost

MEDIKACE

- **NSAID**
 - inhibice syntézy prostaglandinů a tak i např. melatoninu
 - vyšší fragmentace spánku, bdělost
 - paracetamol má pozitivní vliv na spánek v pooperačním období a to i u pacientů netrpících bolestí, ale i paralen bez efektu
 - **Olanzapine** – prodlužuje dobu spánku, SWS i REM
 - **Kortikoidy** - vedou ke snížení výskytu nebo zkrácení SWS a REM (pouze velké dávky)
 - **Inotropika** – jen s propofolem (permeabilita HE bariery) zvyšují BIS
 - **BB** – potlačení REM
 - **Cave na vysazení** – BB, klonidin, alkohol, sedativa – fragmentovaný spánek, insomnie
-

DŮSLEDKY

- **Minimum dat z perioperační péče a ICU**
- Na druhou stranu, ale máme **velké množství dat**, která ukazují na jasnou spojitost mezi dlouhodobou, ale i krátkodobou spánkovou deprivací (selektivní SWS, REM, parciální, totální) a zvýšenou morbiditou a mortalitou **v normální populaci**
- Lze tedy usuzovat, že spánková deprivace může mít klinický dopad i u kriticky nemocných a pacientů v perioperačním období

Únava

- Jasně spojena se spánkovou deprivací
- Časná rehabilitace zlepšuje outcome
- Spánková deprivace – únava – obtížná rehabilitace – horší outcome



DŮSLEDKY – DÝCHACÍ SYSTÉM

Akutně

- Zvýšené únavnosti dýchacích svalů
- Poklesu FEV1 a FVC a nižší ventilační odpovědi na hyperkapnii

Rebound fenomén

- REM rebound fenomén je velmi častým jevem 3.-5. pooperační den
- Svalová atonie, typická pro spánek REM, může přispívat ke zvýšené kolapsibilitě HCD a tedy k exacerbaci OSA
- Souvislost pooperačních infarktů myokardu a výskytu deliria (nejčastěji 4. pooperační den) s manifestací OSA?

PERIOPERAČNÍ EXACERBACE OSA

Medikace

- benzodiazepiny, anestetika, opiáty (snížení hypoxické a hyperkapnické ventilační odpovědi, snížení tonus svalů HCD - snižují aktivitu nervus genioglossus, ochranné reflexy)
- reziduální nervosvalová blokáda

Arteficiální obstrukce

- pooperační otok HCD, hematomy, clearance sputa, zavedení naso- či oro-gastrické sondy, pozitivní bilance + supinní pozice

KOMPLIKACE PACIENTŮ S OSA

- **Hypoxémie**
- **Pneumonie**, respiračního selhání, atelektáz, bronchospasmů
- Reintubace, NIV, UPV
- vyšší výskyt **plicní embolie**
- snížená míra odpovědi na katecholaminy (downregulace α a β_2 adrenergických receptorů)
- **Horší hojení** operační rány
- Častější pooperační **infekce**
- **Delší doba pobytu** na JIP a v nemocnici
- Vyšší náklady na léčbu

DŮSLEDKY – KVS SYSTÉM

Patofyziologie

- Zvýšení aktivace sympatiku, vyšší hladiny katecholaminů, zvýšení poměru nízké a vysoké frekvence variability srdeční frekvence
- Endoteliální dysfunkce – nástup ještě dříve než dojde k aktivaci sympatiku a zvýšenému krevnímu tlaku
- Zvýšení ICAM-1 a E-selectin, zvýšená koncentrací von Willebrandova faktoru, rozpustného tkáňového faktoru a inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1

Choroby

- Hypertenze (i po jedné, částečně spánkově deprivované, noci)
- Cévní mozkové příhody
- Změny QT úseku - (I krátká spánková deprivace) - riziko vzniku závažných arytmií, jako jsou síňová fibrilace, komorové arytmie a náhlá srdeční smrt
- Koronární arteriální nemoc (nejen délka, ale i kvalita spánku) – více IM po změně zimního na letní, méně po změně letního na zimní

DŮSLEDKY - IMUNITA

Zvířecí model

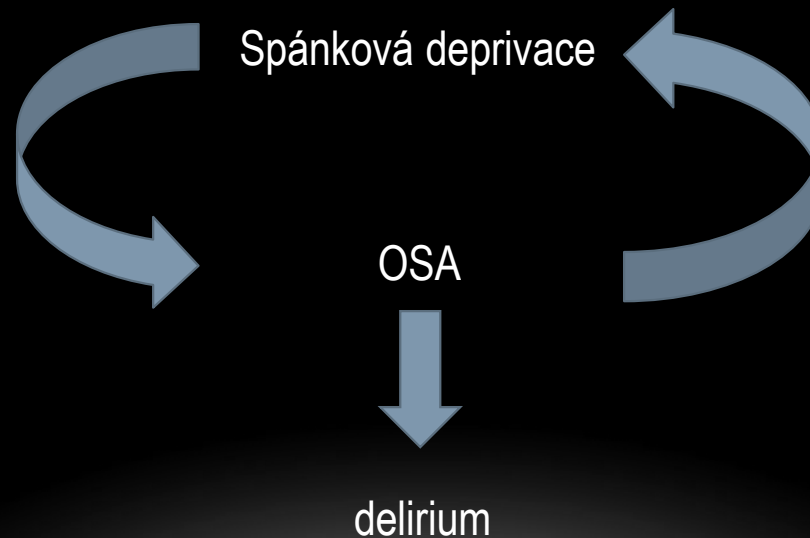
- katabolismus, snížení počtu lymfocytů, oportunní infekce, sepse a smrt

Lidé

- Nejednoznačné, nekonzistentní pozorování
- Nárůst koncentrace CRP, IL6, IL1 β , IL2 a TNF- α
- Pokles IL6 a žádný vztah mezi CRP, TNF- α a dobou spánku
- nárůst monocytů, neutrofilů a NK buněk
- snížení počtu pomocných T lymfocytů

DŮSLEDKY – DELIRIUM

- Spánková deprivace a delirium mají několik **společných vyvolávacích faktorů**, jako jsou například sedativní medikace (hlavně benzodiazepiny) a poruchy cirkadiálního rytmu ...
- **REM rebound** (především fázický REM) sám o sobě, nebo s ním spojené obstrukce dýchacích cest (atonie svalů HCD – porušená reflexní dilatace), vést ke vzniku deliria



DŮSLEDKY - BOLEST

- Chronická bolest \Leftrightarrow porucha spánku
- Vyšší sekundární hyperalgie (ovlivnění **nociceptivity na spinální úrovni**) a zároveň nižší účinek analgetické distrakce (ovlivnění **endogenního opioidního systému**)
- **Zvířecí studie** prokázaly, že **REM deprivace vede k hypersenzitivě** na různé modality a zároveň i k **redukovanému efektu analgeticky podaných opioidů** nebo tricyklických antidepresiv
- **U lidí** vede selektivní deprivace hlubokého a nebo REM spánku ke zvýšené citlivosti na bolest – nekonzistentní (multimodalita bolesti)

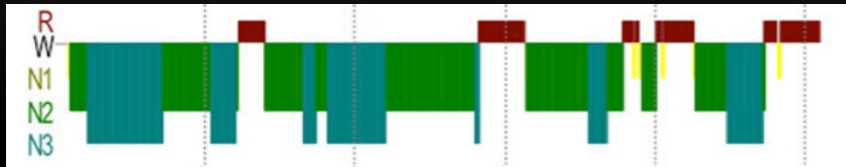


SPÍ NAŠI NEMOCNÍ VŮBEC?

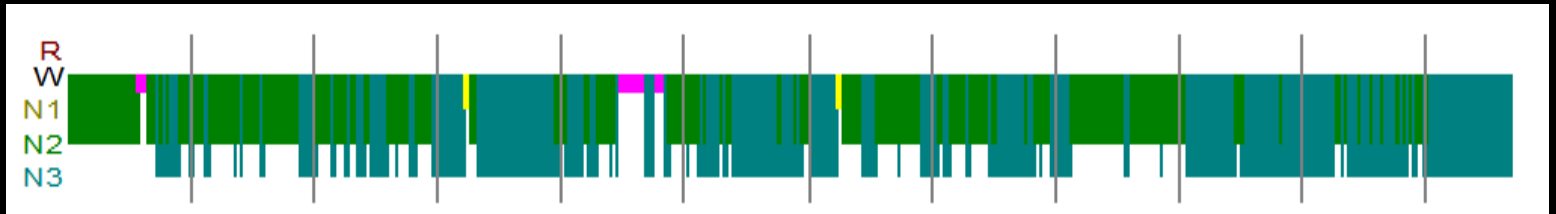
- 48 hodin sedace a UPV
- První fáze: 24hodin EEG pro účely zhodnocení spánku (sedace, UPV)
- Druhá fáze: po extubaci – 48hodin kompletní PSG

SKORO NESPÍ ...

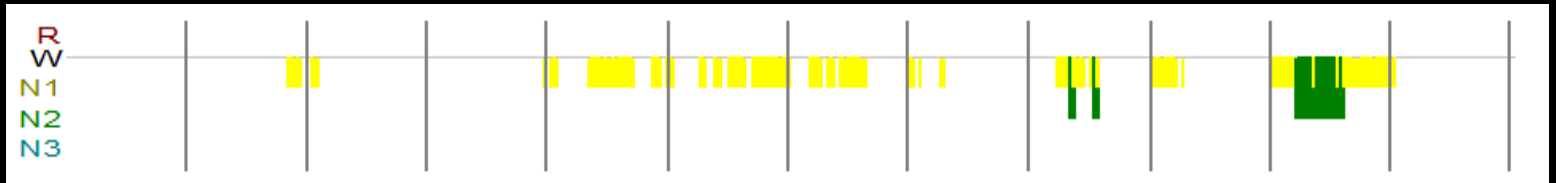
norma



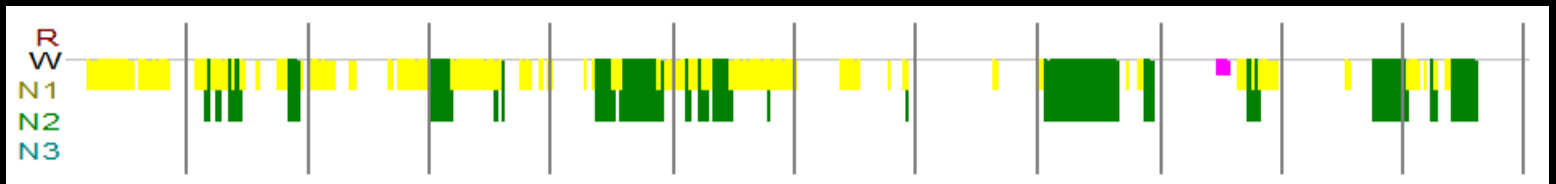
sedace



extubace
0-24h

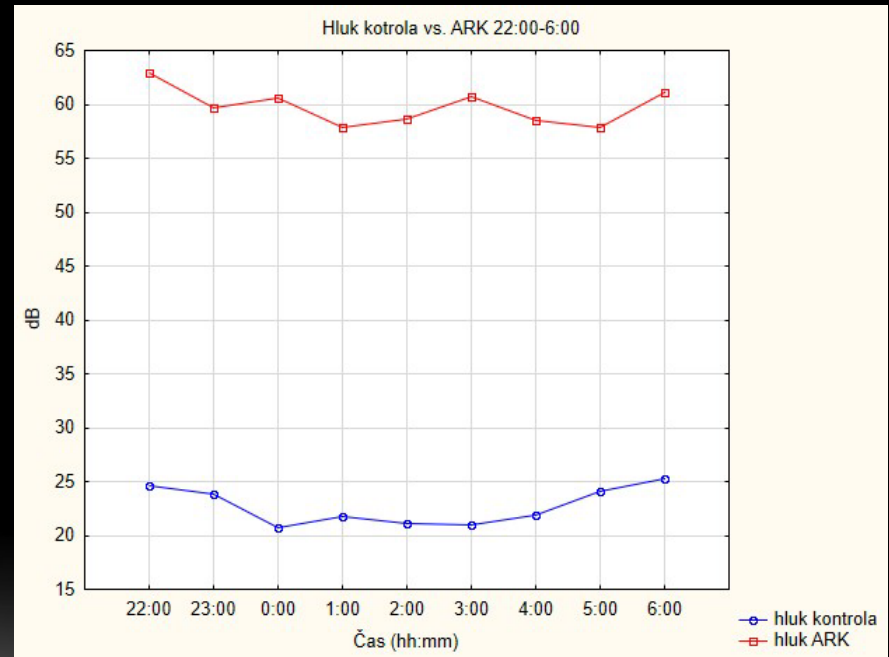
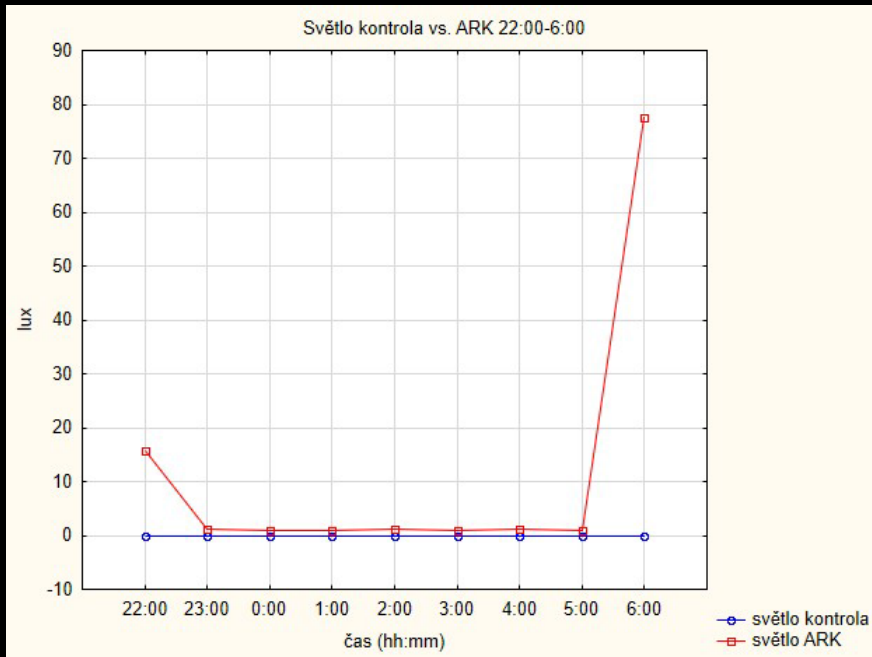


24-48h



DŮVOD?

- Nepochybně vlastní PSG působí stresově
- Enviromentální faktory?



MOŽNÁ OPATŘENÍ, PREVENCE?

Enviromentální faktory:

- Používání přiměřeného světla s dodržováním denní variability intenzity osvětlení / maska na oči (ne delirium!)
- Nepřekračování hlukových norem / špunty do uší (ne delirium!)
- pravděpodobně jen menší vliv + konfliktní data, spíše subjektivní, ale ne objektivní zlepšení spánku (objektivní jen u zdravých osob spících na JIP)

Faktory spojené s pacientem:

- Snaha o maximální synchronizaci UPV
- Racionalizace ošetrovatelské aktivity a intervencí
- Snaha minimalizovat (pooperační) bolest
- Racionalizace farmakoterapie / zolpidem, haloperidol, melatonin +?, dexmedetomidin +?

ZÁVĚR

- Kvalitativní a kvantitativní poruchy spánku, charakteristické zvýšenou fragmentací a zkrácenou celkovou dobou spánku, převahou především lehkého spánku a značnou **redukcí až vymizení SWS a REM spánku**.
- Příčina je multifaktoriální - vlastní akutní nebo chronické onemocnění, chirurgický stres, léčebně a ošetrovatelská péče; méně pak o faktory enviromentální
- Podobné poruchy spánku (**SWS a REM deprivace**) jsou v rozsáhlých observačních a experimentálních studiích jasně spojeny se závažnými **poruchami orgánových funkcí**.
- Jestli ale může k takovýmto orgánovým poruchám docházet i u kriticky nemocných nebo u pacientů v perioperační péči prakticky není známo a otevírá se tak široký prostor pro další výzkum.

DĚKUJI ZA POZORNOST



THE META PICTURE

DŮLEŽITÉ REFERENCE

- SCHMIDT, Markus H. The energy allocation function of sleep: A unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [online]. 2014, roč. 47, s. 122–153 [vid. 23. červenec 2015]. ISSN 0149-7634. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.001
- BIANCHI, Matt T. *Sleep Deprivation and Disease: Effects on the Body, Brain and Behavior*. B.m.: Springer Science & Business Media, 2013. ISBN 9781461490876.
- Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13–23. In: . nedatováno.
- COLTEN, Harvey R. a Bruce M. ALTEVOGT, ed. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2006. ISBN 0-309-10111-5.
- MONTAGNA, P. a Sudhansu CHOKROVERTY. *Sleep Disorders Part I: Handbook of Clinical Neurology* (Series Editors: Aminoff, Boller and Swaab). B.m.: Elsevier, 2012. ISBN 9780444534811.
- Simon PM, Landry SH, Leifer JC. Respiratory control during sleep. In: Lee-Chiong TK, Sateia MJ, Carskadon MA, editors. *Sleep Medicine*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. pp. 41–51. In: . nedatováno.
- Krieger J. Respiratory physiology: breathing in normal subjects. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier/Saunders; Philadelphia, PA: 2005. In: . nedatováno.
- Douglas NJ. Respiratory physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 224–229. In: . nedatováno.
- ELLIOTT, Rosalind, Sharon MCKINLEY, Peter CISTULLI a Mary FIEN. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Critical Care* [online]. 2013, roč. 17, č. 2, s. R46. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/cc12565
- HAACK, Monika, Elsa SANCHEZ a Janet M. MULLINGTON. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007, roč. 30, č. 9, s. 1145–1152. ISSN 0161-8105.
- STEINMETZ, Jacob, Rolf HOLM-KNUDSEN, Kirsten ERIKSEN, Dorte MARXEN a Lars S. RASMUSSEN. Quality differences in postoperative sleep between propofol-remifentanyl and sevoflurane anesthesia in infants. *Anesthesia and Analgesia* [online]. 2007, roč. 104, č. 4, s. 779–783. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/01.ane.0000255694.00651.5b
- MOOTE, C. A. a R. L. KNILL. Isoflurane anesthesia causes a transient alteration in nocturnal sleep. *Anesthesiology*. 1988, roč. 69, č. 3, s. 327–331. ISSN 0003-3022.
- DETTE, Frank, Werner CASSEL, Friederike URBAN, Martin ZOREMBA, Ulrich KOEHLER, Hinnerk WULF, Jürgen GRAF a Thorsten STEINFELDT. Occurrence of rapid eye movement sleep deprivation after surgery under regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* [online]. 2013, roč. 116, č. 4, s. 939–943. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/ANE.0b013e3182860e58
- GABOR, Jonathan Y., Andrew B. COOPER, Shelley A. CROMBACH, Bert LEE, Nisha KADIKAR, Harald E. BETTGER a Patrick J. HANLY. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2003, roč. 167, č. 5, s. 708–715. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.2201090
- HARDIN, Kimberly A., Masud SEYAL, Ted STEWART a H. William BONEKAT. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* [online]. 2006, roč. 129, č. 6, s. 1468–1477. ISSN 0012-3692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.129.6.1468

- SIMINI, B. Patients' perceptions of intensive care. *Lancet* (London, England) [online]. 1999, roč. 354, č. 9178, s. 571–572. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(99)02728-2
- MUNDIGLER, Gerald, Georg DELLE-KARTH, Maria KORENY, Manfred ZEHETGRUBER, Petra STEINDL-MUNDA, Wolfgang MARKTL, Lisa FERTI a Peter SIOSTRZONEK. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 2002, roč. 30, č. 3, s. 536–540. ISSN 0090-3493.
- FREEDMAN, N. S., J. GAZENDAM, L. LEVAN, A. I. PACK a R. J. SCHWAB. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2001, roč. 163, č. 2, s. 451–457. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.163.2.9912128
- DARBYSHIRE, Julie L. a J. Duncan YOUNG. An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the WHO guidelines. *Critical Care* (London, England) [online]. 2013, roč. 17, č. 5, s. R187. ISSN 1466-609X. Dostupné z: doi:10.1186/cc12870
- AARON, J. N., C. C. CARLISLE, M. A. CARSKADON, T. J. MEYER, N. S. HILL a R. P. MILLMAN. Environmental noise as a cause of sleep disruption in an intermediate respiratory care unit. *Sleep*. 1996, roč. 19, č. 9, s. 707–710. ISSN 0161-8105.
- KAMDAR, Biren B., Dale M. NEEDHAM a Nancy A. COLLOP. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *Journal of Intensive Care Medicine* [online]. 2012, roč. 27, č. 2, s. 97–111. ISSN 1525-1489. Dostupné z: doi:10.1177/0885066610394322
- BOSMA, Karen, Gabriela FERREYRA, Cristina AMBROGIO, Daniela PASERO, Lucia MIRABELLA, Alberto BRAGHIROLI, Lorenzo APPENDINI, Luciana MASCIA a V. Marco RANIERI. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Critical Care Medicine* [online]. 2007, roč. 35, č. 4, s. 1048–1054. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/01.CCM.0000260055.64235.7C
- PARTHASARATHY S a TOBIN MJ. Is sleep disruption related to severity of critical illness? (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, č. 167, s. A968.
- WANG, David a Harry TEICHTAHL. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine Reviews* [online]. 2007, roč. 11, č. 1, s. 35–46. ISSN 1087-0792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smrv.2006.03.006
- KONDILI, Eumorfia, Christina ALEXOPOULOU, Nectaria XIROUCHAKI a Dimitris GEORGOPOULOS. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Medicine* [online]. 2012, roč. 38, č. 10, s. 1640–1646. ISSN 1432-1238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-012-2623-z
- RABELO, Fábio A. W., Daniel S. KÜPPER, Heidi H. SANDER, Regina M. F. FERNANDES a Fabiana C. P. VALERA. Polysomnographic evaluation of propofol-induced sleep in patients with respiratory sleep disorders and controls. *The Laryngoscope* [online]. 2013, roč. 123, č. 9, s. 2300–2305 [vid. 25. duben 2015]. ISSN 1531-4995. Dostupné z: doi:10.1002/lary.23664
- OTO, Jun, Katsunori YAMAMOTO, Shigefumi KOIKE, Mutsuo ONODERA, Hideaki IMANAKA a Masaji NISHIMURA. Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Medicine* [online]. 2012, roč. 38, č. 12, s. 1982–1989. ISSN 1432-1238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-012-2685-y
- ALEXOPOULOU, Christina, Eumorfia KONDILI, Eleni DIAMANTAKI, Charalambos PSAROLOGAKIS, Sofia KOKKINI, Maria BOLAKI a Dimitris GEORGOPOULOS. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study. *Anesthesiology* [online]. 2014, roč. 121, č. 4, s. 801–807. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0000000000000361
- GENGO, Francis. Effects of ibuprofen on sleep quality as measured using polysomnography and subjective measures in healthy adults. *Clinical Therapeutics* [online]. 2006, roč. 28, č. 11, s. 1820–1826. ISSN 0149-2918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2006.11.018
- SMITH, G. M. a P. H. SMITH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1985, roč. 37, č. 5, s. 549–557. ISSN 0009-9236.
- MURPHY, P. J., P. BADIA, B. L. MYERS, M. R. BOECKER a K. P. WRIGHT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiology & Behavior*. 1994, roč. 55, č. 6, s. 1063–1066. ISSN 0031-9384.
- SUNDELIN, Tina, Mats LEKANDER, Göran KECKLUND, Eus J. W. VAN SOMEREN, Andreas OLSSON a John AXELSSON. Cues of Fatigue: Effects of Sleep Deprivation on Facial Appearance. *Sleep* [online]. 2013, roč. 36, č. 9, s. 1355–1360 [vid. 23. červenec 2015]. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.2964
- SCHWEICKERT, William D., Mark C. POHLMAN, Anne S. POHLMAN, Celerina NIGOS, Amy J. PAWLAK, Cheryl L. ESBROOK, Linda SPEARS, Megan MILLER, Mietka FRÁNCZYK, Deanna DEPRIZIO, Gregory A. SCHMIDT, Amy BOWMAN, Rhonda BARR, Kathryn E. MCCALLISTER, Jesse B. HALL a John P. KRESS. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [online]. 2009, roč. 373, č. 9678, s. 1874–1882. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(09)60658-9
- FOGEL, R. B., A. MALHOTRA, G. PILLAR, J. K. EDWARDS, J. BEAUREGARD, S. A. SHEA a D. P. WHITE. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2001, roč. 164, č. 11, s. 2025–2030. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.164.11.2102048

- TADJALLI, Arash a John PEEVER. Sleep loss reduces respiratory motor plasticity. *Advances in Experimental Medicine and Biology* [online]. 2010, roč. 669, s. 289–292. ISSN 0065-2598. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-5692-7_59
- FREY, Danielle J. Monika FLESHNER a Kenneth P WRIGHT Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain, behavior, and immunity* [online]. 2007, roč. 21, č. 8, s. 1050–1057 [vid. 2. srpen 2012]. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbi.2007.04.003
- SAUVET, Fabien, Georges LEFTHERIOTIS, Daniëlle GOMEZ-MERINO, Christophe LANGRUME, Catherine DROGOU, Pascal VAN BEERS, Cyprien BOURRILHON, Geneviève FLORENCE a Mounir CHENNAOUI. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985) [online]. 2010, roč. 108, č. 1, s. 68–75 [vid. 2. srpen 2012]. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00851.2009
- VON KANEL, R., J. S. LOREDO, S. ANCOLI-ISRAEL, P. J. MILLS, L. NATARAJAN a J. E. DIMSDALE. Association Between Polysomnographic Measures of Disrupted Sleep and Prothrombotic Factors. *Chest* [online]. 2007, roč. 131, č. 3, s. 733–739 [vid. 2. srpen 2012]. Dostupné z: doi:10.1378/chest.06-2006
- CUNDRLE JR, Ivan, Andrew D. CALVIN a Virend K. SOMERS. Sleep deprivation and the cardiovascular system. In: *Sleep deprivation and disease* [online]. B.m.: Springer New York, 2014 [vid. 22. červenec 2015], s. 131–147. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-9087-6_11
- JANSZKY, Imre a Rickard LJUNG. Shifts to and from Daylight Saving Time and Incidence of Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, roč. 359, č. 18, s. 1966–1968 [vid. 30. říjen 2012]. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM0807104
- OZER, Orhan, Burcu OZBALA, Ibrahim SARI, Vedat DAVUTOGLU, Emin MADEN, Yasemin BALTACI, Sema YAVUZ a Mehmet AKSOY. Acute sleep deprivation is associated with increased QT dispersion in healthy young adults. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE* [online]. 2008, roč. 31, č. 8, s. 979–984 [vid. 1. srpen 2012]. Dostupné z: doi:10.1111/j.1540-8159.2008.01125.x
- ZAGER, A., M. L. ANDERSEN, F. S. RUIZ, I. B. ANTUNES a S. TUFIK. Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [online]. 2007, roč. 293, č. 1, s. R504–509. ISSN 0363-6119. Dostupné z: doi:10.1152/ajpregu.00105.2007
- TAHERI, Shahrad, Diane AUSTIN, Ling LIN, F Javier NIETO, Terry YOUNG a Emmanuel MIGNOT. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep*. 2007, roč. 30, č. 8, s. 991–996.
- VGONTZAS, A N, E ZOUMAKIS, E O BIXLER, H-M LIN, H FOLLETT, A KALES a G P CHROUSOS. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004, roč. 89, č. 5, s. 2119–2126.
- IRWIN, Michael R, Minge WANG, Capella O CAMPOMAYOR, Alicia COLLADO-HIDALGO a Steve COLE. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of internal medicine* [online]. 2006, roč. 166, č. 16, s. 1756–1762 [vid. 2. srpen 2012]. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.166.16.1756
- BOONEN, Eva, Hilke VERVENNE, Philippe MEERSEMAN, Ruth ANDREW, Leen MORTIER, Peter E. DECLERCQ, Yoo-Mee VANWIJNGAERDEN, Isabel SPRIET, Pieter J. WOUTERS, Sarah VANDER PERRE, Lies LANGOUCHE, Ilse VANHOREBEEK, Brian R. WALKER a Greet VAN DEN BERGHE. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *New England Journal of Medicine* [online]. 2013, roč. 368, č. 16, s. 1477–1488 [vid. 23. červenec 2015]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1214969
- BAGSHAW, Sean M., Moritoki EGI, Carol GEORGE, Rinaldo BELLOMO a AUSTRALIA NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY DATABASE MANAGEMENT COMMITTEE. Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Critical Care Medicine* [online]. 2009, roč. 37, č. 2, s. 463–470. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e318194b097
- MESOTTEN, Dieter a Greet VAN DEN BERGHE. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the intensive care unit. *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*. 2009, roč. 23, č. 4, s. 421–429. ISSN 1521-6896.
- SMITH, Christopher C. T., Richard A. DIXON, Abigail M. WYNNE, Louise THEODOROU, Sang-Ging ONG, Sapha SUBRAYAN, Sean M. DAVIDSON, Derek J. HAUSENLOY a Derek M. YELLON. Leptin-Induced Cardioprotection Involves JAK/STAT Signaling That May Be Linked to the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* [online]. 2010, roč. 299, č. 4, s. H1265–H1270 [vid. 4. červen 2012]. ISSN 0363-6135, 1522-1539. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00092.2010
- MALLI, Foteini, Andriana I. PAPAIOANNOU, Konstantinos I. GOURGOULIANIS a Zoe DANIL. The role of leptin in the respiratory system: an overview. *Respiratory Research* [online]. 2010, roč. 11, č. 1, s. 152 [vid. 4. červen 2012]. ISSN 1465-9921. Dostupné z: doi:10.1186/1465-9921-11-152
- PROCACCINI, Claudio, Emilio JIRILLO a Giuseppe MATARESE. Leptin as an immunomodulator. *Molecular aspects of medicine* [online]. 2012, roč. 33, č. 1, s. 35–45. ISSN 1872-9452. Dostupné z: doi:10.1016/j.mam.2011.10.012
- GIRARD, Timothy D., James C. JACKSON, Pratik P. PANDHARIPANDE, Brenda T. PUN, Jennifer L. THOMPSON, Ayumi K. SHINTANI, Sharon M. GORDON, Angelo E. CANONICO, Robert S. DITTUS, Gordon R. BERNARD a E. Wesley ELY. Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness. *Critical care medicine* [online]. 2010, roč. 38, č. 7, s. 1513–1520 [vid. 24. červenec 2015]. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
- WEINHOUSE, Gerald L., Richard J. SCHWAB, Paula L. WATSON, Namrata PATIL, Bernardino VACCARO, Pratik PANDHARIPANDE a E. Wesley ELY. Bench-to bedside review: Delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. *Critical Care* [online]. 2009, roč. 13, č. 6, s. 234 [vid. 24. červenec 2015]. ISSN 1364-8535. Dostupné z: doi:10.1186/cc8131
- FLINK, Benjamin J., Sarah K. RIVELLI, Elizabeth A. COX, William D. WHITE, Grace FALCONE, Thomas P. VAIL, Christopher C. YOUNG, Michael P. BOLOGNESI, Andrew D. KRYSYAL, Paula T. TRZEPACZ, Richard E. MOON a Madan M. KWATRA. Obstructive sleep apnea and incidence of postoperative delirium after elective knee replacement in the nondemented elderly. *Anesthesiology* [online]. 2012, roč. 116, č. 4, s. 788–796. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31824b94fc

- BATEMAN, Brian T. a Matthias EIKERMANN. Obstructive sleep apnea predicts adverse perioperative outcome: evidence for an association between obstructive sleep apnea and delirium. *Anesthesiology* [online]. 2012, roč. 116, č. 4, s. 753–755. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31824b96e1
- DAVYDOW, Dimitry S., Jeneen M. GIFFORD, Sanjay V. DESAI, O. Joseph BIENVENU a Dale M. NEEDHAM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Medicine* [online]. 2009, roč. 35, č. 5, s. 796–809. ISSN 1432-1238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-009-1396-5
- SALO, Paula, Børge SIVERTSEN, Tuula OKSANEN, Noora SJÖSTEN, Jaana PENTTI, Marianna VIRTANEN, Mika KIVIMÄKI a Jussi VAHTERA. Insomnia symptoms as a predictor of incident treatment for depression: prospective cohort study of 40,791 men and women. *Sleep Medicine* [online]. 2012, roč. 13, č. 3, s. 278–284. ISSN 1878-5506. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2011.06.022
- PERLIS, Michael L., Leisha J. SMITH, Jeffrey M. LYNESS, Sara R. MATTESON, Wil R. PIGEON, Carla R. JUNGQUIST a Xin TU. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behavioral Sleep Medicine* [online]. 2006, roč. 4, č. 2, s. 104–113. ISSN 1540-2002. Dostupné z: doi:10.1207/s15402010bsm0402_3
- TANG, Nicole K. Y., Kelly J. WRIGHT a Paul M. SALKOVSKIS. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *Journal of Sleep Research* [online]. 2007, roč. 16, č. 1, s. 85–95. ISSN 0962-1105. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x
- LAUTENBACHER, Stefan, Bernd KUNDERMANN a Jürgen-Christian KRIEG. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews* [online]. 2006, roč. 10, č. 5, s. 357–369. ISSN 1087-0792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smr.2005.08.001
- CAMPBELL, Claudia M., Sara C. BOUNDS, Mpepera B. SIMANGO, Kenneth R. WITMER, James N. CAMPBELL, Robert R. EDWARDS, Jennifer A. HAYTHORNTHWAITE a Michael T. SMITH. Self-reported sleep duration associated with distraction analgesia, hyperemia, and secondary hyperalgesia in the heat-capsaicin nociceptive model. *European Journal of Pain* (London, England) [online]. 2011, roč. 15, č. 6, s. 561–567. ISSN 1532-2149. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejpain.2010.11.014
- DAMASCENO, Fabio, Gabriela O. SKINNER, Aline GOMES, Paulo C. ARAÚJO a Olga M. M. S. DE ALMEIDA. Systemic amitriptyline administration does not prevent the increased thermal response induced by paradoxical sleep deprivation. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* [online]. 2009, roč. 94, č. 1, s. 51–55. ISSN 1873-5177. Dostupné z: doi:10.1016/j.pbb.2009.07.005
- TIEDE, Wiebke, Walter MAGERL, Ulf BAUMGÄRTNER, Benno DURRER, Ulrike EHLERT a Rolf-Detlef TRÉEDE. Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain* [online]. 2010, roč. 148, č. 1, s. 36–42. ISSN 1872-6623. Dostupné z: doi:10.1016/j.pain.2009.08.029
- ARIMA, T., P. SVENSSON, C. RASMUSSEN, K. D. NIELSEN, A. M. DREWES a L. ARENDT-NIELSEN. The relationship between selective sleep deprivation, nocturnal jaw-muscle activity and pain in healthy men. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2001, roč. 28, č. 2, s. 140–148. ISSN 0305-182X.
- OLDER, S. A., D. F. BATTAFARANO, C. L. DANNING, J. A. WARD, E. P. GRADY, S. DERMAN a I. J. RUSSELL. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *The Journal of Rheumatology*. 1998, roč. 25, č. 6, s. 1180–1186. ISSN 0315-162X.
- ROEHRS, Timothy, Maren HYDE, Brandi BLAISDELL, Mark GREENWALD a Thomas ROTH. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*. 2006, roč. 29, č. 2, s. 145–151. ISSN 0161-8105.
- MOLDOFSKY, H. a P. SCARISBRICK. Induction of neuroasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosomatic Medicine*. 1976, roč. 38, č. 1, s. 35–44. ISSN 0033-3174.
- O'BRIEN, Erin M., Lori B. WAXENBERG, James W. ATCHISON, Henry A. GREMILLION, Roland M. STAUD, Christina S. MCCRAE a Michael E. ROBINSON. Negative mood mediates the effect of poor sleep on pain among chronic pain patients. *The Clinical Journal of Pain* [online]. 2010, roč. 26, č. 4, s. 310–319. ISSN 1536-5409. Dostupné z: doi:10.1097/AJP.0b013e3181c328e9
- TUCKER, Adrienne M., Paul WHITNEY, Gregory BELENKY, John M. HINSON a Hans P. A. VAN DONGEN. Effects of sleep deprivation on dissociated components of executive functioning. *Sleep*. 2010, roč. 33, č. 1, s. 47–57. ISSN 0161-8105.
- ELLENBOGEN, Jeffrey M., Justin C. HULBERT, Robert STICKGOLD, David F. DINGES a Sharon L. THOMPSON-SCHILL. Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Current biology: CB* [online]. 2006, roč. 16, č. 13, s. 1290–1294. ISSN 0960-9822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2006.05.024
- WILLIAM D. S. KILLGORE, Mareen Weber. Sleep Deprivation and Cognitive Performance [online]. 2014, s. 209–229. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4614-9087-6_16
- PATEL, Sanjay R., Najib T. AYAS, Mark R. MALHOTRA, David P. WHITE, Eva S. SCHERNHAMMER, Frank E. SPEIZER, Meir J. STAMPFER a Frank B. HU. A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep*. 2004, roč. 27, č. 3, s. 440–444. ISSN 0161-8105.